

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 11  
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2016

***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 11  
№ 4

ASTRAKHAN – 2016

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2016

Том 11

№ 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.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

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

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

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Редакционный совет

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

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

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

М. ВЕЛИЧКОВИЧ ПЕРАТ – MD, PhD, профессор (Словения)

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

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

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

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

С.Т. ТУРУСПЕКОВА – доктор медицинских наук (Казахстан)

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

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

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

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

### Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

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

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

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2016

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

2016

Volume 11

№ 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. AFANASJEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

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

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

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

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

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

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

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Editorial Council

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

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

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

M. VELIČKOVIĆ PERAT – MD, PhD, Professor (Slovenia)

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

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

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

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

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

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

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

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

S.T. TURUSPEKOVA – Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)

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

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

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

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

#### Executive Editor – O.V. DENISOV

*The materials of represented articles are reviewed.*

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

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

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

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

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2016

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>А.В. Астахин, О.О. Евлашева, Б.Н. Левитан</i> Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике.....	9
<i>П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.А. Кажера, Ф.Р. Асфандияров</i> История и развитие фаллопротезирования.....	18
<i>В.В. Леонов, А.Ю. Миронов, И.В. Ананьина, Е.Е. Рубальская, Л.Г. Сентюрова</i> Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции.....	24
<i>А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, С.А. Бердиева, О.Ю. Филимонов</i> Методы снижения кровопотери при кесаревом сечении.....	37
<i>К.А. Силаев, И.Б. Манухин, С.П. Синчихин</i> Психопрофилактическая подготовка к родам: новое о старом.....	43
<i>М.Ф. Черкасов, А.Ю. Хиндикайнен, А.А. Помазков</i> Методы диагностики, профилактики и лечения осложнений герниопластики.....	50
<i>М.А. Чичкова, А.А. Светличкина</i> Возможности адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам у лиц с ограниченными слуховыми возможностями.....	64

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.А. Башкатов</i> Влияние устойчивости к гипоксии на латентные переменные динамики свободнорадикального окисления после перенесенной аноксии.....	72
<i>А.В. Воронков, С.А. Лужнова, М.А. Самотруева, Биллель Суда, Н.М. Габитова</i> Оценка влияния новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников на гематологические показатели крыс.....	82
<i>Е.Л. Жуков, Е.А. Хапилина, Н.Н. Медведева</i> Развитие потомства мышей при длительном пероральном введении гидрозолей нанодiamondов.....	88
<i>Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Л.В. Заклякова</i> Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности.....	93
<i>Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова</i> Особенности коллагенового обмена в сопоставлении с иммунологическим статусом у больных туберкулезом легких.....	100
<i>Л.Д. Цатурян, А.А. Шевякова, Е.О. Меликбекян, Р.Х. Кувандыкова, М.О. Цатурян</i> Особенности показателей клеток периферической крови у юношей разной национальности с учетом типов конституции.....	105
<i>А.А. Цибизова, И.А. Брынцева, М.А. Самотруева, С.А. Тимошин, В.И. Войнова</i> Разработка состава ректальных суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи «Тинакская».....	110

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>М.В. Медведева</i> Эффективность применения препарата «Гистохром» в составе комплексной терапии бактериального кератоконъюнктивита в условиях действия аномального магнитного поля.....	119
--	-----

<i>Д.С. Тунгусов, А.В. Молочков, И.И. Чернов, С.А. Шагин, Д.А. Кондратьев, А.П. Мотрева, М.Н. Исаев, С.С. Екимов, Д.Г. Тарасов</i>	
Спазм коронарных артерий после коронарного шунтирования у пожилых пациентов.....	124
<i>М.О. Филиппова, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова</i>	
Ритмическая структура колебаний микрокровотока у больных ишемической болезнью сердца.....	129
<b>НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	
<i>Д.В. Богомолов, П.Г. Джувалыков, Б.Н. Кульбицкий, Ю.В. Збруева, В.А. Путинцев</i>	
Применение некоторых иммуногистохимических и поляризационных методов в судебно-медицинской кардиоморфологии.....	136
<b>ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ</b>	
<i>А.К. Иорданишвили, А.А. Сериков</i>	
Методология диагностики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава.....	142
<i>А.С. Ayena, M. Agassounon Djikpo Tchibozo, V. Chegnimonhan, T.C. Guidi, L.A. Udochkina, S.L. Baba-Moussa</i>	
Diversity of plant resources used in Southern Benin in the treatment of gastroenteritis (diarrhoea, vomiting and abdominal cramps).....	151
<b>ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ</b> .....	171

## CONTENTS

### SCIENTIFIC REVIEWS

<i>A.V. Astakhin, O.O. Evlasheva, B.N. Levitan</i> Clinical and diagnostic value of myelin basic protein and neuron specific enolase in medical practice.....	9
<i>P.S. Kyzlasov, A.G. Martov, A.A. Kazhera, F.R. Asfandiyarov</i> The history and development of the penile implant.....	18
<i>V.V. Leonov, A.Yu. Mironov,</i> <i>I.V. Anan'ina, E.E. Rubalskaya, L.G. Sentyurova</i> Siderophores of microbes: structure, properties and functions.....	24
<i>A.E. Sarbasova, S.P. Sinchikhin,</i> <i>L.V. Stepanyan, S.A. Berdieva, O.Yu. Filimonov</i> Methods to reduce blood loss at cesarean section.....	37
<i>K.A. Silaev, I.B. Manukhin, S.P. Sinchikhin</i> Psychoprophylactic preparation for childbirth: new about the old.....	43
<i>M.F. Cherkasov, A.Yu. Khindikaynen, A.A. Pomazkov</i> Methods of diagnosis, prevention and treatment of complications of hernia repair.....	50
<i>M.A. Chichkova, A.A. Svetlichkina</i> Possibilities of adaptation of the cardiovascular system to exercise in people with limited hearing capabilities.....	64

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>G.A. Bayburina, E.A. Nurgaleeva, S.A. Bashkatov</i> Influence of anoxia tolerance on latent variables of free-radical oxidation dynamics after undergoing anoxia.....	72
<i>A.V. Voronkov, S.A. Luzhnova, M.A. Samotrueva,</i> <i>Billel Suda, N.M. Gabitova</i> Study of the influence of some new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their non-cyclic precursors on hematological parameters of rats.....	82
<i>E.L. Zhukov, E.A. Khapilina, N.N. Medvedeva</i> Development of posterity of mice at long oral administration of nanodiamond hydrosols.....	88
<i>E.I. Myasoedova, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova,</i> <i>L.P. Voronina, L.V. Zaklyakova</i> Markers of myocardial fibrosis in patients with ischemic cardiomyopathy: relationship with the severity of symptoms of chronic heart failure.....	93
<i>L.G. Tarasova, E.N. Strel'tsova</i> Features of collagen exchange as compared to immunological status of patients with pulmonary tuberculosis.....	100
<i>L.D. Tsaturyan, A.A. Shevyakova, E.O. Melikbekyan,</i> <i>R.Kh. Kuvandykova, M.O. Tsaturyan</i> Features of indices of peripheral blood cells in young men of different nationalities taking into account their somatotypes.....	105
<i>A.A. Tsibizova, I.A. Bryntseva, M.A. Samotrueva,</i> <i>S.A. Timoshin, V.I. Voynova</i> Formulation development of rectal suppositories with oil extract of the "Tinakskaya" sulfide-silt mud.....	110

### AID TO PRACTICAL DOCTOR

<i>M.V. Medvedeva</i> "Histochrome" drug efficacy in complex therapy of bacterial keratoconjunctivitis under anomalous magnetic field.....	119
--	-----

<i>D.S. Tungusov, A.V. Molochkov, I.I. Chernov, S.A. Shashin, D.A. Kondratyev, A.P. Motreva, M.N. Isaev, S.S. Ekimov, D.G. Tarasov</i> Coronary artery spasm after coronary artery bypass grafting in elderly patients.....	124
<i>M.O. Philippova, E.A. Polunina, I.V. Sevostyanova</i> The rhythmic structure of the oscillations of the microcirculation in patients with coronary heart disease.....	129
<b>OBSERVATION FROM PRACTICE</b>	
<i>D.V. Bogomolov, P.G. Dzhuvalyakov, B.N. Kul'bitskiy, Yu.V. Zbrueva, V.A. Putintsev</i> The use of certain immunohistochemical and polarization techniques in forensic cardio morphology.....	136
<b>INFORMATION MATERIALS</b>	
<i>A.K. Iordanishvili, A.A. Serikov</i> Methodology of diagnosis of the temporomandibular joint diseases.....	142
<i>A.C. Ayena, M. Agassounon Djikpo Tchibozo, V. Chegnimonhan, T.C. Guidi, L.A. Udochkina, S.L. Baba-Moussa</i> Diversity of plant resources used in Southern Benin in the treatment of gastroenteritis (diarrhoea, vomiting and abdominal cramps).....	151
<b>ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES</b> .....	171

## АСТРАХАНСКОМУ МЕДИЦИНСКОМУ ЖУРНАЛУ 10 ЛЕТ



В 2016 году исполнилось 10 лет с начала издания «Астраханского медицинского журнала».

С первых номеров журнал стал востребованным у авторов и читателей, представляющих научную и медицинскую общественность Астраханской области. Постепенно благодаря деятельной и продуманной издательской деятельности с нашим журналом начали сотрудничать исследователи из других регионов России, а затем – и из других стран.

Расширение географии авторов, публикации результатов передовых отечественных и зарубежных исследований, представляющих интерес как для ученых, так и для практических врачей, организаторов здравоохранения, использование электронных ресурсов для распространения номеров журнала значительно увеличили аудиторию его читателей.

Ссылки на статьи, опубликованные в «Астраханском медицинском журнале», сведения о нем приводятся в научных периодических и неперидических изданиях, выпускающихся в России, странах СНГ, о чем свидетельствует информация в базе данных РИНЦ. Наш журнал уже привлекает внимание специалистов из стран дальнего зарубежья. Информация о нем размещена в международной базе данных NCBI – NLM catalog.

Качество и авторитет журнала обеспечиваются международным составом авторитетных ученых, давших согласие на сотрудничество и принимающих активное участие в работе редакционной коллегии и редакционного совета «Астраханского медицинского журнала».

18 февраля 2010 года «Астраханский медицинский журнал» вошел в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. В настоящее время в журнале могут быть опубликованы статьи диссертантов по следующим группам специальностей: 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.

Хочется пожелать всему редакционному коллективу «Астраханского медицинского журнала», его авторам и читателям дальнейшего плодотворного сотрудничества, творческих успехов и здоровья.

С уважением,  
главный редактор «Астраханского медицинского журнала»,  
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации,  
академик РАЕН  
Халил Мингалиевич Галимзянов

### КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Астахин Александр Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: alex\_astakhin@mail.ru.

*Евлашева Ольга Олеговна*, клинический ординатор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: olga-evlasheva@yandex.ru.

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

Представлены литературные данные по вопросам изучения клинического и диагностического значения основного белка миелина и нейронспецифической енолазы при различных патологических состояниях. Показана целесообразность изучения данных маркеров в случае возникновения ряда заболеваний, протекающих с нейродеструктивными процессами. Исследование сыровоточного содержания этих показателей является ценным для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения патологического процесса.

**Ключевые слова:** основной белок миелина, нейронспецифическая енолаза, нейродеструкция.

### CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF MYELIN BASIC PROTEIN AND NEURON SPECIFIC ENOLASE IN MEDICAL PRACTICE

*Astakhin Aleksandr V.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: alex\_astakhin@mail.ru.

*Evlasheva Olga O.*, clinical resident, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: olga-evlasheva@yandex.ru.

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

The article presents the literature data on the study of clinical and diagnostic value of myelin basic protein and neuron specific enolase in various pathological conditions. It shows the expediency of studying these markers in a number of diseases that are accompanied by neurodestructive processes. The study of serum content of these indicators is valuable for the diagnosis, monitoring and prognosis of a pathological process.

**Key words:** myelin basic protein, neuron-specific enolase, neurodestruction.

В случае возникновения ряда заболеваний и патологических состояний, протекающих с повреждением нервной ткани, отмечается выход нейронспецифических белков из поврежденных клеток центральной нервной системы (ЦНС) в интерстициальное пространство и далее в биологические среды [3]. Исследование сыровоточного содержания этих показателей может оказаться полезным для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения патологического процесса. В последние годы перспективным направлением в нейроиммунологии стало исследование нейроспецифических белков, в частности основного белка миелина (ОБМ) и нейронспецифической енолазы (НСЕ), с целью диагностики различных заболеваний, сопровождающихся нейродеструктивными процессами.

Миелин был открыт в 1854 г. выдающимся немецким ученым Р. Вирховым, изучавшим экстракты тканей головного мозга грызунов с помощью светового микроскопа. Однако основополагающие исследования, посвященные изучению структуры миелина, были выполнены только

в 70–80-е годы прошлого века. Согласно этим работам, уникальная структура миелина формируется путем спирального обвития аксонов нейронов отростками миелинообразующих клеток [15, 16].

По химическому составу миелин – это смесь липоидных и белковых веществ, входящих в состав внутреннего слоя оболочки нервного волокна и интенсивно окрашивающихся осмиевой кислотой в темно-коричневый цвет. Миелин представляет собой липопротеидную мембрану, состоящую из биомолекулярного липидного слоя, который расположен между мономолекулярными слоями белков, и спирально закрученную вокруг интернодального сегмента нервного волокна.

Структура миелиновой мембраны содержит два вида белков – внутренние (intrinsic), которые прочно связаны с мембраной, и внешние (extrinsic), расположенные поверхностно. Такое строение мембраны является асимметричным по химическому составу и электрическому заряду [5, 17].

Функции миелиновой оболочки заключаются в:

- ускоренном проведении волны нервного возбуждения;
- построении опорного молекулярного матрикса нейритов и обеспечении их трофического роста;
- поддержании структурно-функциональной динамичности систем трансцеллюлярной коммуникации клеток [16].

Белки миелиновой оболочки – основной белок (30 % от общего белка миелина) и протеолипидная белковая фракция (до 50 %). ОБМ составляет основную массу белкового компонента миелина, является одним из ключевых структурно-функциональных компонентов миелиновой оболочки. Он хорошо изучен, термостабилен и состоит из 130 аминокислот. Значительный процент из них (приблизительно 25 %) – основные аминокислоты (аргинин, лизин и гистидин), равномерно распределенные по всей полипептидной цепи. Такие особенности приводят к взаимодействию всей молекулы ОБМ с карбоксильными группами мембранных липидов. Основной белок миелина находится в комплексе с липидами и имеет молекулярную массу около 30 кДа. ОБМ участвует в регуляции белково-липидного соотношения мембраны миелина, действуя как «молекулярное сито». Также известно, что ОБМ взаимодействует с белками цитоскелета и влияет на их комплектацию и полимеризацию [16, 17, 26].

Разрушение миелина является универсальным механизмом реакции нервной ткани на повреждение. Болезни миелина подразделяются на две основные группы: миелинопатии и миелинокластии. Миелинопатии связаны с биохимическим дефектом строения миелина, как правило, генетически обусловленным. В основе миелинокластических (или демиелинизирующих) заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием различных воздействий (как внешних, так и внутренних). Подразделение на эти две группы весьма условно, так как первые клинические проявления миелинопатий могут быть связаны с воздействием различных внешних факторов, а миелинокластии, вероятнее всего, развиваются у предрасположенных лиц [5].

При повреждении ЦНС нарушается функция гематоэнцефалического барьера, что сопровождается повышением концентрации ОБМ в сыворотке крови. Многочисленные исследования показали, что ОБМ является чувствительным маркером повреждения гематоэнцефалического барьера [24, 38].

ОБМ является на сегодняшний день одним из наиболее изученных нейронспецифических белков, показана его высокая диагностическая значимость при целом ряде заболеваний ЦНС: травматических, воспалительных, сосудистых, опухолевых и токсических поражениях [5, 17].

Наиболее детально изучено состояние ОБМ при рассеянном склерозе. При характерной для этой патологии демиелинизации ОБМ и/или его фрагменты поступают в спинномозговую жидкость (СМЖ) и поэтому могут быть использованы в качестве клинико-лабораторного маркера разрушения миелина для диагностики, оценки прогноза и контроля лечения рассеянного склероза [5].

Показано, что повышение уровня ОБМ в ликворе наблюдается примерно в 80 % случаев обострения рассеянного склероза и лишь у немногих пациентов в ремиссии заболевания. Нарастание уровня ОБМ соотносится с прогрессированием изменений по данным магнитно-резонансной томографии и сохраняется в течение 5–6 недель после начала обострения. На фоне терапии глюкокортикостероидами концентрация ОБМ снижается [27].

Интересные данные получены при изучении ОБМ у больных с ишемическим поражением ЦНС. Так, при исследовании содержания ОБМ в цереброспинальной жидкости 20 больных с ишемическим инсультом выявлена значительная вариабельность величин концентрации белка. Уровень ОБМ у больных, перенесших ишемический инсульт, составил в среднем  $26,8 \pm 12,2$  нг/мл, что значительно превысило показатели в контрольной группе. Также было установлено, что концентрация данного маркера нейродеструкции была достоверно выше у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами инсульта ( $60,1 \pm 29,9$  нг/мл), чем у пациентов с поражением легкой степени тяжести

(7,5 ± 2,4 нг/мл) [28].

Серия исследований была посвящена количественному динамическому анализу ОБМ и НСЕ в сыворотке крови больных с острыми травмами головного мозга [4, 19]. У пациентов в остром периоде после черепно-мозговой травмы уровень ОБМ в сыворотке крови динамично возрастал. Причем у больных с последующей положительной динамикой он был достоверно ниже, чем у лиц с неблагоприятным исходом (смерть пациента). Авторы исследования пришли к выводу, что концентрация ОБМ в сыворотке крови коррелирует со степенью повреждения ткани мозга и определение уровня этого белка (наряду с определением НСЕ) может служить достоверным лабораторным маркером объема и степени повреждения ткани мозга при острых черепно-мозговых травмах [4]. А. Baker и соавторами предложено использовать определение концентрации ОБМ в сыворотке крови для оценки результатов лечения черепно-мозговых травм [19].

Ряд исследований был посвящен количественному анализу ОБМ при гидроцефалии. В частности, было показано, что определение ОБМ в СМЖ при гидроцефалии может служить маркером активности ее развития, в связи с чем рекомендовано проведение иммунохимического мониторинга ОБМ в динамике при прогнозировании постгеморрагических гидроцефалий [33].

Большое количество работ посвящено изучению концентрации ОБМ в СМЖ и сыворотке крови у больных с различными опухолями головного мозга [31, 32]. Н. Nakagawa и соавторы провели количественное определение ОБМ методом радиоиммунного анализа у пациентов с различными видами глиальных опухолей, включая злокачественные. Высокие концентрации ОБМ авторы выявили у пациентов с диссеминацией злокачественных опухолей в мозговую оболочку. В случаях позитивной реакции организма пациентов на химио- или рентгенотерапию (что подтверждалось с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, при общем и цитологическом исследовании СМЖ, а также клиническом обследовании), обнаруживалось достоверное снижение концентрации ОБМ в биологических жидкостях, а в некоторых случаях даже до уровня нормы. Был сделан вывод о перспективности применения количественного мониторинга ОБМ для диагностики и прогнозирования течения патологического процесса, обусловленного различными видами глиальных опухолей [32].

Интересные данные были получены W. Liu и соавторами, которые изучили связь между повышением уровня ОБМ в сыворотке крови и наличием метастазов рака легкого в головной мозг. В ходе исследования 68 пациентов с раком легкого были разделены на 2 группы: с церебральными метастазами и без таковых. У всех больных определяли концентрацию ОБМ в сыворотке крови. Было показано, что уровень экспрессии ОБМ в группе пациентов с церебральными метастазами был достоверно выше, чем в группе без метастазов ( $p < 0,05$ ). Полученные данные продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции между экспрессией ОБМ в сыворотке крови и метастазами рака легкого в головной мозг. Учитывая полученные результаты, авторы делают вывод о том, что ОБМ является предиктором церебральных метастазов рака легкого [30].

Большой интерес представляют экспериментальные работы, направленные на изучение влияния алкоголя на структуру нейронов ЦНС. Так, по данным ряда исследований, у лабораторных животных хроническое потребление этанола вызывает патологические изменения ЦНС, в частности разрушение миелиновой оболочки, деформацию и дезорганизацию ее компонентов [18, 39].

W. Vargas был осуществлен следующий эксперимент. У молодых самцов крыс, ежедневно получавших либо подслащенный алкоголь, либо подслащенную воду (контрольная группа), было изучено содержание миелина в префронтальной коре мозга, отвечающей за рассуждение и принятие решений. Установлено, что у употреблявших алкоголь животных уровень миелина в префронтальной коре оказался ниже, чем в контрольной группе. Причем у экспериментальных животных, подвергшихся воздействию алкоголя, стойкий дефицит миелина в префронтальной коре головного мозга сохранялся и в зрелом возрасте [39].

При изучении фетального алкогольного синдрома Bichenkov E. с соавторами обнаружили, что тератогенный эффект этанола обусловлен в том числе и тем, что он ингибирует экспрессию ОБМ. Причем степень ингибирования прямо пропорциональна длительности воздействия алкоголя. Так же было установлено, что этанол нарушает процессы нормальной миелинизации, изменяя состав миелиновой оболочки [21].

Енолаза (энолаза, 2-фосфо-D-глицерат гидролиаза, фосфопируват-гидратаза) – гликолитический фермент класса лиаз, катализирующий обратимую реакцию отщепления воды от 2-фосфо-D-глицерата (2-фосфо-D-глицериновой кислоты) с образованием макроэргического соединения – фосфоенолпирувата. Молекулярная масса нативной енолазы составляет от 80 до 95 кДа

(в зависимости от источника). Енолаза существует в виде нескольких димерных изоферментов (aa, ab, ay, bb и уу), образованных из трех субъединиц – a, b и y [13, 29].

НСЕ определяется в нейронах, нейроэндокринных клетках нервной системы, эритроцитах, тромбоцитах, является единственным известным сегодня общим маркером всех дифференцированных нейронов и относится к внутриклеточным энзимам ЦНС [13, 29].

Из вышеперечисленного следует, что НСЕ обладает разнообразными биологическими свойствами. Круг работ, посвященных исследованию этого фермента при различной патологии, обширен и постоянно расширяется. В частности, имеется ряд исследований, посвященных клинко-патогенетическому значению этого фермента при различных онкологических заболеваниях.

В опухолевых клетках происходит усиленный синтез этого фермента, что обеспечивает высокую скорость гликолиза, вследствие чего происходит активное разрастание опухоли и ее распространение в окружающие ткани. Повышение уровня НСЕ часто наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, а также при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, нейроэндокринных опухолях и нейробластоме [20, 23, 29].

НСЕ является ведущим маркером мелкоклеточного рака легких (повышение наблюдается в 60–81 % всех случаев мелкоклеточного рака бронхов) [23, 29]. Отсутствуют корреляционные связи с локализацией метастазов или с церебральными метастазами, но установлена высокая корреляция с клинической стадией (прогрессированием) данной патологии. Во время ремиссии у 80–96 % пациентов определяются нормальные значения НСЕ. Рост концентрации маркера наблюдается в случае рецидива (латентный период при этом может составлять 1–4 месяца, динамика экспоненциальная, с периодом удвоения 10–94 дня, коррелирующая с прогнозом). В контроле лечения НСЕ может использоваться в качестве единственного прогностического фактора (диагностическая чувствительность составляет 93 %, позитивная предсказательная ценность – 92 %) [25, 31].

Проведено исследование, направленное на определение роли НСЕ в диагностике нейроэндокринных опухолей легких, его чувствительности и специфичности для разных степеней злокачественности этих опухолей. Результаты показали, что НСЕ является чувствительным маркером нейроэндокринной дифференцировки; его чувствительность составляет 90 % для типичных карциноидов, 85 % – для атипичных, 70 % – для мелкоклеточных раков. В целом чувствительность этого маркера при диагностике нейроэндокринных опухолей легких составляет 80,5 %. Каких-либо существенных различий в характере экспрессии НСЕ в нейроэндокринных опухолях различной степени злокачественности и разных клинических стадий выявлено не было. Согласно полученным данным, НСЕ при достаточно высокой чувствительности демонстрирует низкую специфичность. В связи с этим не рекомендуется определение нейронспецифической енолазы для иммуногистохимической дифференциальной диагностики нейроэндокринных и ненейроэндокринных эпителиальных опухолей легких [14].

По данным ряда авторов, повышение НСЕ выявляется у больных с нейробластомой. Так, уровень НСЕ у детей с нейробластомой составил  $60,84 \pm 47,28$  мг/л ( $p < 0,001$ ), что было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $6,2 \pm 3,5$  мг/л). Высокий уровень НСЕ при нейробластоме считается неблагоприятным прогностическим признаком [22].

Повышение уровня сывороточной НСЕ является предиктором повреждения нейронов при тяжелом течении сепсиса и септическом шоке [40].

Доказана возможность применения НСЕ как клинко-диагностического критерия оценки степени повреждения нейронов головного мозга при ишемических и геморрагических инсультах, эпилепсии, травматической болезни головного мозга и других деструктивных заболеваниях центральной нервной системы [3, 4, 6, 8, 13].

Вышесказанное позволяет считать данный энзим специфическим маркером повреждений нервной системы [3].

Перспективным прикладным направлением в нейроиммунохимии стала разработка методов определения НСЕ в биологических жидкостях в целях диагностики заболеваний ЦНС [8].

Доказана возможность использования НСЕ как клинко-диагностического критерия в оценке степени поражения нейронов при ишемических и геморрагических инсультах [29, 41].

Анализ НСЕ может использоваться в качестве одного из дополнительных методов диагностики при симптоматической эпилепсии различной этиологии. Сравнительный анализ содержания НСЕ после припадков, вызванных посттравматической и сосудистой эпилепсией, показал относительно повышенный уровень НСЕ при посттравматической эпилепсии по сравнению с сосудистой формой заболевания. Наиболее высокое содержание НСЕ наблюдается у больных с относительно высокой частотой припадков [13].

НСЕ присутствует в нейронах мозга и периферической нервной ткани, ее повышение в крови может указывать на нарушение гематоэнцефалического барьера в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и разрушения нервной ткани. При ушибе головного мозга в раннем периоде в крови больных повышается уровень НСЕ. Причем при ушибе средней степени тяжести концентрация фермента достигает максимальных значений на 7 сутки с последующим снижением к 14 суткам после травмы. При тяжелом ушибе головного мозга содержание НСЕ максимально нарастает к 7 суткам и сохраняет высокие значения на 14 сутки после ЧМТ [6].

Серия работ посвящена изучению диагностических возможностей НСЕ как маркера нарушения нейронального гликолиза при шизофрении, сенильной деменции и болезни Альцгеймера [12, 35]. В исследовании F. Schmidt и соавторов установлено повышение уровня НСЕ в СМЖ у пациентов с болезнью Альцгеймера [35].

В результате проведенного ряда исследований по содержанию НСЕ в сыворотке крови больных с паркинсонизмом и дисциркуляторной энцефалопатией оказалось, что более чем в половине случаев, а именно – у 29 (55,8 %) больных, страдающих паркинсонизмом, уровень НСЕ был повышен. При этом в контрольной группе высокие цифры НСЕ были выявлены лишь у 8 (36,4 %) пациентов [2, 12].

Имеются данные о роли НСЕ как прогностического маркера исхода остановки сердца [36]. Авторами работы сделан вывод о том, что НСЕ является надежным предиктором неблагоприятного исхода остановки сердца.

Заслуживает внимание работа, посвященная изучению уровня НСЕ у больных артериальной гипертензией (АГ). Было установлено, что значения НСЕ повышены в целом по группе больных АГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц, при этом более высокий ее уровень в сыворотке крови ассоциировался с более грубыми нарушениями когнитивного функционирования. Таким образом, НСЕ может рассматриваться как дополнительный диагностический маркер церебральной дисфункции у больных АГ, а высокие показатели НСЕ в сыворотке крови являются предикторами неблагоприятного исхода [10].

Как известно, течение и прогноз многих заболеваний печени (прежде всего ЦП) в значительной мере определяется наличием и степенью выраженности поражения ЦНС.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате острой и хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

В патогенезе ПЭ основную роль играет поражение ЦНС токсическими веществами, не обезвреженными патологически измененной печенью [9, 11]. Учитывая крайнюю агрессивность этих веществ, можно предположить, что под их воздействием происходит деструкция нервной ткани с высвобождением в жидкие среды организма продуктов ее распада. Из вышеизложенного следует, что такие маркеры нейродеструкции, как НСЕ и ОБМ могут иметь существенное клиническое значение при заболеваниях печени. В отечественной и мировой литературе имеются единичные сообщения о состоянии этих нейронспецифических белков при патологии печени. Полученные результаты часто носят противоречивый характер.

Установлено, что у пациентов с патологией печени, осложнившейся явлениями фульминантной печеночно-клеточной недостаточности, уровень НСЕ оказался достоверно повышенным по сравнению с контролем. Причем у больных с развившемся на фоне печеночно-клеточной недостаточности отеком мозга и последующим летальным исходом концентрация изучаемого белка была наибольшей. Кроме того, авторы выявили прямую корреляционную связь между уровнем аммиака и концентрацией НСЕ в плазме крови. Было высказано предположение о наличии у аммиака нейротоксического эффекта, что закономерно ведет к нейродеструктивным процессам и высвобождению НСЕ в периферическую кровь [37].

Близкие результаты были получены А. Saleh. Так, установлено наличие у больных с печеночной энцефалопатией положительной слабой силы корреляционной связи между концентрацией НСЕ в периферической крови и выраженностью когнитивных нарушений ( $r < 0,5$ ) [34].

Интересные данные выявлены при изучении концентрации ОБМ и НСЕ в сыворотке крови у больных с различной патологией печени. У части больных циррозом печени установлено повышение концентрации изучаемых маркеров нейродеструкции, причем по мере прогрессирования заболевания, его декомпенсации и развития осложнений наблюдался существенный рост данных показателей. Установлена прямая корреляционная связь с проявлениями хронической печеночной энцефалопатии [1, 7].

Резюмируя вышесказанное, следует признать целесообразность изучения концентрации

нейронспецифической енолазы и основного белка миелина при целом ряде заболеваний, протекающих с нейродеструктивными процессами. Получение новых данных о динамике колебаний уровня этих нейронспецифических белков позволит уточнить их клиническое значение при данной патологии, разработать новые диагностические критерии.

### Список литературы

1. Астахин, А. В. Диагностическая значимость маркеров нейродеструкции у больных хроническим гепатитом и циррозом печени / А. В. Астахин, О. О. Евлашева, Б. Н. Левитан // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 42–46.
2. Гашилова, Ф. Ф. Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер паркинсонизма / Ф. Ф. Гашилова, Н. Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 28–33.
3. Гребенюк, О. В. Скрининг содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями / О. В. Гребенюк, В. М. Алифирова, Н. Г. Жукова, Т. Т. Радзивил, Ф. Ф. Гашилова, Е. Ю. Лапина, И. А. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение № 1. – С. 208–211.
4. Гришанова, Т. Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т. Г. Гришанова, А. В. Будаев, Е. В. Григорьев // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1-2. – С. 86–90.
5. Гусев, Е. И. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко // *Consilium Medicum*. – 2000. – № 2. – С. 84–88.
6. Дуйсебеков, М. М. Содержание нейронспецифической енолазы и цилиарного нейротрофического фактора у больных с ушибом головного мозга / М. М. Дуйсебеков // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2011. – Т. 25, № 4. – С. 14–17.
7. Евлашева, О. О. Маркеры нейродеструкции (общий белок миелина и нейронспецифическая енолаза) при хронической печеночной энцефалопатии / О. О. Евлашева, А. В. Астахин, Б. Н. Левитан // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 111.
8. Жукова, И. А. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса / И. А. Жукова, В. М. Алифирова, Н. Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 2 – С. 15–21.
9. Ивашкин, В. Т. Заболевания печени и печеночная энцефалопатия / В. Т. Ивашкин, Ф. И. Комаров, И. О. Иваников // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 150–155.
10. Майкотова, А. М. Цереброваскулярная дисфункция у больных артериальной гипертензией / А. М. Майкотова // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 11–14.
11. Павлов, Ч. С. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 1. – С. 44–53.
12. Преображенская, И. С. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями / И. С. Преображенская, В. П. Чехонин, Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 5. – С. 39–42.
13. Рахимбаева, Г. С. Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии / Г. С. Рахимбаева, Н. С. Рашидова // Международный неврологический журнал. – 2011. – Т. 2, № 40. – С. 123–128.
14. Сайнога, Т. В. Нейронспецифическая енолаза в диагностике нейроэндокринных опухолей легких / Т. В. Сайнога, А. А. Славинский // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 11. – С. 45–46.
15. Семенова, А. В. Основной белок миелина (получение моноклональных антител, разработка иммуноферментного анализа и клинико-лабораторное применение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Семенова. – Томск, 2002. – 21 с.
16. Ушакова, Г. А. Основной белок миелина : структура, свойства, изоформы и посттрансляционные модификации / Г. А. Ушакова, А. Е. Жданкин // *Argiogi*. Серия : Естественные и технические науки. – 2014. – № 6. – С. 31.
17. Чехонин, В. П. Основной белок миелина, строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний // В. П. Чехонин, О. И. Гурина, Т. Б. Дмитриева, А. В. Семенова, Е. А. Савченко, М. Э. Григорьев // Биомедицинская химия. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 549–563.
18. Alfonso-Loeches, S. Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse / S. Alfonso-Loeches, M. Pascual, U. Gómez-Pinedo, M. Pascual-Lucas, J. Renau-Piqueras, C. Guerri // *Glia*. – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 948–964.
19. Baker, A. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients / A. Baker, S. Rhind, L. Morrison // *J. Neurotrauma*. – 2009. – Vol. 26. – P. 1227–1240.

20. Bharti, A. Biomarker discovery in lung cancer – promises and challenges of clinical proteomics / A. Bharti, P. C. Ma, R. Salgia // *Mass Spectrom Rev.* – 2007 – Vol. 26, № 3. – P. 451–466.
21. Bichenkov, E. Ethanol alters the expressions of c-Fos and myelin basic protein in differentiating oligodendrocytes / E. Bichenkov, J. Ellingson // *Alcohol.* – 2009. – Vol. 43, № 8. – P. 627–634.
22. Bolkar, S. Biochemical parameters in neuroblastoma / S. Bolkar, M. Ghadge, A. Raste // *Indian Journal of Clinical Biochemistry* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 293–295.
23. Bonner, J. Significance of Neuron-specific Enolase Levels before and during Therapy for Small Cell Lung Cancer / J. Bonner, J. Sloan, K. Rowland // *Clin Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 597–601.
24. D'Aversa, T. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain barrier disruption : implications for the pathogenesis of multiple sclerosis / T. D'Aversa, E. Eugenin, L. Lopez, J. Berman // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 39. – P. 270–283.
25. Dorren, M. Role biological markers find probes of lung carcinomas / M. Dorren // *Clin. Resp. Physiol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 137–146.
26. Garbay, B. Myelin synthesis in the peripheral nervous system / B. Garbay, A. Heape, F. Sargueil, C. Cassagne // *Progress in neurobiology.* – 2000. – Vol. 61, № 3. – P. 267–304.
27. Giovannoni, G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers / G. Giovannoni // *Disease Markers.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 187–196.
28. Hjalmarsson, C. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson, K. Blennow, H. Zetterberg, N. D. Åberg, B. Olsson, C. Eckerström, L. Bokemark, A. Wallin // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 51–58.
29. Isgro, M. Neuron – specific enolase as a biomarker : biochemical and clinical aspects / M. Isgro, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P. 125–143.
30. Liu, W. Association between brain metastasis from lung cancer and the serum level of myelin basic protein / W. Liu, J. Zhao, Y. Wei // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 1048–1050.
31. Lloyd, K. Basis and clinical Tumor Immunology / K. Lloyd. – Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983. – 348 p.
32. Nakagawa, H. Myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors / H. Nakagawa, M. Yamada, T. Kanayama, K. Tsuruzono, Y. Miyawaki, K. Tokiyoshi, Y. Hagiwara, T. Hayakawa // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 34, № 5. – P. 825–833.
33. Naureen, I. Fingerprint changes in CSF composition associated with different aetiologies in human neonatal hydrocephalus : glial proteins associated with cell damage and loss / I. Naureen, K. Waheed, A. Rathore, S. Victor, C. Mallucci, J. Goodden, S. Chohan, J. Miyan // *Fluid Barriers CNS.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 34–46.
34. Saleh, A. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients / A. Saleh, L. Kamel, A. Ghali, A. Ismail, Khayat H. // *East Mediterr. Health.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 1114–1123.
35. Schmidt, F. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease / F. Schmidt, R. Mergl, B. Stach, I. Jahn, H. Gertz, P. Schonknecht // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 570. – P. 81–85.
36. Stammel, P. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C / P. Stammel, O. Collignon, C. Hassager, M. Wise, J. Hovdenes, A. Åneman, J. Horn, Y. Devaux, D. Erlinge, J. Kjaergaard, Y. Gasche, M. Wanscher, T. Cronberg, H. Friberg, J. Wetterslev, T. Pellis, M. Kuiper, G. Gilson, N. Nielsen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 19. – P. 2104–2114.
37. Strauss, G. S-100b and Neuron-Specific Enolase in Patients With Fulminant Hepatic Failure / G. Strauss, M. Christiansen, K. Moller, J. Clemmesen, F. Larsen, G. Knudsen // *Liver Transplantation.* – 2001. – Vol. 7, № 11. – P. 964–970.
38. Tzakos, A. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis / A. Tzakos, A. Troganis, V. Theodorou // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1569–1587.
39. Vargas, W. Alcohol binge drinking during adolescence or dependence during adulthood reduced prefrontal myelin in male rats / W. Vargas, L. Bengston, N. Gilpin, B. Whitcomb, H. Richardson // *Journal of Neuroscience.* – 2014. – Vol. 34, № 44 – P. 14777–14782.
40. Weigand, M. Neuron-specific Enolase as a Marker of Fatal Outcome in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock / M. Weigand, M. Volkmann, H. Schmidt, E. Martin, H. Bohrer, H. Bardenheuer // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 92, № 3. – P. 905–907.
41. Zaheer, S. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi, N. Islam, E. Ullah, N. Akhtar // *Ann. Indian. Acad. Neurol.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 504–508.

## References

1. Astakhin A. V., Evlasheva O. O., Levitan B. N. Diagnosticheskaya znachimost' markerov neyrodestruktsii u bol'nykh khronicheskim gepatitom i tsirrozmom pecheni [Diagnostic significance of neurodestruction markers in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 42–46.
2. Gashilova F. F., Zhukova N. G. Neyronspetsificheskaya enolaza v syvorotke krovi kak diagnosticheskiy marker parkinsonizma [Neuron-specific enolase in serum as a diagnostic marker of Parkinson's disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2005, vol. 4, no. 3, pp. 28–33.
3. Grebenyuk O. V., Alifirova V. M., Zhukova N. G., Radzivil T. T., Gashilova F. F., Lapina E. Yu., Zhukova I. A. Skrining sodержaniya neyronspetsificheskoy enolazy v syvorotke krovi u patsientov s khronicheskimi nevrologicheskimi zabolevaniyami [Screening of the contents of neuron-specific enolase in serum of patients with chronic neurological diseases]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2008, no. S1, pp. 208–211.
4. Grishanova T. G., Budaev A. V., Grigor'ev E. V. Povrezhdenie golovnoy mozga pri tyazhelykh travmakh: znachimost' klinicheskikh shkal i neyronal'nykh markerov [Brain damage in severe trauma: the clinical significance of the scales and neuronal markers]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* [Emergency Medicine], 2011, no. 1-2, pp. 86–90.
5. Gusev E. I., Boyko A. N. Demieliniziruyushchie zabolevaniya tsentral'noy nervnoy sistemy [Demyelinating diseases of the central nervous system]. *Consilium Medicum*, 2000, no. 2, pp. 84–88.
6. Duysebekov M. M. Soderzhanie neyronspetsificheskoy enolazy i tsiliarnogo neyrotroficheskogo faktora u bol'nykh s ushibom golovnoy mozga [The contents of neuron-specific enolase and ciliary neurotrophic factor in patients with brain contusion]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and neurology of Kazakhstan], 2011, vol. 25, no. 4, pp. 14–17.
7. Evlasheva O. O., Astakhin A. V., Levitan B. N. Markery neyrodestruktsii (obshchiy belok mielina i neyronspetsificheskaya enolaza) pri khronicheskoy pechenochnoy entsefalopatii [Markers of neurodestruction (myelin basic protein and neuron-specific enolase) in chronic hepatic encephalopathy]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 3, pp. 111.
8. Zhukova I. A., Alifirova V. M., Zhukova N. G. Neyronspetsificheskaya enolaza kak nespetsificheskii marker neyrodegenerativnogo protsessa [Neurospecific enolase as a nonspecific neurodegenerative process marker]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2011, vol. 10, no. 2, pp. 15–21.
9. Ivashkin V. T., Komarov F. I., Ivanikov I. O. Zabolevaniya pecheni i pechenochnaya entsefalopatiya [Liver diseases and hepatic encephalopathy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Medical Journal of the Russian Federation], 2001, vol. 3, no. 12, pp. 150–155.
10. Maykotova A. M. Tserebrovaskulyarnaya disfunktsiya u bol'nykh arterial'noy gipertoniei [Cerebrovascular dysfunction in patients with arterial hypertension]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and neurology of Kazakhstan], 2013, vol. 33, no. 4, pp. 11–14.
11. Pavlov Ch. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Pechenochnaya entsefalopatiya: patogenez, klinika, diagnostika, terapiya [Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical features, diagnostics, therapy]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2016, no. 1, pp. 44–53.
12. Preobrazhenskaya I. S., Chekhonin V. P., Yakhno N. N. Pronitsaemost' gematoentsefalicheskogo bar'era pri bolezni Al'tsgeymera i parkinsonizme s kognitivnymi narusheniyami [The permeability of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with cognitive impairment]. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov], 2001, no. 5, pp. 39–42.
13. Rakhimbaeva G. S., Rashidova N. S. Neyronspetsificheskaya enolaza v syvorotke krovi kak diagnosticheskiy marker epilepsii [Neuron-specific enolase in blood serum as a diagnostic marker of epilepsy]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International neurological journal], 2011, vol. 40, no. 2, pp. 123–128.
14. Saynoga T. V., Slavinskiy A. A. Neyron-spetsificheskaya enolaza v diagnostike neyroendokrinnnykh opukholey legkikh [Neuron-specific enolase in the diagnosis of neuroendocrine lung tumors]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International journal of experimental education], 2011, no. 11, pp. 45–46.
15. Semenova A. V. Osnovnyy belok mielina (poluchenie monoklonal'nykh antitel, razrabotka immunofermentnogo analiza i kliniko-laboratornoe primenenie). Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The myelin basic protein (production of monoclonal antibodies, development of enzyme-linked immunosorbent assay and clinical and laboratory use). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tomsk, 2002, 21 p.
16. Ushakova G. A., Zhdankin A. E. Osnovnyy belok mielina: struktura, svoystva, izoformy i posttranslyatsionnye modifikatsii [Myelin basic protein: structure, properties, isoforms and post-translational modifications (overview)]. *Apriori. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskie nauki* [Apriori. Series: Natural and Technical Sciences], 2014, no. 6, pp. 31.
17. Chekhonin V. P., Gurina O. I., Dmitrieva T. B., Semenova A. V., Savchenko E. A., Grigor'ev M. E. Osnovnyy belok mielina, stroenie, svoystva, funktsii, rol' v diagnostike demieliniziruyushchikh zabolevaniy [The myelin basic protein structure, properties, functions, role in the diagnosis of demyelinating diseases]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2000, vol. 46, no. 6, pp. 549–563.

18. Alfonso-Loeches S., Pascual M., Gómez-Pinedo U., Pascual-Lucas M., Renau-Piqueras J., Guerri C. Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *Glia*, 2012, vol. 60, no. 6, pp. 948–964.
19. Baker A. J., Rhind S. G., Morrison L. J. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J. Neurotrauma*, 2009, vol. 26, pp. 1227–1240.
20. Bharti A., Ma P. C., Salgia R. Biomarker discovery in lung cancer – promises and challenges of clinical proteomics. *Mass Spectrom Rev.*, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 451–466.
21. Bichenkov E., Ellingson J. Ethanol alters the expressions of c-Fos and myelin basic protein in differentiating oligodendrocytes. *Alcohol*, 2009, vol. 43, no. 8, pp. 627–634.
22. Bolkar S., Ghadge M., Raste A. Biochemical parameters in neuroblastoma. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2008, vol. 23, no. 3, pp. 293–295.
23. Bonner J., Sloan J., Rowland K. Significance of Neuron-specific Enolase Levels before and during Therapy for Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6, pp. 597–601.
24. D'Aversa T. G., Eugenin E. A., Lopez L., Berman J. W. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain barrier disruption: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2013, vol. 39, pp. 270–283.
25. Dorren M. Role biological markers find probes of lung carcinomas // *Clin. Resp. Physiol.* – 2006. – vol. 22, pp. 137–146.
26. Garbay B., Heape A., Sargueil F., Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Progress in neurobiology*, 2000, vol. 61, no. 3, pp. 267–304.
27. Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Disease Markers*, 2006, vol. 22, no. 4, pp. 187–196.
28. Hjalmarsson C., Bjerke M., Andersson B., Blennow K., Zetterberg H., Aberg N., Olsson B., Eckerström C., Bokemark L., Wallin A. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, 2014, vol. 19, no. 6, pp. 51–58.
29. Isgro M., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.*, 2015, vol. 867, pp. 125–143.
30. Liu W., Zhao J., Wei Y. Association between brain metastasis from lung cancer and the serum level of myelin basic protein. *Exp. Ther. Med.*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 1048–1050.
31. Lloyd K. *Basis and clinical Tumor Immunology*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983, 348 p.
32. Nakagawa H., Yamada M., Kanayama T., Tsuruzono K., Miyawaki Y., Tokiyoshi K., Hagiwara Y., Hayakawa T. Myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors. *Neurosurgery*, 1994, vol. 34, no. 5, pp. 825–833.
33. Naureen I., Waheed Kh., Rathore A.W., Victor S., Mallucci C., Goodden J. R., Chohan S. N., Miyan J. A. Fingerprint changes in CSF composition associated with different aetiologies in human neonatal hydrocephalus: glial proteins associated with cell damage and loss. *Fluid Barriers CNS*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 34–46.
34. Saleh A., Kamel L., Ghali A., Ismail A., Khayat H. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients. *East Mediterr. Health*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 1114–1123.
35. Schmidt F., Mergl R., Stach B., Jahn I., Gertz H., Schonknecht P. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 2014, vol. 570, pp. 81–85.
36. Stammel P., Collignon O., Hassager C., Wise M., Hovdenes J., Åneman A., Horn J., Devaux Y., Erlinge D., Kjaergaard J., Gasche Y., Wanscher M., Cronberg T., Friberg H., Wetterslev J., Pellis T., Kuiper M., Gilson G., Nielsen N. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, vol. 65, no. 19, pp. 2104–2114.
37. Strauss G., Christiansen M., Moller K., Clemmesen J., Larsen F., Knudsen G. S-100b and Neuron-Specific Enolase in Patients With Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transplantation*, 2001, vol. 7, no. 11, pp. 964–970.
38. Tzakos A. G., Troganis A., Theodorou V. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis. *Curr. Med. Chem.*, 2005, vol. 12, pp. 1569–1587.
39. Vargas W., Bengston L., Gilpin N., Whitcomb B., Richardson H. Alcohol binge drinking during adolescence or dependence during adulthood reduced prefrontal myelin in male rats. *Journal of Neuroscience*, 2014, vol. 34, no. 44, pp. 14777–14782.
40. Weigand M., Volkmann M., Schmidt H., Martin E., Bohrer H., Bardenheuer H. Neuron-specific Enolase as a Marker of Fatal Outcome in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, no. 3, pp. 905–907.
41. Zaheer S., Beg., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.*, 2013, vol. 16, no. 4, pp. 504–508.

## ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ ФАЛЛОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

**Кызласов Павел Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии, Институт последиplomного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: 8-963-968-71-73, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru.

**Мартов Алексей Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, Институт последиplomного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: 8-916-680-70-96, e-mail: martovalex@mail.ru.

**Кажера Анастасия Андреевна**, ординатор кафедры урологии и андрологии, Институт последиplomного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: 8-925-317-14-60, e-mail: kazhera@inbox.ru.

**Асфандияров Фаик Растямович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии с курсом нефрологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-197-65-29, e-mail: drfa@ Rambler.ru.

Представлен обзор литературы, в которой изложена история протезирования полового члена в России и за рубежом. Эректильная дисфункция всегда являлась актуальной проблемой во всем мире. По мере формирования учения об анатомии и физиологии полового члена, о эрекции и причинах, приводящих к эректильной дисфункции, совершенствовались и методы лечения данного заболевания. Фаллопротезирование и сегодня представляет собой один из самых эффективных и радикальных методов лечения эректильной дисфункции. В хронологическом порядке освещена история развития фаллопротезирования – от наружных протезов до интракавернозных имплантатов, от стержней из реберного хряща до сложных гидравлических устройств. Рассмотрены достоинства и недостатки разных модификаций фаллоимплантатов и методов их протезирования.

**Ключевые слова:** фаллопротезирование, фаллопротезы, эректильная дисфункция, история фаллопротезирования, протезирование полового члена, эректоры, фаллоимплантаты.

## THE HISTORY AND DEVELOPMENT OF THE PENILE IMPLANT

**Kyzlasov Pavel S.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 46 Zhivopisnaya St, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8-963-968-71-73, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru.

**Martov Aleksey G.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 46 Zhivopisnaya St, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8-916-680-70-96, e-mail: martovalex@mail.ru.

**Kazhera Anastasiya A.**, Resident, Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 46 Zhivopisnaya St, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8-925-317-14-60, e-mail: kazhera@inbox.ru.

**Asfandiyarov Faik R.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-197-65-29, e-mail: drfa@ Rambler.ru.

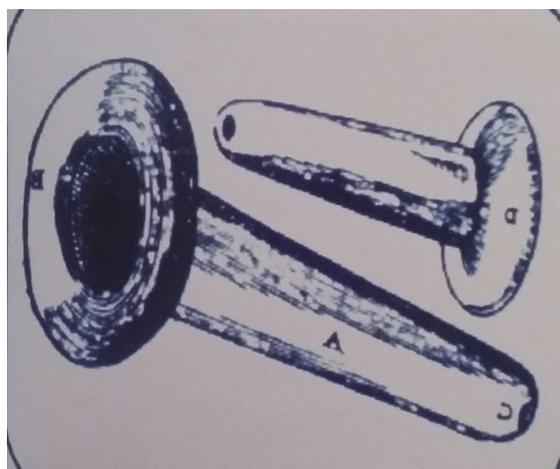
This article presents a literature review on the study of the history of penile prosthetics in Russia and abroad. Erectile dysfunction has always been a topical issue worldwide. As the teaching on anatomy and physiology of the penis, on erection and causes leading to erectile dysfunction was being formed, methods of treatment of this disease were being improved as well. Currently phalloprosthetics remains one of the most effective and radical methods of treatment of erectile dysfunction. The history of development of penile prostheses is covered in the article in the chronological order - from external prostheses to intracavernous implants, from bars of rib cartilage to sophisticated hydraulic devices.

The advantages and disadvantages of different modifications of penile implants and prosthetic techniques have been considered.

**Key words:** *phalloprosthesis, penile prostheses, erectile dysfunction, penile implant history, penile prosthetics, erectors, penile implants.*

Эректильная дисфункция всегда была серьезной проблемой для мужчин, стремящихся к полноценной половой жизни. Начало изучению феномена эрекции и анализу причин эректильной дисфункции было положено народами древней Индии в VIII в. н.э. [2]. Анатомия и физиология полового члена, а также причины, ведущие к данному заболеванию, стали предметом исследования ученых до XVII в. Параллельно развивались и методы лечения эректильной дисфункции.

Первые литературные упоминания о протезе полового члена относятся к 1565 г. Идея первого наружного протеза принадлежит ученику Леонардо да Винчи – Амбруазу Паре (рис. 1), это приспособление напоминает современные наружные эректоры и жесткие презервативы. Устройство было выполнено из дерева и снабжено отверстием в дистальной части, через которое эякулят мог попадать во влагалище, обеспечивая возможность зачатия [2].



**Рис. 1. Устройство Паре [2]**

В некоторых племенах Полинезии и Амазонии и в настоящее время существуют специальные футляры для пениса, которые выполняют защитные для органа функции, указывают на общественное положение в племени, используются в качестве наружных эректоров при ритуальной дефлорации.

Фаллоэндопротезирование стало зарождаться 80 лет назад, когда в 1936 г. русский профессор Н.А. Богораз впервые в мире выполнил операцию по имплантации реберного хряща в ранее сформированный из кожи живота неофаллос для придания последнему достаточной ригидности. Однако эффект был кратковременным, так как через несколько месяцев имплантированный хрящ лизировался [1].

В 1941 г. А.П. Фрумкин повторил опыт предшественника, но его попытка также не увенчалась успехом. Существенным недостатком имплантатов из хрящевой и костной ткани, кроме склонности к частичному или полному рассасыванию с течением времени, являлась также и необходимость проведения дополнительной операции для получения имплантата. Все это обуславливало поиск новых материалов для решения проблемы.

Еще одной гордостью развития фаллоэндопротезирования является работа, принадлежащая русскому хирургу Г.И. Гольдину. Ученый в 1950 г. впервые продемонстрировал пациента, которому успешно выполнили фаллоэндопротезирование с использованием синтетического материала, в качестве которого использовали виниловый полимер метилметакрилата, термопластичный прозрачный пластик (плексиглаз).

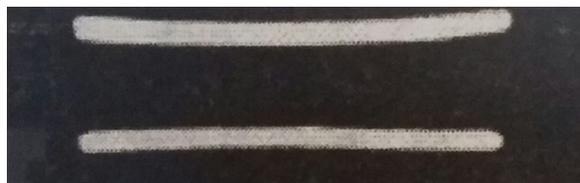
Параллельно с разработкой методов интракаверной имплантации шло развитие внекавернозного протезирования.

Так, в 1950 г. P. Scardino впервые имплантировал акриловый стержень между пещеристыми телами и уретрой, однако операция закончилась неудачей, поэтому результаты не были опубликованы. В 1952 г. W.E. Goodwin и W.W. Scott повторили операцию, предложенную P. Scardino, мужчинам

с последствиями травмы позвоночника. Однако избыточная жесткость акрила, а также расположение имплантата между кавернозными телами и уретрой приводили к частым прободениям [13].

В дальнейшем многие хирурги пробовали разные методы внекавернозного протезирования (подкожно, подфасциально, между белочной оболочкой и фасцией Бука), но ни одна из методик не получила широкого применения из-за большого количества отторжений, косметического и функционального дефектов.

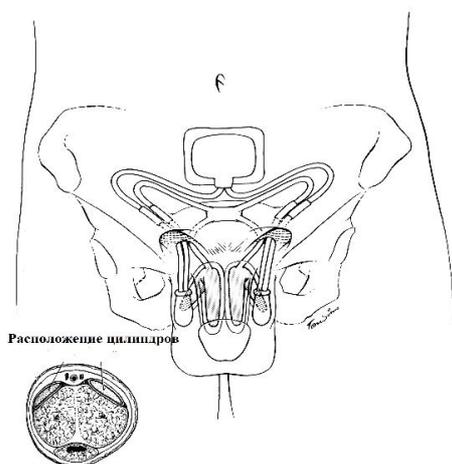
Решение проблемы было найдено G.E. Beheri в 1960 г. Медик первым использовал парные полиэтиленовые стрижни, имплантировав их в каждое кавернозное тело полового члена, и в 1966 г. опубликовал результаты своего опыта (рис. 2) [5, 6].



**Рис. 2. Модель полиэтиленовых стрижней G.E. Beheri [5, 6]**

В России первое эндопротезирование синтетическим материалом было выполнено в 1963 г. В. Калнберзом, который использовал уникальные X-образные силиконовые имплантаты, изготовленные по собственной авторской методике [3].

Стремление сделать имплантат более физиологичным подтолкнуло к созданию многокомпонентных гидравлических устройств. Так, в 1973 г. компанией American Medical Systems (AMS, США), одним из учредителей которой являлся F.B. Scott, был разработан трехкомпонентный гидравлический фаллопротез. Два цилиндра протеза располагались в пещеристых телах, резервуар – позади прямых мышц живота, две помпы (для каждого цилиндра) – под кожей мошонки (слева и справа). Основным недостатком первых гидравлических фаллопротезов являлась высокая частота их механического повреждения через несколько лет после имплантации [12, 15, 16] (рис. 3).



**Рис. 3. Первый протез компании AMS, расположение частей протеза в теле [12, 15, 16]**

Параллельно созданию гидравлических имплантатов M.P. Small и H. Carrion в 1976 г. предложили свою модель протеза, парные полужесткие силиконовые фаллоимплантаты, устанавливаемые в кавернозные тела полового члена. Однако и данная модель не отличалась достаточной механической прочностью (рис. 4) [17, 18].



**Рис. 4. Протез M.P. Small и H. Carrion [17, 18]**

Последующие модификации протезов были направлены на достижение более естественной эрекции, повышение надежности и снижение риска инфекционных осложнений. Так, в 1977 г. R.P. Finney представил гибкие стержневые эндопротезы, которые представляли собой парные полужесткие имплантаты с более мягкой частью в области лобка, что позволяло наиболее естественно маскировать стержни в окружающих тканях, а также при необходимости укоротить их во время операции. Протез R.P. Finney имел торговую марку Flexi-Rod и производился фирмой Sargitek (США) [10, 11]. В 1980 г. U. Jonas и G.H. Jacobi усовершенствовали модель, предложенную R.P. Finney, дополнив силиконовые цилиндры внутренними стержнями из скрученной серебряной проволоки, что, с одной стороны, позволяло делать половой член ригидным, с другой, давало возможность сгибаться в любом направлении. Недостатком данного вида протеза явились «переломы» металлической сердцевины через несколько лет эксплуатации [14].

Впоследствии медицинские компании стали выпускать различные модификации гибких фаллопротезов. В 1986 г. T. Dorflinger и R. Bruskevitz, а параллельно с ними и J. Moul представили результаты применения гибких фаллоимплантатов производства AMS, которые состояли из стержня, окруженного плотной оболочкой с целью уменьшения риска его поломки и перфорации окружающего силиконового слоя (рис. 5) [9].



**Рис. 5. Модель 600 фирмы AMS [9]**

Дальнейшие модификации протезов, выпускаемые компаниями AMS, Mentor Corporation, Dacomed, Sargitek, имели удлиняющие наконечники, позволяющие изменить длину протеза, дополнительный наружный силиконовый слой, удаление которого позволяет модифицировать диаметр протеза.

Впоследствии модели фаллопротезов усовершенствовались, представлялись новые модификации гидравлических и полужестких протезов. Так, появились гидравлические двухкомпонентные системы Mentor, AMS. Были произведены гибкие силиконовые протезы: 650 (AMS, США), Acu-form (Mentor, США), Tube (Promedon, Аргентина).

В России под руководством проф. В.В. Красулина в 1990 и 1997 гг. были запатентованы

модифицированные конструкции фаллоэндопротезов в виде силиконовых стержней для интракавернозной имплантации. Среди хирургов известные как «ростовские», эти протезы получили широкое распространение, а данный метод установки фаллоимплантатов до сих пор не потерял своей актуальности (рис. 6, 7) [4].



Рис. 6. Модель протеза В.В. Красулина [4]

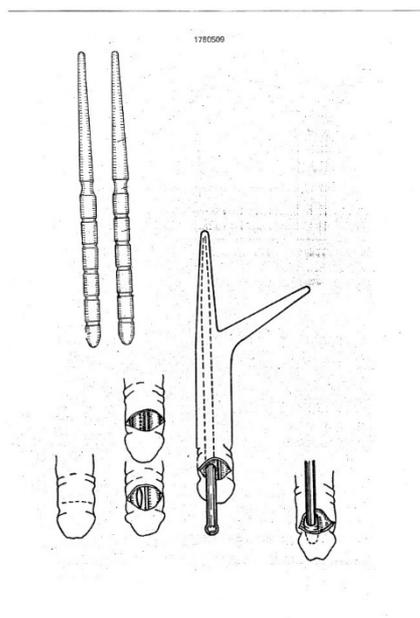


Рис. 7. Протез В.В. Красулина, этапы фаллопротезирования [4]

Однако, несмотря на стремительное развитие фаллоэндопротезирования, остаются востребованными наружные протезы – модель Н.Ф. Синева, модель З.А. Зусмановского, Фаллотекс. Подобные протезы применяются у пациентов с эректильной дисфункцией на фоне декомпенсированного сахарного диабета и спинальной травмы с нарушением функции тазовых органов.

Современные виды фаллопротезов представлены полужесткими моделями AMS Spectra (США), Coloplast Genesis (США), Promedon Tube (Аргентина) и гидравлическими трехкомпонентными системами (AMS-700 CX (США), AMS-700 LGX (США), Coloplast Titan OTR (США)) [7, 8].

Фаллопротезирование является широко распространенным оперативным вмешательством во всем мире. Сегодня у хирургов и урологов имеется весьма многообразный выбор как различных моделей фаллоэндопротезов, так и методик хирургической техники по их установке. Однако непрерывно ведется разработка новых модификаций подобных протезов, например, не так давно учеными предложено антибактериальное покрытие имплантатов [8]. Предстоит решить вопросы единого подхода в профилактике протезной инфекции, а также выбора оптимального времени протезирования у пациентов с эректильной дисфункцией.

#### Список литературы

1. Габобоев, А. Николай Богораз (1874–1952) : русский пионер фаллопластики и имплантационной хирургии полового члена / А. Габобоев, У. Джонас, Д. Шультейс // Андрология и генитальная хирургия. – 2004. – № 4. – Р. 141–146.
2. Грегуар, А. Импотенция. Интегрированный подход к клинической практике / А. Грегуар, Д. Прайор. – М. : Медицина, 2000. – 236 с.
3. Калнберз, В. К. Фаллоэндопротезирование при импотенции // Мое время / В. К. Калнберз. – Рига : Medicinas apdads, 2013. – Р. 193–214.

4. Красулин, В. В. Пат. № 2073501 Рос. Федерация, МПК А61F2/26. Фаллоэндопротез / В. В. Красулин, С. М. Серебренников; заявитель и патентообладатель В. В. Красулин. – № 93030772/14; заявл. 08.06.1993; опубл. 20.02.1997.
5. Beheri, G. E. Beheri's operation for treatment of impotence-observations on 125 cases / G. E. Beheri // *Kasr El Aini J. Surg.* – 1960. – Vol. 1. – P. 390.
6. Beheri, G. E. Surgical treatment of impotence / G. E. Beheri // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1966. – Vol. 38, № 2. – P. 92–97.
7. Carson, C. C. 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants / C. C. Carson 3rd. // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 4 – P. 1611–1164.
8. Carson, C. C. Initial success with AMS 700 series inflatable penile prosthesis with Inhibizone antibiotic surface treatment : a retrospective review of revision cases incidence and comparative results versus nontreated devices / C. C. Carson // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 71. – P. 894.
9. Dorflinger, T. AMS malleable penile prosthesis / T. Dorflinger, R. Bruskewitz // *Urology.* – 1986. – Vol. 28, № 6. – P. 480–485
10. Finney, R. P. New hinged silicone penile implant / R. P. Finney // *J. Urol.* – 1977. – Vol. 118, № 4. – P. 585–587.
11. Finney, R. P. Finney hinged penile implant : experience with 100 cases / R. P. Finney, J. R. Sharpe, R. W. Sadlowski // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 124, № 2. – P. 205–207.
12. Fowler, G. F. Brantly Scott, 61, urologist who developed penile prosthesis / G. Fowler // *The New York Times.* – August 1, 1991.
13. Goodwin, W. E. Phalloplasty / W. E. Goodwin, W. W. Scott // *J. Urol.* – 1952. – Vol. 68, № 6. – P. 903–908.
14. Jonas, U. Silicone-silver penile prosthesis : description, operative approach and results / U. Jonas, G. H. Jacobi // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 123, № 6. – P. 865–867.
15. Merrill, D. C. Clinical experience with Scott inflatable penile prosthesis in 150 patients / D. C. Merrill // *Urology.* – 1983. – Vol. 22, № 4. – P. 371–375.
16. Scott, F. B. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis / F. B. Scott, W. E. Bradley, G. W. Timm // *Urology.* – 1973. – Vol. 2, № 1. – P. 80–82.
17. Small, M. P. Small-Carrion penile prosthesis : a report on 160 cases and review of the literature / M. P. Small // *J. Urol.* – 1978. – Vol. 119, № 3. – P. 365–368.
18. Small, M. P. Small-Carrion penile prosthesis : new implant for management of impotence / M. P. Small, H. M. Carrion, J. A. Gordon // *Urology.* – 1975. – Vol. 5, № 4. – P. 479–486.

### References

1. Gaboboev A., Dzhonas U., Shul'teis D. Nikolay Bogoraz (1874–1952): russkiy pioner falloplastiki i implantatsionnoy khirurgii polovogo chlena [Nikolai Bogoras (1874–1952): Russian pioneer in phalloplasty and penile implant surgery]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*, 2004, no. 4, pp. 141–146.
2. Greguar A., Prayor D. Impotentsiya. Integrirovanny podkhod k klinicheskoy praktike [Impotence. An integrated approach to clinical practice]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2000, 236 p.
3. Kalnberz V. K. Falloendoprotezirovaniye pri impotentsii. [Phalloendoprosthetics at impotency]. *Moe vremya. [My time]* Riga, Medicinas apdads, 2013, pp. 193–214.
4. Krasulin V. V., Serebrennikov S. M. Falloendoprotez [Phalloendoprostheses]. Patent RF, no. 2073501, 1997.
5. Beheri G. E. Beheri's operation for treatment of impotence-observations on 125 cases. *Kasr El Aini J Surg.*, 1960., vol. 1, p. 390.
6. Beheri G. E. Surgical treatment of impotence. *Plast Reconstr Surg.*, 1966, vol. 38, no. 2, pp. 92–97.
7. Carson C. C. 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J. Urol.*, 2004, vol. 171, no. 4, pp. 1611–1164.
8. Carson C. C. Initial success with AMS 700 series inflatable penile prosthesis with Inhibizone antibiotic surface treatment: a retrospective review of revision cases incidence and comparative results versus nontreated devices // *J. Urol.*, 2004, vol. 71, p. 894.
9. Dorflinger T., Bruskewitz R. AMS malleable penile prosthesis. *Urology*, 1986, vol. 28, no. 6, pp. 480–485.
10. Finney R. P. New hinged silicone penile implant. *J. Urol.*, 1977, vol. 118, no. 4, pp. 585–587.
11. Finney R. P., Sharpe J. R., Sadlowski R. W. Finney hinged penile implant: experience with 100 cases. *J. Urol.*, 1980, vol. 124, no. 2, pp. 205–207.
12. Fowler G. F. Brantly Scott, 61, urologist who developed penile prosthesis. *The New York Times*, August 1, 1991.
13. Goodwin W. E., Scott W. W. Phalloplasty. *J. Urol.*, 1952, vol. 68, no. 6, pp. 903–908.
14. Jonas U., Jacobi G. H. Silicone-silver penile prosthesis: description, operative approach and results. *J. Urol.* 1980, vol. 123, no. 6, pp. 865–867.
15. Merrill D. C. Clinical experience with Scott inflatable penile prosthesis in 150 patients. *Urology*, 1983, vol. 22, no. 4, pp. 371–375.
16. Scott F. B., Bradley W. E., Timm G. W. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis. *Urology*, 1973, vol. 2, no. 1, pp. 80–82.

17. Small M. P. Small-Carrion penile prosthesis: a report on 160 cases and review of the literature. J. Urol. 1978, vol. 119, no. 3, pp. 365–368.

18. Small M. P., Carrion H. M., Gordon J. A. Small-Carrion penile prosthesis: new implant for management of impotence. Urology, 1975, vol. 5, no. 4, pp. 479–486.

УДК 579.262

14.03.00 – Медико-биологические науки

© В.В. Леонов, А.Ю. Миронов, И.В. Ананьина,  
Е.Е. Рубальская, Л.Г. Сентюрова, 2016

## **МИКРОБНЫЕ СИДЕРОФОРЫ: СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ**

*Леонов Вадим Вячеславович*, кандидат технических наук, доцент кафедры микробиологии, БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, тел.: (3467) 39-34-42, e-mail: leonovvadim@yandex.ru.

*Миронов Андрей Юрьевич*, руководитель отдела микробиологии, доктор медицинских наук, профессор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 380-20-19, e-mail: andy.60@mail.ru.

*Ананьина Ирина Викторовна*, кандидат химических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова, д. 16, тел.: (3467) 35-78-53, e-mail: irina\_ananina@mail.ru.

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

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

Представлен анализ литературы, посвященный сидерофорам микроорганизмов. Приведена классификация сидерофоров по химической структуре, рассмотрены механизмы синтеза и транспорта сидерофоров грамположительными, грамотрицательными бактериями и грибами. Показана роль сидерофоров в регуляции вирулентности микроорганизмов и межмикробных взаимодействиях. На основании структурной аналогии сидерофоров с мембранотропными ауторегуляторами анабиоза микроорганизмов и нейротрансмиттерами млекопитающих высказано предположение о возможности их участия в транспорте и регуляции гомеостаза железа микроорганизмов.

*Ключевые слова:* сидерофоры, железо, «чувство кворума», межмикробные взаимодействия, вирулентность.

## **SIDEROPHORES OF MICROBES: STRUCTURE, PROPERTIES AND FUNCTIONS**

*Leonov Vadim V.*, Cand. Sci. (Tech.), Associated Professor of Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia, tel.: (3467) 39-34-42, e-mail: leonovvadim@yandex.ru.

*Mironov Andrey Yu.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admirala Makarova St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 380-20-19, e-mail: andy.60@mail.ru.

*Anan'ina Irina V.*, Cand. Sci. (Chem.), Associated Professor of Department, Ugra State University, 16 Chekhova St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia, tel.: (3467) 35-78-53, e-mail: irina\_ananina@mail.ru.

*Rubalskaya Elena E.*, Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

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

The article is the analysis of literature devoted to microbial siderophores. Classification of siderophores according to their chemical structure, mechanisms of biosynthesis and transport of siderophores by gram-positive and gram-negative bacteria and fungi have been reviewed. The role of siderophores in the regulation of virulence of microorganisms and intermicrobial interactions is shown. On the basis of structural analogies of siderophores with membranotropic autoregulators of anabiosis of microorganisms and mammalian neurotransmitters possible ways of their participation in transport and regulation of homeostasis of iron of microorganisms have been suggested.

**Key words:** siderophores, iron, "quorum sensing", intermicrobial interaction, virulence.

Современные исследования позволяют утверждать, что железо является универсальным фактором роста микроорганизмов, потребности в железе у всех микроорганизмов разные и зависят от их таксономической принадлежности. В окружающей среде железо подвергается процессам окисления и гидролиза, приводящим к уменьшению концентрации свободных ионов  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  до  $10^{-9}$ – $10^{-18}$  М, что недостаточно для оптимальной жизнедеятельности большинства микроорганизмов [5]. Аналогично в организме млекопитающих железо находится в связанном с железосвязывающими белками состоянии и недоступно для микроорганизмов. Поэтому эволюционно микроорганизмы выработали способы добывания железа в железodefицитных условиях. Одним из наиболее изученных способов является синтез сидерофоров.

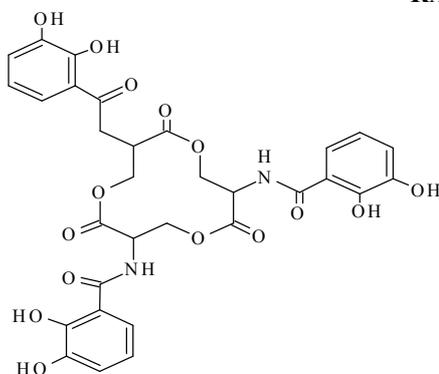
Сидерофоры (от греч. *sideros* – железо и *phoros* – несущий) – низкомолекулярные вещества, хелатирующие ионы  $Fe^{3+}$ , выделяемые микроорганизмами и растениями при дефиците ионов железа в окружающей среде.

Основная функция сидерофоров заключается в переводе железа, связанного с белками или водонерастворимыми соединениями, в доступную для микроорганизмов ионную форму  $Fe^{3+}$ . Большинство аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов синтезируют хотя бы один сидерофор. Доказана связь сидерофоров с вирулентностью микроорганизмов, разрабатываются подходы для их клинического применения [39]. Действительно, потеря способности синтезировать сидерофоры коррелирует с потерей вирулентности, что показано на бактериях многих видов – *Erwinia chrysanthemi* [20], *Pseudomonas aeruginosa* [17, 37], *Vibrio anguillarum* [18], *Yersinia enterocolitica* [27], *Escherichia coli* [46] и др.

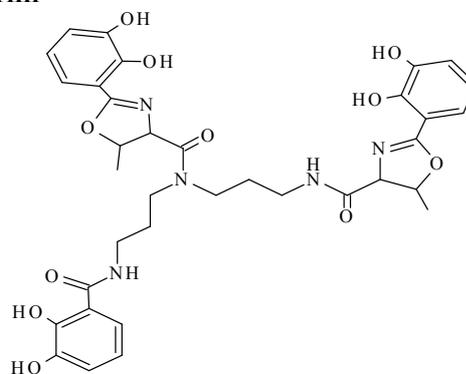
Активное изучение сидерофоров началось в 90-х годах XX века, с тех пор выделены и охарактеризованы сидерофоры разных групп микроорганизмов. В данном обзоре осуществлена попытка произвести обобщение современных сведений по строению, свойствам и некоторым функциям микробных сидерофоров.

**Классификация сидерофоров.** В зависимости от химической природы сидерофоры можно разделить на пять классов – катехолаты и фенолаты («арильные кэпы»), гидроксаматы ( $\alpha$ -оксикарбоновые кислоты), карбоксилаты (дикарбоновые и трикарбоновые кислоты), сидерофоры смешанного типа. Сидерофоры смешанного типа по своей структуре соответствуют одновременно двум классам, поэтому их выделили в отдельный класс. Химические структуры разных классов сидерофоров представлены на рисунке 1.

#### КАТЕХОЛАТНЫЙ ТИП

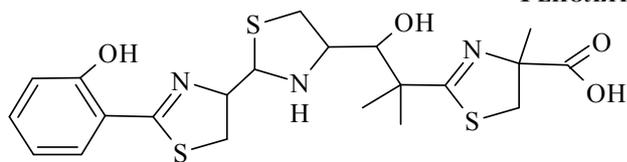


Энтеробактин  
(энтеробактерии, *Streptomyces* spp.)

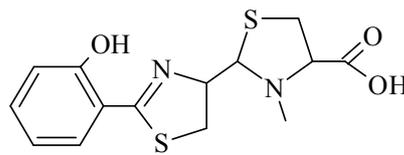


Вибриобактин  
(*Vibrio cholerae*)

**Фенолятный тип**

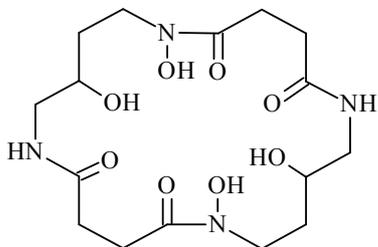


Иерсиниобактин  
(*Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica*)

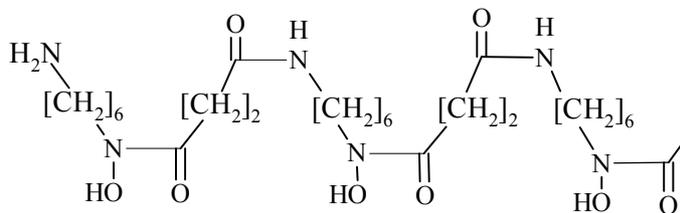


Пиохелин  
(*Pseudomonas aeruginosa*)

**Гидроксаматный тип**

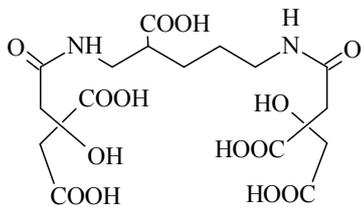


Алкалигин  
(*Alcaligenes denitrificans*,  
*Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica*)

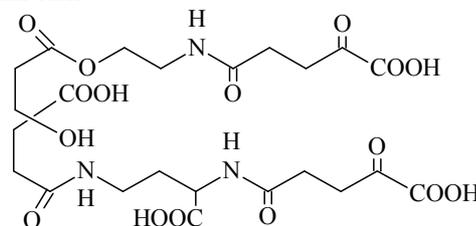


Десферриоксамин В  
(*Streptomyces pilosus*)

**Карбоксилатный тип**



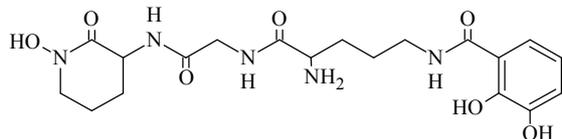
Стафилоферрин А  
(*Staphylococcus* spp.)



Ахробактин  
(*Erwinia chrysanthemi*)

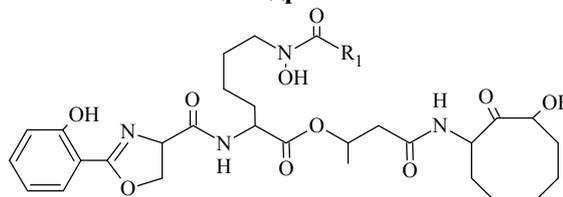
**СМЕШАННЫЕ ТИПЫ**

**Катехолат-гидроксаматные**



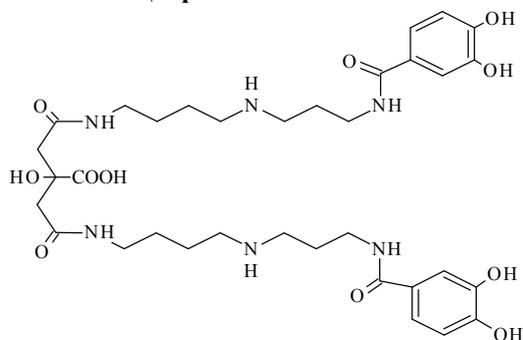
*Heterobactin B*  
(*Rhodococcus erythropolis*)

**Фенолят-гидроксаматные**



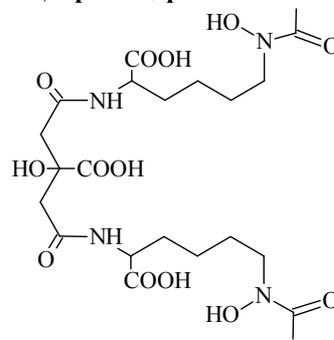
*Mycobactin T*  
(*Mycobacterium tuberculosis*)

**Цитрат-катехолатные**



Петробактин  
(*Bacillus anthracis*, *B. cereus*,  
*Marinobacter* spp.)

**Цитрат-гидроксаматные**



Аэробактин  
(*Enterobacter* spp., *E. coli*,  
*Shigella flexneri*)

**Рис. 1. Химические структуры сидерофоров [38]**

**Комплексообразование сидерофор –  $Fe^{3+}$ .** Ионы  $Fe^{3+}$  имеют координационное число шесть и являются жесткими кислотами Льюиса, поэтому в водном растворе сильно сольватированы шестью молекулами воды, образуя октаэдрический аквакомплекс  $Fe[(H_2O)_6]^{3+}$ . Сидерофоры образуют прочные комплексные соединения с  $Fe^{3+}$  за счет электронодонорных атомов, которые способны вытеснять молекулы воды из внутренней сферы аквакомплекса. При условии, что одна молекула сидерофора предоставляет шесть электронодонорных атомов, необходимых для комплексообразования, образуется октаэдрический комплекс состава  $FeL$ . В случае, если одна молекула сидерофора содержит менее шести электронодонорных атомов, участвующих в комплексообразовании, образуются комплексы другого состава, например, для родоторуловой кислоты (*Rhodotorula mucilaginosa*) –  $Fe_2L_3$ , пиохелина (*P. aeruginosa*) –  $FeL$  и  $FeL_2$ , цепабактина (*Burkholderia cepacia*) –  $FeL_3$  [13, 45].

Комплексы  $Fe^{3+}$  с сидерофорами отличаются высокой термодинамической устойчивостью, несмотря на отсутствие стабилизации со стороны поля лигандов, так как атомы кислорода являются жесткими основаниями Льюиса. Помимо ионов  $Fe^{3+}$  сидерофоры могут связывать в менее прочные комплексы другие катионы металлов, особенно трехвалентные катионы алюминия. Однако галлий способен образовывать более прочные комплексы с сидерофорами, чем железо. На примере *P. aeruginosa* показано, что внесение в среду галлия блокирует сидерофоры и популяция бактерий уменьшает свою вирулентность и ростовую активность. Данный факт открывает новые горизонты для антимикробной химиотерапии, так как служит подтверждением теории эволюции: если мишенью для действия антимикробного лекарственного препарата является общественный продукт, то резистентность у микроорганизмов к этому препарату не развивается [43].

Двухвалентные катионы металлов связываются сидерофорами менее предпочтительно. В рамках теории жестких и мягких кислот и оснований Льюиса это объясняется тем, что двухвалентные катионы являются мягкими кислотами Льюиса и предпочитают взаимодействовать с мягкими основаниями, такими как азот и сера. Ионы  $Fe^{2+}$  также не образуют достаточно прочных комплексов с сидерофорами, что объясняется не только их принадлежностью к мягким основаниям Льюиса, но и низким отношением величины заряда к ионному радиусу, что вносит дополнительный вклад в дестабилизацию структуры комплекса [41].

Количественная оценка прочности комплексных соединений осуществляется с помощью констант нестойкости ( $K_n$ ) и связывания/устойчивости ( $\beta$ ):

$$mM + L = M_mL,$$

$$K_n = \frac{[M]^m + [L]}{[M_mL]},$$

$$\beta = \frac{1}{K_n},$$

где:  $K_n$  – константа нестойкости,  $M$  – равновесная концентрация комплексообразователя,  $L$  – равновесная концентрация лиганда,  $M_mL$  – равновесная концентрация комплекса,  $\beta$  – константа связывания/устойчивости.

Чем выше  $\beta$ , тем прочнее комплекс и наоборот. Константы устойчивости комплексов сидерофор- $Fe^{3+}$  могут достигать  $10^{32}$  и более. Для удобства в расчетах пользуются величиной  $lg\beta$ . Величины  $lg\beta$  определены для большого круга сидерофоров и изменяются в широких пределах 22,5 – 49,0. Значения констант устойчивости комплексов  $Fe^{3+}$ -L для некоторых сидерофоров микроорганизмов, железосвязывающих белков млекопитающих и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) приведены в таблице [10, 26].

Таблица

**Константы устойчивости  $lg\beta$  комплексов  $Fe^{3+}$ -L**

Лиганд (L)	$lg\beta$
Аэробактин <i>E. coli</i>	22,5
Энтеробактин <i>E. coli</i>	49,0
Феррихром А	29,0
Ферриоксамин Е	32,0
Трансферрин	20,0–23,0
Лактоферрин	22,0–24,0
ЭДТА	25,0

Из сравнения значений  $lg\beta$ , приведенных в таблице, следует, что одним из самых слабых хелаторов  $Fe^{3+}$  является аэробактин *E. coli*. Железосвязывающие белки, такие как трансферрин и лактоферрин, имеют  $lg\beta = 22-24$ , что на несколько порядков меньше  $\beta$  большинства микробных сидерофоров. Разность в значениях констант устойчивости делает термодинамически возможным отбор железа у железосвязывающих белков млекопитающих с помощью сидерофоров. Например, *E. coli* синтезирует два сидерофора разной химической природы: энтеробактин (энтерохелин), аэробактин. После поглощения комплекса  $Fe^{3+}$ -энтеробактин/аэробактин энтеробактин разрушается, в отличие от аэробактина. Метаболически менее затратный путь – синтез аэробактина. Несмотря на это, один и тот же штамм *E. coli* может синтезировать одновременно аэробактин и энтеробактин. Синтез двух сидерофоров не выгоден для клетки микроорганизма, функции этих двух сидерофоров различны. Исходя из сравнительного анализа значений  $p\beta$  энтеробактин может быть задействован при отборе железа у белков-переносчиков (лактоферрин), а аэробактин отбирает железо у белков, запасующих железо в клетках (ферритин, гемосидерин), что подтверждено экспериментально [11]. Синтез определенного сидерофора, скорее всего, зависит от условий окружающей среды. На продукцию сидерофоров влияет pH, способность сидерофоров образовывать прочные комплексы с ионами  $Fe^{3+}$  сильно зависит от величины pH среды, в которой происходит комплексообразование. Протоны водорода могут конкурировать с ионами  $Fe^{3+}$  за электронодонорные атомы, поэтому в определении истинных констант устойчивости комплексов сидерофор- $Fe^{3+}$  необходимо учитывать pH среды. При физиологических значениях pH полного депротонирования электронодонорных групп молекулы сидерофора не происходит, поэтому для характеристики истинной железосвязывающей способности сидерофоров предложена константа  $pFe = -lg[Fe^{3+}]$ , где  $[Fe^{3+}]$  – концентрация свободного железа, не связанного в комплекс.

По договоренности  $pFe$  определяют при  $[Fe^{3+}] = 10^{-6}$  М, а  $[L] = 10^{-5}$  М и фиксированном значении pH. Например, в сыворотке крови  $pH = 7,4$ , что соответствует  $pFe$  (энтеробактин) = 35,5 и  $pFe$  (аэробактин) = 23,4. При сравнении этих значений со значениями  $lg\beta$  (таблица) следует, что железосвязывающая способность энтеробактина и аэробактина в зависимости от pH среды отличается более чем на 10 порядков, однако общая тенденция сохраняется [19].

Используя справочные значения констант кислотности  $pK_a$  электронодонорных групп сидерофоров, можно прогнозировать эффективность их железосвязывающей способности при данном значении pH. Сидерофоры катехолатного типа имеют  $pK_a$  OH-групп от 6,5 до 11,5, гидроксаматного типа от 8,0 до 9,0, карбоксилатного типа – от 3,5 до 5,0. Из сравнения значений  $pK_a$  следует, что в кислых средах OH-группы сидерофоров катехолатного и гидроксаматного типа не диссоциируют, а значит, эффективность связывания ионов  $Fe^{3+}$  сидерофорами данного типа в кислых средах будет низкой. Микроорганизмы, живущие в кислых средах, для мобилизации железа используют сидерофоры карбоксилатного типа со значениями  $pK_a < 7$  [19, 38]. Несмотря на важность прогнозирования свойств сидерофоров в зависимости от строения, константы устойчивости большинства комплексов сидерофор- $Fe^{3+}$  неизвестны.

**Синтез и транспорт сидерофоров.** Биосинтез сидерофоров протекает двумя путями: нерибосомальный пептидный синтез (NRPS – от англ. *nonribosomal peptide synthesis*) и NRPS-независимый путь (NIS). NRPS-путь ведет к сборке пептидных сидерофоров, в состав которых входят непротеиногенные аминокислоты и их производные, сборка таких сидерофоров происходит без использования РНК в качестве матрицы [18, 38]. Образующиеся в результате пептиды обычно представляют собой короткие олигомеры от 2 до 48 аминокислотных остатков. По NRPS-пути происходит синтез многих сидерофоров: иерсиниобактин, энтеробактин, вибриобактин, антибиотики пенициллин и ванкомицин тоже являются метаболитами NRPS-пути.

Синтез и модификация сидерофоров по NRPS-пути осуществляется поэтапно на мультимодальной NRP-синтетазе. Функциональную роль доменов NRP-синтетазы можно определить следующим образом:

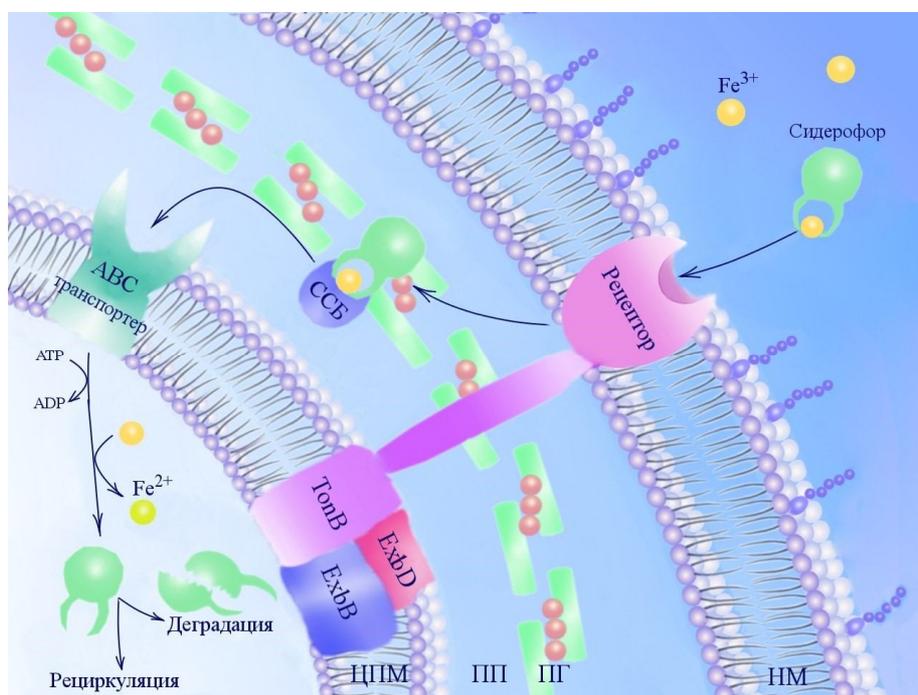
- 1) активация аминокислот для пептидного синтеза через образование тиоэфиров;
- 2) образование пептидной связи в PCP-домене (от англ. *peptidyl carrier protein* – белок-носитель пептида);
- 3) модификация аминокислот, например, эпимеризация, приводящая к изомеризации L-аминокислоты в D-энантиомер;
- 4) переэтерификация пептидной цепи с последующим освобождением конечных метаболитов путем гидролиза или макроциклизации [33, 38].

NIS-путь синтеза сидерофоров осуществляется в результате конденсации различных элементов, как правило, дикарбоновых кислот (сукцинат, цитрат,  $\alpha$ -кетоглутарат) с диаминами, аминокспиртами, спиртами [14]. По NIS-пути происходит синтез аэробактина, ахромобактина, ризобактина, вибриоферрина и др. NIS синтетазы не гомологичны синтетазам NRPS-пути, они, в первую очередь, катализируют образование амидных и эфирных связей между органическими кислотами и аминоксипрами/гидроксильными группами субстратов.

Для использования сидерофоров микроорганизмы имеют регуляторные системы, включающие в себя ферменты и транспортные системы, которые согласуют процессы их биосинтеза, секреции, связывания и освобождения железа. После связывания сидерофора с  $Fe^{3+}$  осуществляется транспорт захваченного иона железа в цитоплазму клетки микроорганизма. Транспорт может быть осуществлен двумя путями, либо комплекс сидерофор- $Fe^{3+}$  диссоциирует на поверхности клетки и тогда ион  $Fe^{3+}$  проникает одиночно, либо комплекс не диссоциирует и ион  $Fe^{3+}$  транспортируется в цитоплазму закомплексованным.

У грамотрицательных бактерий комплекс сидерофор- $Fe^{3+}$  должен преодолеть две мембраны – наружную клеточной стенки и цитоплазматическую. В силу того, что комплекс сидерофор- $Fe^{3+}$  достаточно крупный и содержится в среде в низкой концентрации, он не может проникнуть в клетку через пориновые каналы или путем простой диффузии. Для переноса через мембраны грамотрицательные бактерии имеют специализированные белки-рецепторы, связывающие комплекс  $Fe^{3+}$ -сидерофор и осуществляющие его активный транспорт в периплазму против градиента концентрации (рис. 2). Наиболее хорошо изучены белки FerA, FecA, FhuA, FpvA, FptA, являющиеся рецепторами для энтеробактина, цитрата, феррихрома *E. coli*, пиовердина и пиохелина *P. aeruginosa* [12, 15, 16, 36, 48].

Белки-рецепторы наружной мембраны имеют различное сродство к комплексам сидерофор- $Fe^{3+}$ . Если рецептор специфичен к одному лиганду, как FerA *E. coli* к энтеробактину- $Fe^{3+}$ , то такой рецептор связывает свой комплекс сидерофор- $Fe^{3+}$  с высокой аффинностью. Если рецептор способен узнавать разные по природе сидерофоры, например, рецептор Cir уropатогенных штаммов *E. coli* может узнавать комплекс сальмохелин- $Fe^{3+}$  *Salmonella enterica*, то такие рецепторы связывают комплексы сидерофор- $Fe^{3+}$  с низкой аффинностью [25, 38].



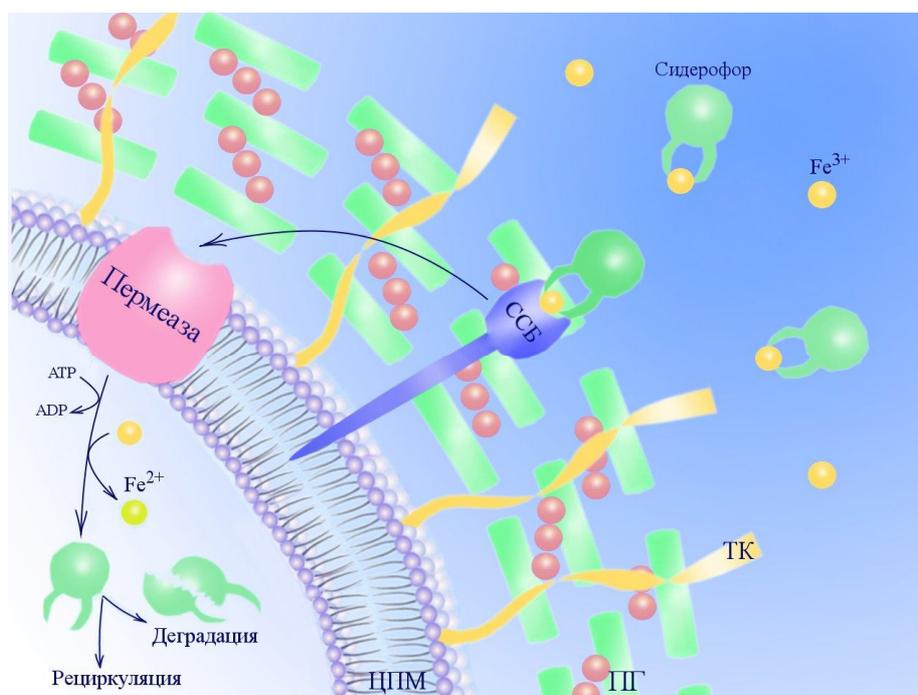
**Рис. 2. Поглощение  $Fe^{3+}$  грамотрицательными бактериями**

Примечание: НМ – наружная мембрана; ПГ – пептидогликан; ПП – периплазматическое пространство; ЦПМ – цитоплазматическая мембрана; ССБ – субстрат-связывающий белок; ABC-транспортер – цитоплазматический белок; ExbB, ExbD, TonB – цитоплазматическая часть белка-рецептора

В целом структуры этих белков-рецепторов схожи и имеют два функционально различных домена: цилиндрический, сформированный из 22  $\beta$ -цепей, и N-концевой глобулярный, включающий в себя до 150 аминокислотных остатков. Глобулярный домен располагается внутри цилиндрического и формирующего «пробку» или «штепсель» для внутреннего канала  $\beta$ -цилиндра. Удаление глобулярного домена приводит к открыванию канала, необходимого для взаимодействия рецептора с белковым комплексом, состоящим из трех белков цитоплазматической мембраны – ExbB, ExbD и богатого пролином белка TonB, прикрепленного к цитоплазматической мембране своим N-концом. TonB взаимодействует с ExbB и ExbD в следующих стехиометрических соотношениях – 1 (TonB) : 7 (ExbB) : 2 (ExbD) [32]. С помощью своего C-конца TonB взаимодействует с консервативной последовательностью, содержащейся на N-концах всех сидерофоро-специфичных рецепторов. Функция TonB заключается в переносе энергии, создаваемой на цитоплазматической мембране, на рецептор наружной мембраны клеточной стенки, в результате чего последний претерпевает конформационные изменения, необходимые для процесса активного транспорта комплексов сидерофор- $\text{Fe}^{3+}$  через наружную мембрану (рис. 2). Происходит процесс энергетического сопряжения двух мембран, и за счет электрохимического потенциала цитоплазматической мембраны осуществляется активный энергозависимый транспорт через наружную мембрану клеточной стенки [2, 38]. Доставка ионов  $\text{Fe}^{3+}$  в цитоплазму осуществляется с помощью системы периплазматических белков ABC-транспортеров. До сих пор у грамотрицательных бактерий выделяют четыре подтипа ABC-транспортеров, участвующих в поглощении комплексов сидерофор- $\text{Fe}^{3+}$ . Отдельно выделяют пятый подтип, предложенный для транспорта сальмохелин- $\text{Fe}^{3+}$ . Первый подтип наиболее распространен и состоит из четырех белков: субстрат-связывающего белка, который имеет внецитоплазматическую локализацию, двух интегральных мембранных белков, формирующих гетеродимерный трансмембранный канал, и цитоплазматического ABC-белка, который своими субъединицами взаимодействует с сайтами цитоплазматической мембраны. Примером данного подтипа являются транспортеры FerBDGC энтеробактин- $\text{Fe}^{3+}$  и FecBCDE  $\text{Fe}^{3+}$ -дицитрат *E. coli*. Схожее строение имеет FhuDCB транспортер *E. coli*, однако его трансмембранный компонент состоит из одной полипептидной цепи FhuB, которую можно рассматривать как слияние двух «обычных» трансмембранных субъединиц. FhuDCB представляет собой второй подтип ABC-транспортеров комплексов сидерофор- $\text{Fe}^{3+}$ . Третий подтип ABC-транспортеров состоит из трансмембранных липопротеинов, встречается у грамположительных бактерий и некоторых грамотрицательных бактерий (*Vibrio* spp., *Campylobacter* spp.) [9, 47]. Четвертый подтип выявлен у иерсиний и предназначен для транспорта комплекса  $\text{Fe}^{3+}$ -иерсиниобактин, включает в себя белки YbtP и YbtQ, соответственно YbtPQ-транспортер. Однако исследования, проведенные на непатогенном штамме *Y. enterocolitica* NF-O, показали, что для осуществления транспорта комплекса  $\text{Fe}^{3+}$ -иерсиниобактин дополнительно необходим периплазматический белок [2]. Пятым предполагаемым подтипом ABC-транспортера является четырехдоменный белок IroC. Показано, что ferB мутанты *E. coli* могут использовать сальмохелин в качестве источника железа. Поскольку IroC единственный цитоплазматический белок, закодированный в iroA локусе, сделано заключение, что он и ответственен за транспорт комплекса сальмохелин- $\text{Fe}^{3+}$  [50].

У грамположительных бактерий отсутствует периплазматическое пространство и наружная мембрана клеточной стенки, поэтому процесс транспорта железа начинается с взаимодействия комплекса  $\text{Fe}^{3+}$ -сидерофор с закрепленным в цитоплазматической мембране субстрат-связывающим белком (рис. 3). Транспорт через цитоплазматическую мембрану осуществляют АТР-зависимые транспортеры. Известны два подтипа АТР-зависимых транспортеров грамположительных бактерий. Первый подтип представлен липид-модифицирующими белками, расположенными на внешней стороне цитоплазматической мембраны. Второй подтип АТР-зависимых транспортеров недавно обнаружен у *Mycobacterium tuberculosis* и предназначен для переноса комплекса карбоксимикобактин- $\text{Fe}^{3+}$  [2, 42].

У эукариот не обнаружено транспортеров ABC-типа, поэтому транспорт комплекса сидерофор- $\text{Fe}^{3+}$  имеет отличия от прокариот. Основными транспортерами комплекса  $\text{Fe}^{3+}$ -сидерофор являются белки суперсемьи MFS (от англ. *major facilitator superfamily* – суперсемья мембранных транспортеров). MFS является большой группой вторичных транспортеров, осуществляющих транспорт по механизмам унипорта, симпорта, антипорта. У *Saccharomyces cerevisiae* выделяют четыре транспортера: Arn1p для феррихром- $\text{Fe}^{3+}$ , Taf1p (Arn2p) для триацетилфузаринина- $\text{Fe}^{3+}$  (ТАФС, от английского *triacyetyl fusarinine*), Sit1p (Arn3p) для ферриоксамин В- $\text{Fe}^{3+}$ , Enb1p (Arn4p) для энтеробактина- $\text{Fe}^{3+}$  [28, 29, 30, 34].



**Рис. 3. Поглощение  $\text{Fe}^{3+}$  грамположительными бактериями**

Примечание: ПГ – пептидогликан; ЦПМ – цитоплазматическая мембрана; ТК – тейхоевые и липотейхоевые кислоты; ССБ – субстрат-связывающий белок

Мицелиальные грибы и дрожжи имеют набор мембраносвязанных феррисидерофорных редуктаз, вследствие этого они могут реализовывать транспорт железа восстановительным путем. У *S. cerevisiae* обнаружены мембранные ферриредуктазы Fre1p и Fre4p, принадлежащие к суперсемье флавоцитохромов, которые участвуют в восстановительном поглощении комплекса сидерофор- $\text{Fe}^{3+}$ , а функции двух гомологов Fre5p и Fre6p пока еще не выяснены, но известно, что они активируются при лимите железа. Основными транспортерами железа у *S. cerevisiae* являются ферриредуктазы Fre1p и Fre2p, которые могут поглощать ионы  $\text{Fe}^{3+}$ , связанные с цитратом, ферриоксамином В, феррихромом, ТАФС, родоторуловой кислотой. Ферриредуктаза Fre3p в 40 раз менее эффективна в использовании данных сидерофоров. Fre1p и Fre2p могут поглощать бактериальные сидерофоры, например, комплекс  $\text{Fe}^{3+}$ -энтеробактин [44, 49]. Активность Fre увеличивается в кислой среде, что связывают с генерацией протонного градиента. Fre1p и Fre2p способны также транспортировать с редукцией ионы  $\text{Cu}^{2+}$ , которые затем переносятся через цитоплазматическую мембрану транспортерами CTR1 и CTR3 [24]. Как и *S. cerevisiae*, *Candida albicans* имеет сходные пути транспорта железа, связанного с сидерофорами. Arn1p (CaArn1p)-системы транспортируют феррихромы. Все представители рода *Candida* не производят собственных сидерофоров, но имеют транспортеры для использования гетерологичных [30]. Поглощение гетерологичных сидерофоров – это не единственный механизм поступления железа в клетку. Установлено, что этот транспортер является необходимым для инвазии в эпителий человека, но не является необходимым для развития генерализованной инфекции у мышей [31].

Эволюционно сложилось, что не только грибы, но и многие бактерии помимо собственных (гомологичных) сидерофоров могут использовать сидерофоры, синтезируемые другими микроорганизмами (гетерологичные) [2]. Возможность использования микроорганизмами гетерологичных сидерофоров позволяет микроорганизмам лучше адаптироваться к условиям окружающей среды, что особенно важно для патогенных микроорганизмов. В данном случае способность использовать гетерологичные сидерофоры повышает конкурентоспособность патогенных микроорганизмов в организме хозяина. Основными конкурентами патогенов за железо в организме хозяина являются железосвязывающие белки. Способность сидерофоров связывать железо с более высокой аффинностью, чем железосвязывающие белки, приводит к отбору железа у организма хозяина в пользу патогена.

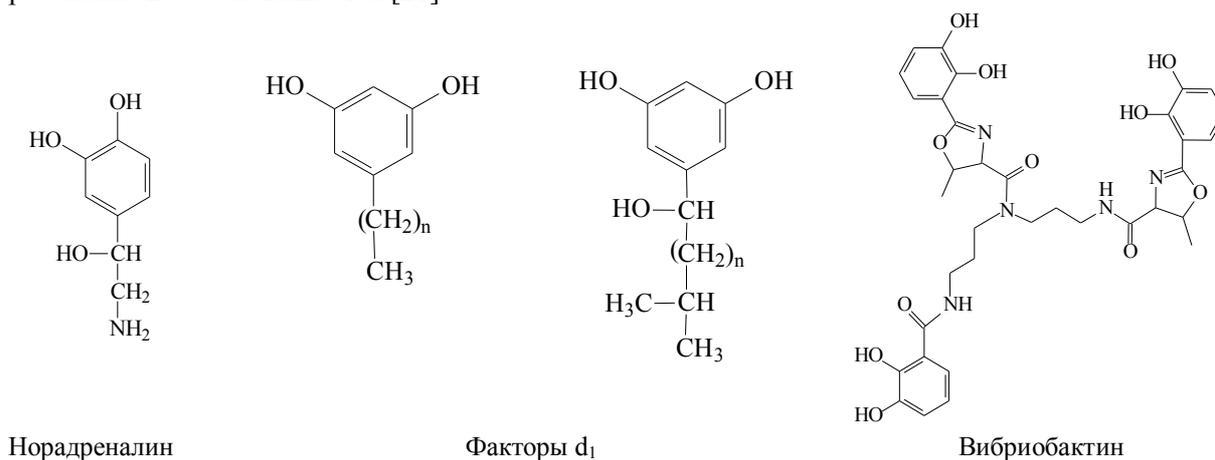
Широкое применение среди сидерофоров находит дефероксамин (Десферал, Novartis Pharma Stein AG, Швейцария), его введение в плазму используют для терапии больных гемосидерозами различного генеза. Исходя из возможности микроорганизмов использовать гетерологичные сидерофоры, применять подобные препараты следует с большой осторожностью, так как это может

способствовать возникновению генерализованных форм инфекций.

**Заключение.** Таким образом, эволюционно микроорганизмы выработали способность к синтезу сидерофоров в условиях дефицита железа, что важно для оптимального развития в окружающей среде и в определенных ситуациях может оказаться критичным для выживания популяции. Несмотря на важность сидерофоров для микроорганизмов, до сих пор не проведена оценка их роли в формировании микробных ассоциаций и межмикробных взаимодействиях. Логично предположить, что микроорганизмы могут объединяться в микробные ассоциации для удовлетворения своих потребностей в железе. В этом случае микробные стратегии получения железа можно рассматривать как один из факторов, определяющих формирование и устойчивость микробных ассоциаций, играющих важную роль в функционировании нормомикробиоценозов и патологических микробиоценозов организма хозяина.

Вызывает интерес изучение межмикробных взаимодействий с позиции взаимодействия системы QS (от англ. *quorum sensing* – чувство кворума) и микробного гомеостаза железа. QS представляет собой механизм «общения» микроорганизмов посредством диффузии низкомолекулярных веществ-индукторов QS [22, 23]. Железо, как и индукторы системы QS, регулируют вирулентность бактерий, поэтому очевидно существование связи между этими системами. На данный момент расшифрована структура многих индукторов системы QS, они представляют собой гомосеринлактоны, индол, производные хинолина и др. [6, 7]. Одним из синтезируемых микроорганизмами индукторов QS являются мембранотропные алкилоксибензолы (АОБ), образующие специфическую систему ауторегуляции роста и развития микроорганизмов. Данная система однотипна по характеру действия для микроорганизмов различных таксономических групп [8]. АОБ присутствуют в культурах микроорганизмов в виде смесей изомеров и гомологов, различающихся положением заместителей в ароматическом кольце и длиной алкильного радикала. Накапливаясь в развивающихся культурах микроорганизмов до порогового уровня, АОБ вызывают переход культуры в стационарную фазу, а при дальнейшем повышении концентрации – образование покоящихся форм, устойчивых к повреждающим воздействиям [3, 8]. Еще одной важной функцией АОБ является их действие как антиоксидантов. За счет способности к многостадийному окислению алкилоксибензолы функционируют в качестве ловушек активных форм кислорода [1, 35].

Интерес к мембранотропным ауторегуляторам в аспекте стратегий получения железа обусловлен их химической структурой. Норадреналин и адреналин стимулируют рост *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella sonnei*, *S. aureus* без и в присутствии трансферрина *in vitro* [4, 40]. Ростостимулирующий эффект зависит от дозы инокулюма и объясняется структурным сходством норадреналина с сидерофора микатехолатного типа (рис. 4). Норадреналин способствует перераспределению железа между молекулами трансферрина, в результате чего доступность железа для энтеробактерии *E. coli* повышается [21].



**Рис. 4.** Химическая структура норадреналина, факторов d<sub>1</sub> *P. carboxydo-flava* и *B. cereus*, сидерофора катехолатного типа (вибриобактин *V. cholerae*)

Учитывая универсальность системы регуляции с участием АОБ у микроорганизмов, а также их функции как адаптогенов, целесообразно исследовать влияние АОБ на микробную стратегию получения железа. Возможно, что АОБ путем взаимодействия с железосвязывающими белками будут изменять их конформацию и облегчать сидерофор-опосредованный отбор железа. Полученные

результаты могут иметь значение для понимания механизмов межмикробных взаимоотношений с участием ауторегуляторов и связи системы QS с микробным гомеостазом железа.

### Список литературы

1. Вострокнутова, Г. Н. Мембраноактивные свойства препарата из культуральной жидкости бактерий, обладающего ауторегуляторным действием / Г. Н. Вострокнутова, А. С. Капрельянц, В. В. Светличный, Г. И. Эль-Регистан, В. В. Шевцов, Д. Н. Остроковский // Прикладная микробиология и биохимия. – 1983. – Т. 19, № 4. – С. 547–551.
2. Ермилова, Е. В. Молекулярные аспекты адаптации прокариот / Е. В. Ермилова. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, 2007. – 299 с.
3. Колпаков, А. И. Стабилизация ферментов аутоиндукторами анабиоза как один из механизмов устойчивости покоящихся форм микроорганизмов / А. И. Колпаков, А. Н. Ильинская, М. И. Беспалов, Ф. Г. Куприянова-Ашина, В. Ф. Гальченко, Б. И. Курганов, Г. И. Эль-Регистан // Микробиология. – 2000. – Т. 69, № 2. – С. 224–230.
4. Леонов, В. В. Влияние эpineфрина на патогенность госпитальных стафилококков / В. В. Леонов, Л. В. Леонова, Л. Н. Деревянко, Т. Н. Соколова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 23–26.
5. Миронов, А. Ю. Железо, вирулентность и межмикробные взаимодействия условно-патогенных микробов / А. Ю. Миронов, В. В. Леонов // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136, № 3. – С. 285–294.
6. Шпаков, А. О. Пептидные аутоиндукторы бактерий / А. О. Шпаков // Микробиология. – 2009. – Т. 78, № 3. – С. 291–303.
7. Шпаков, А. О. Сигнальные молекулы бактерий непептидной природы QS-типа / А. О. Шпаков // Микробиология, 2009. – Т. 78, № 2. – С. 163–175.
8. Эль-Регистан, Г. И. Покой как форма адаптации микроорганизмов / Г. И. Эль-Регистан. – М. : Медицина, 2005. – 129 с.
9. Actis, L. A. Characterization and regulation of the expression of FatB, an iron transport protein encoded by the pJM1 virulence plasmid / L. A. Actis, M. E. Tolmasky, L. M. Crosa, J. H. Crosa // Mol. Microbiol. – 1995. – Vol. 17. – P. 197–204.
10. Aisen, P. Lactoferrin and transferring : a comparative study / P. Aisen, A. Leibman // Biochim. Biophys. Acta. – 1972. – Vol. 257, № 2. – P. 314–323.
11. Brock, J. H. Relative availability of transferring bound iron and cell-derived iron to aerobactin-producing and enterochelin-producing strains of *Escherichia coli* and other microorganisms / J. H. Brock, P. H. Williams, J. Liceaga, K. G. Wooldridge // Infect. Immun. – 1991. – Vol. 59. – P. 3185–3190.
12. Buchanan, S. K. Crystal structure of the outer membrane active transporter FepA from *Escherichia coli* / S. K. Buchanan, B. S. Smith, L. Venkatramani, D. Xia, L. Esser, M. Palnitkar, R. Chakraborty, D. van der Helm, J. Deisenhofer // Nat. Struct. Biol. – 1999. – Vol. 6. – P. 56–63.
13. Carrano, C. J. Coordination chemistry of microbial iron transport compounds : rhodotorulic acid and iron uptake in *Rhodotorula pilimanae* / C. J. Carrano, K. N. Raymond // J. Bacteriol. – 1978. – Vol. 136. – P. 69–74.
14. Challis, G. L. A widely distributed bacterial pathway for siderophore biosynthesis independent of nonribosomal peptide synthetases / G. L. Challis // Chem. biochem. – 2005. – Vol. 6. – P. 601–611.
15. Cobessi, D. Crystal structure at high resolution of ferric-pyochelin and its membrane receptor FptA from *Pseudomonas aeruginosa* / D. Cobessi, H. Celia, F. Pattus // J. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 352. – P. 893–904.
16. Cobessi, D. The crystal structure of the pyoverdine outer membrane receptor FpvA from *Pseudomonas aeruginosa* at 3.6 angstroms resolution / D. Cobessi, H. Celia, N. Folschweiller, I. J. Schalk, M. A. Abdallah, F. Pattus // J. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 347. – P. 121–134.
17. Cox, C. D. Effect of pyochelin on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* / C. D. Cox // Infect. Immun. – 1982. – Vol. 36. – P. 17–23.
18. Crosa, J. H. A plasmid associated with virulence in the marine fish pathogen *Vibrio anguillarum* specifies an iron-sequestering system / J. H. Crosa // Nature. – 1980. – Vol. 284. – P. 566–568.
19. Dertz, E. A. Siderophores and transferrins / E. A. Dertz, K. N. Raymond // In Comprehensive coordination chemistry II, vol. 8 / L. Que, Jr., and W. B. Tolman (ed.). – Philadelphia, PA : Elsevier, Ltd., 2003. – P. 141–168.
20. Enard, C. Systemic virulence of *Erwinia chrysanthemi* 3937 requires a functional iron assimilation system / C. Enard, A. Dioloz, D. Expert // J. Bacteriol. – 1988. – Vol. 170. – P. 2419–2426.
21. Freestone, P. P. Involvement of enterobactin in norepinephrine-mediated iron supply from transferrin to enterohemorrhagic *Escherichia coli* / P. P. Freestone, R. D. Haigh, P. H. Williams, M. Lyte // FEMS Microbiol. Lett. – 2003. – Vol. 222. – P. 39–43.
22. Fuqua, W. C. Listening in on bacteria: acyl-gomoserinlacton signaling / W. C. Fuqua, E. P. Greenberg // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2002. – Vol. 3. – P. 685–695.
23. Fuqua, W. Quorum sensing in bacteria: the Lux R – Lux I family of cell density-responsive transcriptional regulators / W. Fuqua, S. Winans, E. P. Greenberg // J. Bacteriol. – 1994. – Vol. 176, № 2. – P. 269–275.

24. Georgatsou, E. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator / E. Georgatsou, L. A. Mavrogiannis, G. S. Fragiadakis, D. Alexandraki // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 13786–13792.
25. Hantke, K. Iron and metal regulation in bacteria / K. Hantke // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 172–177.
26. Harris, W. R. Coordination chemistry of microbial iron transport compounds. 16. Isolation, characterization and formation constants of ferric aerobactin / W. R. Harris, C. J. Carrano, K. N. Raymond // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – Vol. 101. – P. 2722–2727.
27. Heesemann, J. Virulence of *Yersinia enterocolitica* is closely associated with siderophore production, expression of an iron-repressible outer membrane polypeptide of 65,000 Da and pesticin sensitivity / J. Heesemann, K. Hantke, T. Vocke, E. Saken, A. Rakin, I. Stojiljkovic, R. Berner // *Mol. Microbiol.* – 1993. – Vol. 8. – P. 397–408.
28. Heymann, P. A gene of the major facilitator superfamily encodes a transporter for enterobactin (Enb1p) in *Saccharomyces cerevisiae* / P. Heymann, J. F. Ernst, G. Winkelmann // *Biometals.* – 2000. – Vol. 13. – P. 65–72.
29. Heymann, P. Identification and substrate specificity of a ferrichrome-type siderophore transporter (Arn1p) in *Saccharomyces cerevisiae* / P. Heymann, J. F. Ernst, G. Winkelmann // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2000. – Vol. 186. – P. 221–227.
30. Heymann, P. Identification of a fungal triacetylfusarinine C siderophore transport gene (TAF1) in *Saccharomyces cerevisiae* as a member of the major facilitator superfamily / P. Heymann, J. F. G. Ernst Winkelmann // *Biometals.* – 1999. – Vol. 12. – P. 301–306.
31. Heymann, P. The siderophore iron transporter of *Candida albicans* (Sit1p/Arn1p) mediates uptake of ferrichrome-type siderophores and is required for epithelial invasion / P. Heymann, M. Gerads, M. Schaller, F. Dromer, G. Winkelmann, J. F. Ernst // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 5246–5255.
32. Higgs, P. I. Quantification of known components of the *Escherichia coli* TonB energy transduction system: TonB, ExbB, ExbD and FepA / P. I. Higgs, R. A. Larsen, K. Postle // *Mol. Microbiol.* – 2002. – Vol. 44. – P. 271–281.
33. Kohli, R. M. Generality of peptide cyclization catalyzed by isolated thioesterase domains of nonribosomal peptide synthetases / R. M. Kohli, J. W. Trauger, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, C. T. Walsh // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 40. – P. 7099–7108.
34. Kosman, D. J. Molecular mechanisms of iron uptake in fungi / D. J. Kosman // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1185–1197.
35. Kozubek, A. Resorcinol lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity / A. Kozubek, N. Tuman // *Chem. Rev.* – 1999. – Vol. 99, № 1. – P. 1–31.
36. Locher, K. P. Transmembrane signaling across the ligand-gated FhuA receptor: crystal structures of free and ferrichromebound states reveal allosteric changes / K. P. Locher, B. Rees, R. Koebnik, A. Mitschler, L. Moulinier, J. P. Rosenbusch, D. Moras // *Cell.* – 1998. – Vol. 95. – P. 771–778.
37. Meyer, J.-M. Pyoverdinin is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa* / J.-M. Meyer, A. Neely, A. Stintzi, C. Georges, I. A. Holder // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 518–523.
38. Miethke, M. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control / M. Miethke, M. A. Marahiel // *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* – 2007. – Vol. 71, № 3. – P. 413–451.
39. Neilands, J. B. Siderophores : Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds / J. B. Neilands // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 45. – P. 26723–26726.
40. O'Donnel, P. M. Enhancement of In Vitro Growth of Pathogenic Bacteria by Norepinephrine : Importance of Inoculum Density and Role of Transferrin / P.M. O'Donnel, H. Aviles, M. Lyte, G. Sonnenfeld // *Applied and environmental microbiology.* – 2006. – Vol. 72, № 7. – P. 5097–5099.
41. Raymond, K. N. Coordination chemistry and microbial iron transport / K. N. Raymond, C. J. Carrano // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – Vol. 101. – P. 183–190.
42. Rodriguez, G. M. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis* / G. M. Rodriguez, I. Smith // *J. Bacteriol.* – 2006. – Vol. 188. – P. 424–430.
43. Ross-Gillespie, A. Gallium-mediated siderophore quenching as an evolutionarily robust antibacterial treatment / A. Ross-Gillespie, M. Weigert, S. P. Brown, R. Kümmerli // *Evol. Med. Public. Health.* – 2014. – Vol. 2014, № 1. – P. 18–29.
44. Schroder, I. Microbial ferric iron reductases / I. Schroder, E. Johnson, S. de Vries // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 27. – P. 427–447.
45. Tseng, C. F. Bacterial siderophores: the solution stoichiometry and coordination of the Fe(III) complexes of pyochelin and related compounds / C. F. Tseng, A. Burger, G. L. Mislin, I. J. Schalk, S. S.-F. Yu, S. I. Chan, M. A. Abdallah // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2006. – Vol. 11. – P. 419–432.
46. Williams, P. H. Novel iron uptake system specified by ColV plasmids : an important component in the virulence of invasive strains of *Escherichia coli* / P. H. Williams // *Infect. Immun.* – 1979. – Vol. 26. – P. 925–932.
47. Wyckoff, E. E. A multifunctional ATP-binding cassette transporter system from *Vibrio cholerae* transports vibriobactin and enterobactin / E. E. Wyckoff, A. M. Valle, S. L. Smith, S. M. Payne // *J. Bacteriol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 7588–7596.
48. Yue, W. W. Structural evidence for iron-free citrate and ferric citrate binding to the TonB-dependent outer membrane transporter FecA / W. W. Yue, S. Grizot, S. K. Buchanan // *J. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 332. – P. 353–368.

49. Yun, C. W. The role of the FRE family of plasma membrane reductases in the uptake of siderophore-iron in *Saccharomyces cerevisiae* / C. W. Yun, M. Bauler, R. E. Moore, P. E. Klebba, C. C. Philpott // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 10218–10223.

50. Zhu, M. Functions of the siderophore esterases IroD and IroE in iron-salmonchelin utilization / M. Zhu, M. Valdebenito, G. Winkelmann, K. Hantke // *Microbiology.* – 2005. – Vol. 151. – P. 2363–2372.

### References

1. Vostroknutova G. N., Kaprel'yants A. S., Svetlichnyy V. V., El'-Registan G. I., Shevtsov V. V., Ostrokovskiy D. N. Membranoaktivnye svoystva preparata iz kul'tural'noy zhidkosti bakteriy, obladayushchego autorregulyatornym deystviem [Membrane-active properties of the drug from the culture medium of bacteria having auto-regulatory effect]. *Prikladnaya mikrobiologiya i biokhimiya* [Applied Microbiology and Biochemistry], 1983, vol. 19, no. 4, pp. 547–551.

2. Ermilova E. V. . Molekulyarnye aspekty adaptatsii prokariot [Molecular aspects of the adaptation of prokaryotes]. Saint Petersburg, Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Publishing house of Saint Petersburg State University], 2007, 299 p.

3. Kolpakov A. I., Il'inskaya A. N., Bepalov M. I., Kupriyanova-Ashina F. G., Gal'chenko V. F., Kurganov B. I., El'-Registan G. I. Stabilizatsiya fermentov autoinduktorami anabioza kak odin iz mekhanizmov ustoychivosti pokoyashchikhsya form mikroorganizmov [Stabilization of enzymes by dormancy autoinducers as a possible mechanism of resistance of resting microbial forms]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 2000, vol. 69, no. 2, pp. 224–230.

4. Leonov V. V., Leonova L. V., Derevyanko L. N., Sokolova T. N. Vliyanie epinefrina na patogennost' gospital'nykh stafilokokkov [The pathogenicity of hospital staphylococci: the impact of adrenaline in vitro]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy], 2014, vol. 19, no. 4, pp. 23–26.

5. Mironov, A. Yu., Leonov V. V. Zhelezo, virulentnost' i mezhmikrobnnye vzaimodeystviya uslovno-patogennykh mikrobov [Iron, virulence and intermicrobial interactions of opportunistic pathogens]. *Uspekhi sovremennoy biologii* [Advances in Current Biology], 2016, vol. 136, no. 3, pp. 301–310.

6. Shpakov A. O. Peptidnye autoinduktory bakteriy [Peptide autoinducers in bacteria]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 2009, vol. 78, no.3, pp. 291–303.

7. Shpakov A. O. Signal'nye molekuly bakteriy nepeptidnoy prirody QS-tipa [QS-type bacterial signal molecules of nonpeptide origin]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 2009, vol. 78, no. 2, pp. 163–175.

8. El'-Registan G. I. Pokoy kak forma adaptatsii mikroorganizmov [Rest as a form of adaptation of microorganisms]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2005, 129 p.

9. Actis L. A., Tolmasky M. E., Crosa L. M., Crosa J. H. Characterization and regulation of the expression of FatB, an iron transport protein encoded by the pJM1 virulence plasmid, *Mol. Microbiol.*, 1995. vol. 17, pp. 197–204.

10. Aisen P., Leibman A. Lactoferrin and transferrin: a comparative study. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1972, vol. 257, no. 2, pp. 314–323.

11. Brock J. H., Williams P. H., Liceaga J., Wooldridge K. G. Relative availability of transferring bound iron and cell-derived iron to aerobactin-producing and enterochelin-producing strains of *Escherichia coli* and other microorganisms. *Infect. Immun.*, 1991, vol. 59, pp. 3185–3190.

12. Buchanan S. K., Smith B. S., Venkatramani L., Xia D., Esser L., Palnitkar M., Chakraborty R., van der Helm D., Deisenhofer J. Crystal structure of the outer membrane active transporter FepA from *Escherichia coli*. *Nat. Struct. Biol.*, 1999, vol. 6, pp. 56–63.

13. Carrano C. J., Raymond K. N. Coordination chemistry of microbial iron transport compounds: rhodotorulic acid and iron uptake in *Rhodotorula pilimanae*. *J. Bacteriol.*, 1978, vol. 136, pp. 69–74.

14. Challis G. L. A widely distributed bacterial pathway for siderophore biosynthesis independent of nonribosomal peptide synthetases. *Chem. biochem.*, 2005, vol. 6, pp. 601–611.

15. Cobessi D., Celia H., Pattus F. Crystal structure at high resolution of ferric-pyochelin and its membrane receptor FptA from *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Mol. Biol.*, 2005, vol. 352, pp. 893–904.

16. Cobessi D., Celia H., Folschweiller N., Schalk I. J., Abdallah M. A., Pattus F. The crystal structure of the pyoverdine outer membrane receptor FpvA from *Pseudomonas aeruginosa* at 3.6 angstroms resolution. *J. Mol. Biol.*, 2005, vol. 347, pp. 121–134.

17. Cox C. D. Effect of pyochelin on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.*, 1982, vol. 36, pp. 17–23.

18. Crosa J. H. A plasmid associated with virulence in the marine fish pathogen *Vibrio anguillarum* specifies an iron-sequestering system. *Nature*, 1980, vol. 284, pp. 566–568.

19. Dertz E. A., Raymond K. N. Siderophores and transferrins. In L. Que, Jr., and W. B. Tolman (ed.), *Comprehensive coordination chemistry II*, 2003. vol. 8, Philadelphia, PA, Elsevier, Ltd., pp. 141–168.

20. Enard C., Diolez A., Expert D. Systemic virulence of *Erwinia chrysanthemi* 3937 requires a functional iron assimilation system. *J. Bacteriol.*, 1988, vol. 170, pp. 2419–2426.

21. Freestone P. P., Haigh R. D., Williams P. H., Lyte M. Involvement of enterobactin in norepinephrine-mediated iron supply from transferrin to enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2003, vol. 222, pp. 39–43.

22. Fuqua W. C., Greenberg E. P. Listening in on bacteria: acyl-gomoserinlacton signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, vol. 3, pp. 685–695.
23. Fuqua W., Winans S., Greenberg E. P. Quorum sensing in bacteria: the Lux R – Lux I family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J. Bacteriol.*, 1994, vol. 176, no. 2, pp. 269–275.
24. Georgatsou E., Mavrogiannis L. A., Fragiadakis G. S., Alexandraki D. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, pp. 13786–13792.
25. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, vol. 4, pp. 172–177.
26. Harris W. R., Carrano C. J., Raymond K. N. Coordination chemistry of microbial iron transport compounds. 16. Isolation, characterization and formation constants of ferric aerobactin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, vol. 101, pp. 2722–2727.
27. Heesemann J., Hantke K., Vocke T., Saken E., Rakin A., Stojiljkovic I., Berner R. Virulence of *Yersinia enterocolitica* is closely associated with siderophore production, expression of an iron-repressible outer membrane polypeptide of 65,000 Da and pesticin sensitivity. *Mol. Microbiol.*, 1993, vol. 8, pp. 397–408.
28. Heymann P., Ernst J. F., Winkelmann G. A gene of the major facilitator superfamily encodes a transporter for enterobactin (Enb1p) in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biometals*, 2000, vol. 13, pp. 65–72.
29. Heymann P., Ernst J. F., Winkelmann G. Identification and substrate specificity of a ferrichrome-type siderophore transporter (Arn1p) in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2000, vol. 186, pp. 221–227.
30. Heymann P., Ernst J. F., Winkelmann G. Identification of a fungal triacetylfusarinine C siderophore transport gene (TAF1) in *Saccharomyces cerevisiae* as a member of the major facilitator superfamily. *Biometals.*, 1999, vol. 12, pp. 301–306.
31. Heymann P., Gerads M., Schaller M., Dromer F., Winkelmann G., Ernst J. F. The siderophore iron transporter of *Candida albicans* (Sit1p/Arn1p) mediates uptake of ferrichrome-type siderophores and is required for epithelial invasion. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 5246–5255.
32. Higgs P. I., Larsen R. A., Postle K. Quantification of known components of the *Escherichia coli* TonB energy transduction system: TonB, ExbB, ExbD and FepA. *Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 44, pp. 271–281.
33. Kohli R. M., Trauger J. W., Schwarzer D., Marahiel M. A., Walsh C. T. Generality of peptide cyclization catalyzed by isolated thioesterase domains of nonribosomal peptide synthetases. *Biochemistry*, 2001, vol. 40, pp. 7099–7108.
34. Kosman D. J. Molecular mechanisms of iron uptake in fungi. *Mol. Microbiol.*, 2003, vol. 47, pp. 1185–1197.
35. Kozubek A., Tuman N. Resorcinol lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. *Chem. Rev.*, 1999, vol. 99, no. 1, pp. 1–31.
36. Locher K. P., Rees B., Koebnik R., Mitschler A., Moulinier L., Rosenbusch J. P., Moras D. Transmembrane signaling across the ligand-gated FhuA receptor: crystal structures of free and ferrichrome-bound states reveal allosteric changes. *Cell.*, 1998, vol. 95, pp. 771–778.
37. Meyer J.-M., Neely A., Stintzi A., Georges C., Holder I. A. Pyoverdine is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, pp. 518–523.
38. Miethke M., Marahiel M. A. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2007, vol. 71, no. 3, pp. 413–451.
39. Neilands J. B. Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds. *J. Biol. Chem.*, 1995, vol. 270, no. 45, pp. 26723–26726.
40. O'Donnel P. M., Aviles H., Lyte M., Sonnenfeld G. Enhancement of In Vitro Growth of Pathogenic Bacteria by Norepinephrine: Importance of Inoculum Density and Role of Transferrin. *Applied and environmental microbiology*, 2006, vol. 72, no. 7, pp. 5097–5099.
41. Raymond K. N., Carrano C. J. Coordination chemistry and microbial iron transport. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, vol. 101, pp. 183–190.
42. Rodriguez G. M., Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, pp. 424–430.
43. Ross-Gillespie A., Weigert M., Brown S. P., Kümmerli R. Gallium-mediated siderophore quenching as an evolutionarily robust antibacterial treatment. *Evol Med Public Health*, 2014, vol. 2014, no. 1, pp. 18–29.
44. Schroder I., Johnson E., de Vries S. Microbial ferric iron reductases. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2003, vol. 27, pp. 427–447.
45. Tseng C. F., Burger A., Mislin G.L., Schalk I. J., Yu S. S.-F., Chan S. I., Abdallah M. A. Bacterial siderophores: the solution stoichiometry and coordination of the Fe(III) complexes of pyochelin and related compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2006, vol. 11, pp. 419–432.
46. Williams P. H. Novel iron uptake system specified by ColV plasmids: an important component in the virulence of invasive strains of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 1979, vol. 26, pp. 925–932.
47. Wyckoff E. E., Valle A. M., Smith S. L., Payne S. M. A multifunctional ATP-binding cassette transporter system from *Vibrio cholerae* transports vibriobactin and enterobactin. *J. Bacteriol.*, 1999, vol. 181, pp. 7588–7596.
48. Yue W. W., Grizot S., Buchanan S. K. Structural evidence for iron-free citrate and ferric citrate binding to the TonB-dependent outer membrane transporter FecA. *J. Mol. Biol.*, 2003, vol. 332, pp. 353–368.

49. Yun C. W., Bauler M., Moore R. E., Klebba P. E., Philpott C. C. The role of the FRE family of plasma membrane reductases in the uptake of siderophore-iron in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 10218–10223.

50. Zhu M., Valdebenito M., Winkelmann G., Hantke K. Functions of the siderophore esterases IroD and IroE in iron-salmochelin utilization. *Microbiology*, 2005, vol. 151, pp. 2363–2372.

УДК 618.5-089.888.61

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин,

Л.В. Степанян, С.А. Бердиева, О.Ю. Филимонов, 2016

## **МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ**

*Сарбасова Аида Ерболатовна*, врач-акушер-гинеколог родильного отделения № 2, ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-458-89-03, e-mail: rekhman-a081177@mail.ru.

*Синчихин Сергей Петрович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

*Степанян Лусине Вардановна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

*Бердиева Сабина Абиль-кызы*, врач-акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина», 414011, г. Астрахань, ул. Космонавта В. Комарова, д. 67а, тел: 8-927-280-22-42, e-mail: bersab5@mail.ru.

*Филимонов Олег Юрьевич*, врач-терапевт, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 10, ул. Михаила Аладьина, д. 7, тел.: 8-927-574-39-70, e-mail: filimonol@yandex.ru.

Представлены преимущества и недостатки современных методов фармакологического и хирургического гемостаза, используемых с лечебной целью при патологических кровотечениях во время операции кесарева сечения. Указано, что обозначенное направление требует дальнейшего изучения и интенсивного развития с целью создания такого алгоритма профилактики кровотечения и оптимизации оперативной техники при абдоминальном родоразрешении, который доступен на всех уровнях оказания акушерской помощи населению.

*Ключевые слова:* кесарево сечение, кровотечение, гемостаз.

## **METHODS TO REDUCE BLOOD LOSS AT CESAREAN SECTION**

*Sarbasova Aida E.*, obstetrician-gynecologist, Clinical Maternity Hospital; postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-45-88-903, e-mail: rekhman-a081177@mail.ru.

*Sinchikhin Sergey P.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

*Stepanyan Lusine V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

*Berdieva Sabina A.*, obstetrician-gynecologist, Head of Female Counselling Centre, Municipal Clinical Hospital № 4 named after V.I. Lenin, 67a Kosmonavta V. Komarova St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-927-280-22-42, e-mail: bersab5@mail.ru.

*Filimonov Oleg Yu.*, Therapist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, 10 Molodoy gvardii St., 7 Mikhaila Alad'ina St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-574-39-70, e-mail: filimonol@yandex.ru.

This article presents advantages and disadvantages of modern methods of pharmacological and surgical hemostasis therapeutically used at pathological bleeding during cesarean operation. It is stated that the trend in obstetrics requires further investigation and rapid development to create the algorithm of bleeding prevention and optimize surgical techniques when performing a cesarean section available at all levels of obstetric care.

**Key words:** cesarean section, bleeding, hemostasis.

Одной из ведущих причин материнской смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире являются акушерские кровотечения, составляющие в ее структуре в чистом виде – 20–25 % случаев, как конкурирующая причина – 42 % наблюдений, а как фоновая – в 78 % случаев [15, 16, 17, 19].

По отношению к общему числу родов показатель акушерских кровотечений колеблется от 3 до 12 %, при этом 2–4 % акушерских кровотечений связаны с гипотонией матки в послеродовом и раннем послеродовом периоде, около 1 % случаев возникает при наследственных или приобретенных дефектах системы гемостаза [1, 2, 7, 8, 16, 23]. Риск развития патологического кровотечения возрастает при выполнении операции кесарева сечения, что связано не только с проведением хирургического вмешательства, но и с гестационными особенностями беременной матки, а именно – перерастяжением и усиленным кровоснабжением репродуктивного органа [7, 8, 15, 16, 20, 23, 24].

Сегодня предложены в основном методы лечения уже развившегося кровотечения в периоперационном периоде [6, 7, 8, 9, 16, 19, 24, 26]. Однако важной является профилактическая направленность мероприятий, в связи с чем ученые разрабатывают различные способы для уменьшения кровопотери у пациенток в периоперационном периоде [1, 2, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14].

Одним из лекарственных методов, способствующих профилактическому снижению кровопотери во время операции кесарева сечения, является метод введения утеротонических средств [1, 23, 26, 27]. Для этой цели применяют окситоцин, препараты эргометрина и аналоги простагландинов F<sub>2α</sub> и E<sub>1</sub> с различной дозировкой и путями введения [14, 20, 23, 26, 27]. В настоящее время нет убедительных данных о преобладающей эффективности определенного лекарственного препарата [15].

Как препарат выбора для профилактики послеродовых кровотечений эксперты ВОЗ рекомендуют окситоцин с низкой частотой побочных эффектов [14, 20].

Другие авторы предлагают использовать карбетоцин у рожениц, имеющих высокий риск развития гипотонического кровотечения [1, 23]. Указанный препарат является структурно близким к окситоцину, в отличие от которого молекула карбетоцина защищена от воздействия аминопептидаз и дисульфидаз. Особое строение данного препарата обеспечивает замедление ферментативного распада, удлиняет период фармакологического действия, направленного на сокращение миоцитов. Карбетоцин вводится однократно, в отличие от окситоцина, который для достижения пролонгированного эффекта применяется в виде длительной внутривенно капельной инфузионной терапии. При этом по безопасности карбетоцин не уступает окситоцину [1, 23]. По сравнению с препаратами, содержащими эргометрин, применение карбетоцина возможно у рожениц даже с артериальной гипертензией [1, 14].

Некоторые ученые отмечают положительный утеротонический эффект от применения в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде мизопростола (синтетического аналога простагландина E<sub>1</sub> (ПГЕ<sub>1</sub>)) в дозе 400 мкг интравагинально или перорально [1, 26]. Данное фармакологическое действие основано на усилении транспорта ионов кальция как через клеточные мембраны внутриклеточных органелл, так и опосредованно через специфические рецепторы миометрия. Из этого следует, что простагландин E<sub>1</sub> (ПГЕ<sub>1</sub>) включается в процесс сокращения матки в качестве локального тканевого гормона [1, 14].

Другие исследователи в послеродовом периоде рекомендуют вводить в шейку матки 1 мл (1 мг) динопростона (простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>)), что оказывает стимулирующее действие на сократительную активность и тонус миометрия, увеличивая ее кровоснабжение, способствуя размягчению и раскрытию послеродовой шейки матки и стимулируя эвакуацию послеродовых лохий [19, 26].

Однако имеются работы о нежелательном применении утеротонических средств во время операции кесарева сечения при наличии у пациентки миоматозных узлов ввиду возможности их ишемии с последующими некротическими изменениями [13].

Вместе с тем нужно отметить, что в основе гипотонического состояния матки лежат не только нарушения в контрактильных свойствах миометрия, но и резкие изменения соотношения компонентов свертывающей системы крови вследствие прекращения функционирования плаценты [11, 12]. Существуют данные о том, что у всех рожениц во время отделения плаценты резко снижается уровень ингибитора активатора плазминогена PAI-2. Это способствует повышению актив-

ности плазминового компонента системы гемостаза в послеродовом периоде, приводящего к увеличению объема кровопотери [12]. Указанные процессы являются основанием для применения с гемостатической целью антифибринолитиков, в частности, таких препаратов, как аprotинин (Ап), эпси-лон-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота [2, 3, 12, 13, 14, 18, 19, 22, 25].

Фармакологическое действие указанных препаратов заключается в том, что они вследствие структурного сходства с лизином способны по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, тем самым предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетая фибринолиз [2, 3, 12, 13, 14, 22, 25]. Применение ингибиторов фибринолиза способствует формированию полноценного стабильного сгустка крови в месте дефекта сосудистой стенки. Фармакокинетика антифибринолитиков находит подтверждение в результатах электрокоагулографии [23, 25].

В последние годы появились данные о том, что достоверная эффективность аprotинина наблюдается только при высоких дозах препарата, однако при этом повышается риск развития тромбоэмболических осложнений [13, 14].

Сравнительные исследования, проведенные *in vivo*, показывают, что фибринолитическая активность аминокaproновой кислоты уступает транексамовой в 15–20 раз [2, 11, 13, 14].

В одном из исследований обозначена тромбобезопасность и фармакологическая эффективность применения транексамовой кислоты у пациенток с различной патологией [24]. Высокая эффективность и безопасность препаратов транексамовой кислоты в акушерстве были доказаны и в других исследованиях [2, 3, 15, 22, 25].

В литературе приведены сведения о том, что при высокой клинической эффективности наименьшее число побочных эффектов среди антифибринолитических препаратов наблюдается при введении препаратов транексамовой кислоты, а развитие тромботических осложнений не отличается от такового в общей популяции [3].

Установлено, что препарат транексамовой кислоты значительно уменьшает объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях, при этом ее использование не сопровождается увеличением числа тромботических осложнений [25, 26, 27, 28]. Последний фактор является особенно важным, так как активация внутрисосудистого свертывания, с одной стороны, может вести к микротромбозу, что нарушило бы плацентацию, особенно в условиях физиологической гиперкоагуляции при беременности, а с другой стороны, она не безопасна для организма матери в связи с риском развития тромбоза. Препарат транексамовой кислоты, являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, это позволяет препарату оказывать гемостатическое действие [11, 12, 13, 14].

Некоторые зарубежные исследователи в случаях повышенного риска возникновения ДВС-синдрома для профилактики коагулопатических кровотечений рекомендуют трансфузии аутокриоплазмы в объеме 600–800 мл не менее чем за 6 часов до родов [23, 24].

В случаях неэффективности фармакологического гемостаза используют электрохирургические и хирургические способы остановки кровотечения [5, 7, 8, 16, 19, 20]. Современные технические возможности позволяют во время операции использовать электрокоагуляцию кровоточащих тканей [5]. Однако следует понимать, что широкая и «грубая» коагуляция приводит к некротическим изменениям и плохому заживлению тканей.

В последние годы при абдоминальных операциях стали активнее применять радиоволновую и аргоноплазменную коагуляцию тканей. Преимуществами широкополостного радиоволнового рассеяния является минимальный отек и инфильтрация тканей в послеоперационном периоде и раннее заживление тканей [4]. К достоинствам аргоноплазменной коагуляции относятся: отсутствие непосредственного контакта электрода с тканью, быстрый гемостаз при капиллярных кровотечениях на больших раневых поверхностях, отсутствие обугливания тканей за счет вытеснения из зоны воздействия кислорода инертным газом – аргоном [4]. Однако указываются и недостатки данных методов, а именно – наличие относительно дорогостоящего оборудования и материала, доступного не всем медицинским учреждениям [20].

При недостаточном гемостазе и продолжающемся интраоперационном кровотечении выполняется двухуровневая перевязка основных сосудов, кровоснабжающих матку и подлежащие ткани – *a. uterina*, *a. ovarica* [7, 15, 16, 28]. В критических ситуациях приходится перевязывать ветви общей подвздошной артерии как основного магистрального сосуда, питающего органы малого таза [15, 16, 19, 21].

При развитии гипотонического кровотечения до решения вопроса о гистерэктомии некоторые авторы предлагают накладывать компрессионные швы на матку [15, 19, 24, 26]. В настоящее время

предложены различные модификации таких швов [15, 24]. Однако, как указывают сами авторы разработанных методов, в некоторых случаях при сокращении матки наблюдается ослабление натяжения с провисанием шва и развитием повторного кровотечения [15, 16].

Ряд исследователей предлагают использовать баллонную тампонаду матки не только для борьбы с гипотоническим кровотечением, но и как меру, уменьшающую кровопотерю у пациенток высокого риска по кровотечениям [9]. Приведены сведения о том, что во время операции кесарева сечения баллонное тампонирование матки способствует уменьшению кровопотери на 79 % [20, 21].

М.А. Курцер и соавторы (2011) предлагают перед оперативным родоразрешением беременных с центральным предлежанием плаценты и истинным ее приращением для снижения кровопотери проводить эндоваскулярную эмболизацию маточных артерий [10]. К сожалению, этот высокотехнологический метод, несмотря на свою патогенетическую обоснованность, доступен далеко не всем родовспомогательным учреждениям нашей страны, работающим даже на III уровне оказания медицинской помощи. Кроме того, как указывают некоторые исследователи, данный метод не всегда эффективен из-за раздельного сегментарного кровоснабжения тела и перешейка матки [21].

Ряд авторов при родоразрешении пациенток с миомой матки для уменьшения интраоперационной кровопотери предлагает проводить клипирование подвздошных артерий, позволяющее снизить кровоснабжение внутренних половых органов, в том числе и тела матки [18]. Следует признать, что данный метод является технически сложным, требующим наличия высокого профессионального навыка, так как при выполнении данной манипуляции существует высокий риск повреждения крупных сосудов и близлежащих органов. Кроме того, имеются сведения о том, что при перевязке крупных сосудов происходит активация тромбопластина с запуском механизмов свертывающей и противосвертывающей системы крови [2, 22]. Поэтому одним из недостатков данного способа является высокий риск развития геморрагических осложнений, вплоть до ДВС-синдрома [14, 18, 19].

Очевидно, что лучший эффект профилактики и лечения акушерских кровотечений при абдоминальном родоразрешении достигается при использовании системного подхода к этой проблеме, а именно – при модернизации методов остановки кровотечения, использовании эффективных лекарственных гемостатических препаратов в сочетании с быстрым хирургическим исполнением.

Таким образом, несмотря на имеющиеся литературные сведения по проблеме снижения кровопотери во время и после операции кесарева сечения, это направление все еще нуждается в дальнейшем изучении и интенсивном развитии с целью создания алгоритма профилактики кровотечения при выполнении операции такого рода.

### **Список литературы**

1. Баев, О. Р. Применение карбетоцина для профилактики послеродовых кровотечений / О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 101–105.
2. Бикмуллина, Д. Р. Применение транексамовой кислоты с целью профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном родоразрешении / Д. Р. Бикмуллина, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 5. – С. 97–98.
3. Васильев, С. А. Транексам – антифибринолитический гемостатик / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, Э. Г. Гемджян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 1. – С. 28–34.
4. Гаспаров, А. С. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в акушерстве и гинекологии / А. С. Гаспаров, В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, М. Ф. Дорфман // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 33–36.
5. Глухов, Е. Ю. Современные электрохирургические технологии в акушерстве / Е. Ю. Глухов, Т. А. Обоскалова, О. В. Бугунов // Жіночий лікар. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 10–14.
6. Джанибекова, Д. Э. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшинного пространства, их профилактика и лечение / Д. Э. Джанибекова, В. В. Кутуков // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 8–20.
7. Жаркин, Н. А. Интраоперационная остановка и профилактика акушерских кровотечений / Н. А. Жаркин, Ю. В. Булавская, Ф. Н. Жаркин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 4. – С. 100–103.
8. Ищенко, А. И. Органосохраняющие операции на послеродовой матке при гипотонических кровотечениях / А. И. Ищенко, А. Д. Липман, А. П. Никонов, А. А. Ищенко, Р. А. Чилова, В. А. Ананьев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 11–15.
9. Кукарская, И. И. Управляемая баллонная тампонада матки при операции кесарево сечение как метод профилактики острой массивной кровопотери / И. И. Кукарская // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 80–83.

10. Курцер, М. А. Истинное вращание плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия / М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав, М. В. Лукашина, А. М. Штабницкий, Т. В. Алексеева, И. В. Платицын, Е. А. Землянская // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 118–122.
11. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария; под ред. А. Д. Макацария. – М. : МИА, 2011. – 496 с.
12. Мамиев, В. О. Влияние транексама на величину кровопотери у женщин в родах и раннем послеродовом периоде / В. О. Мамиев, С. П. Синчихин, Е. Н. Гужвина, О. Б. Мамиев // *Уральский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 101, № 9. – С. 73–77.
13. Момот, А. П. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений / А. П. Момот, И. В. Молчанова, В. Б. Цхай // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 4. – С. 3–10.
14. Плоткин, Д. В. Современные средства лекарственной гемостатической терапии / Д. В. Плоткин, О. А. Поварихина // *ФАРМиндекс-Практик*. – 2004. – № 6. – С. 40–46.
15. Рогожина, И. Е. Современное представление о механизмах маточных кровотечений при некоторых urgentных состояниях в акушерско-гинекологической клинике / И. Е. Рогожина // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 059–065.
16. Рымашевский, А. Н. Хирургический компонент лечения акушерских и гипотонических кровотечений / А. Н. Рымашевский, В. Е. Радзинский, Н. А. Красникова, Л. А. Терехина, А. И. Лукаш, А. С. Оленев // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 3. – С. 30–34.
17. Синчихин С. П. Социальные и медицинские аспекты беременности у несовершеннолетних / С. П. Синчихин, В. Ф. Коколина, О. Б. Мамиев, М. Е. Синчихина // *Гинекология*. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 86–89.
18. Синчихин, С. П. Новые возможности уменьшения кровопотери при выполнении органосохраняющих операций на матке / С. П. Синчихин, С. Г. Магакян, Л. В. Степанян, А. В. Соколова // *Гинекология*. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 9–14.
19. Стрижаков, А. Н. Лечение и профилактика послеродовых кровотечений при высоком риске их развития / А. Н. Стрижаков, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко, И. И. Киличева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 33–43.
20. Фаткуллин, И. Ф. Принципы и методы уменьшения кровопотери и профилактики кровотечений при операции кесарева сечения / И. Ф. Фаткуллин, И. А. Милова // *Практическая медицина*. – 2010. – Т. 43, № 4. – С. 49–51.
21. Цхай, В. Б. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в снижении интраоперационной кровопотери у беременных с полным предлежанием плаценты / В. Б. Цхай, А. В. Павлов, Ю. Г. Гарбер, С. М. Брюховец, П. К. Яметов, Ю. С. Распопин, Ю. Н. Глызина, Н. В. Брежнева, Е. А. Леванова, А. Ю. Дудина // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 8. – С. 59–63.
22. Чернуха, Е. А. Эволюция методов терапии послеродовых кровотечений / Е. А. Чернуха, Т. А. Федорова // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 4. – С. 61–65.
23. Anandakrishnan, S. Carbetocin at elective Cesarean delivery : a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2 / S. Anandakrishnan, M. Balki, D. Farine, G. Seaward, J. C. Carvalho // *Can. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 11, № 60. – P. 1054–1060.
24. Guiliano, M. Signs, symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery / M. Guiliano, E. Closset, D. Therby, F. Le Goueff, P. Deruelle, D. Eur. Subtil // *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – № 179. – P. 130–134.
25. Gultekin, M. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding / M. Gultekin, K. Diribas, E. Buru, M. A. Gökceoglu // *Clin. Exp. Obstet. Gynec.* – 2009. – Т. 3, № 36. – P. 163–165.
26. Hofmeyr, G. J. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity / G. J. Hofmeyr, A. M. Gülmezoglu, N. Novikova, T. A. Lawrie // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 7. – P. CD008982.
27. Kayem, G. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage : a national cohort study / G. Kayem, J. J. Kurinczuk, Z. Alfrevic, P. Spark, P. Brocklehurst, M. Br. Knight // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 7, № 118. – P. 856–864.
28. Palacios-Jaraguemada, M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accrete / M. Palacios-Jaraguemada // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 2, № 27. – P. 221–232.

## References

1. Baev O. R. Primenenie karbetotsina dlya profilaktiki poslerodovykh krvotechenii [Use of carbetocin for preventing postpartum hemorrhage]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2013, no. 7, pp. 101–105.
2. Bikhullina D. R., Zaynulina M. S. Primenenie traneksamovoy kisloty s tsel'yu profilaktiki koagulyatsionnogo krvotecheniya pri operativnom dorozhreshenii [Use of tranexamic acid to prevent coagulopathic bleeding during surgical delivery]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and woman disease], 2009, vol. LVIII, no. 5, pp. 97–98.

3. Vasil'ev S. A., Vinogradov V. L., Gemdzhyan E. G. Traneksam – antifibrinoliticheskiy gemostatik [Tranexam is antifibrinolytic and hemostatic drug]. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2008, no. 1, pp. 28–34.
4. Gasparov A. S., Burlev V. A., Dubinskaya E. D., Dorfman M. F. Effektivnost' primeneniya argonoplazmennoy koagulyatsii v akusherstve i ginekologii [Efficiency of using argon plasma coagulation in obstetric and gynecological care]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist], 2011, vol. 11, no. 2, pp. 33–36.
5. Glukhov E. Yu., Oboskalova T. A., Butunov O. V. Currently O. V. Sovremennye elektrokhirurgicheskie tekhnologii v akusherstve [Modern electrosurgical technologies in obstetrics]. Zhinochiy likar [Women's doctor], 2010, vol. 27, no.1, pp. 10–14.
6. Dzhanibekova D. E., Kutukov V. V. Erozivno-yazvennye porazheniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta pri operatsiyakh na organakh zabryushinnogo prostranstva, ikh profilaktika i lechenie [Erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract at operations on retroperitoneal organs, their prevention and treatment]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 1, pp. 8–20.
7. Zharkin N. A., Bulavskaya Yu. V., Zharkin F. N. Intraoperatsionnaya ostanovka i profilaktika akusherskikh krovotечeniy [Intraoperative stoppage and prevention of obstetric bleeding]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2014, no. 4, pp. 100–103.
8. Ishchenko I. A., Lipman A. D., Nikonov A. P., Ishchenko A. A., Chilova R. A., Anan'ev V. A. Organosokhranyayushchie operatsii na poslerodovoy matke pri gipotonicheskikh krovotечeniyakh [Organ-saving surgery on the postpartum uterus in hypotonic hemorrhages]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2008, vol. 7, no. 3, pp. 11–15.
9. Kukarskaya I. I. Upravlyаемaya ballonnaya tamponada matki pri operatsii kesarevo sechenie kak metod profilaktiki ostroy massivnoy krovopoteri [Controlled uterine balloon tamponade as a method for prevention of acute massive blood loss during cesarean section]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2012, no. 7, pp. 80–83.
10. Kurtser M. A., Breslav I. Yu, Lukashina M. V., Shtabnitskiy A. M., Alekseeva T. V., Platitsyn I. V., Zemlyanskaya E. A. Istinnoe vrastanie platsenty (placenta accreta). Konservativnaya terapiya [True placenta accreta: medical treatment]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2011, no. 4, pp. 118–122.
11. Makatsariya A. D. Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecologic practice]. Moscow, MIA, 2011, 496 p.
12. Mamiev V. O., Sinchikhin S. P., Guzhvina E. N., Mamiev O. B. Vliyaniye traneksama na velichinu krovopoteri u zhenshchin v rodakh i rannem poslerodovom periode [The influence of Tranexam on the value of bleeding in women in delivery and early postdelivery period]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal], 2012, vol. 101, no. 9, pp. 73–77.
13. Momot A. P., Molchanova I. V., Tskhay V. B. Farmakoterapiya massivnykh akusherskikh krovotечeniy [Pharmacotherapy for massive obstetric hemorrhage]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2010, no. 4, pp. 3–10.
14. Plotkin D. V., Povarikhina O. A. Sovremennye sredstva lekarstvennoy gemostaticheskoy terapii [Modern hemostatic drug therapy]. FARMindeks-Praktik, 2004, no. 6, pp. 40–46.
15. Rogozhina I. E., Salov H. A., Lysenko L. V. Sovremennoe predstavlenie o mekhanizmax matochnykh krovotечeniy pri nekotorykh urgentsnykh sostoyaniyakh v akushersko-ginekologicheskoy klinike [Modern review of pathogenesis of urgent uterine bleeding in obstetrical and gynecological practice]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2011, vol. 7, no. 1, pp. 59–65.
16. Rymashevskiy A. N., Radzinskiy V. E., Krasnikova H. A., Terekhina L. A., Lukash A. I., Olenev A. S. Khirurgicheskiy komponent lecheniya akusherskikh i gipotonicheskikh krovotечeniy [A surgical component of treatment for obstetric hypotonic bleeding]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2008, no. 3, pp. 30–34.
17. Sinchikhin S. P., Kokolina V. F., Mamiev O. B., Sinchikhina M. E. Sotsial'nye i meditsinskie aspekty beremennosti u nesovershennoletnikh [Social and medical aspects of pregnancy at minors]. Ginekologiya [Gynecology], 2008, vol. 10, no. 4, pp. 86–89.
18. Sinchikhin S. P., Magakyan S. G., Stepanyan L. V., Sokolova A. V. Novye vozmozhnosti umen'sheniya krovopoteri pri vypolnenii organosokhranyayushchikh operatsiy na matke [New opportunities to reduce blood loss when performing sparing-surgery on the uterus]. Ginekologiya [Gynecology], 2014, vol. 16, no.5, pp. 9–14.
19. Strizhakov A. N., Belotserkovtseva L. D., Ignatko A. V., Kilicheva I. I. Lechenie i profilaktika poslerodovoykh krovotечeniy pri vysokom riske ikh razvitiya [Treatment and prevention of postpartum haemorrhages in a high risk for their development]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2015, vol. 14, no. 2, pp. 33–43.
20. Fatkullin I. F., Milova I. A. Printsipy i metody umen'sheniya krovopoteri i profilaktiki krovotечeniy pri operatsii kesareva secheniya [Principles and methods in reducing blood loss and prevention of bleeding at caesarean section]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2010, vol. 43, no. 4, pp. 49–51.

21. Tskhay V. B., Pavlov A. V., Garber Yu. G., Bryukhovets S. M., Yametov P. K., Raspopin Yu. S., Glyzina Yu. N., Brezhneva N. V., Levanova E. A., Dudina A. Yu. Otsenka effektivnosti embolizatsii matochnykh arteriy v snizhenii intraoperatsionnoy krovopoteri u beremennykh s polnym predlezhaniiem platsenty [Evaluation of the efficiency of uterine artery embolization in reducing intraoperative blood loss in pregnant women with complete placental presentation]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 8, pp. 59–63.

22. Chernukha E. A., Fedorova T. A. Evolyutsiya metodov terapii poslerodovykh krvotecheniy [Evolution of therapies for postpartum hemorrhages]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2007, no. 4, pp. 61–65.

23. Anandakrishnan S., Balki M., Farine D., Seaward G., Carvalho J. C. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. *Can. J. Anaesth*, 2013, vol. 11, no. 60, pp. 1054–1060.

24. Guiliano M., Closset E., Therby D., Le Goueff F., Deruelle P., Eur D. Subtil Signs, symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery. *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2014, no. 179, pp. 130–134.

25. Gultekin M., Gultekin M., Diribas K., Buru E., Gökceoglu M. A. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin. Exp. Obstet. Gynec.*, 2009, vol. 3, no. 36, pp. 63–165.

26. Hofmeyr G. J., Gülmezoglu A. M., Novikova N., Lawrie T. A. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, no. 7, P. CD008982.

27. Kayem G., Kurinczuk J. J., Alfirevic Z., Spark P., Brocklehurst P., Knight M. Br. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2011, vol. 7, no. 118, pp. 856–864.

28. Palacios-Jaraguemada M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accrete. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 2, no. 27, pp. 221–232.

УДК 618.4-615.851

14.01.00 – Клиническая медицина

© К.А. Силаев, И.Б. Манухин, С.П. Синчихин, 2016

## **ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА К РОДАМ: НОВОЕ О СТАРОМ**

**Силаев Кирилл Алексеевич**, младший научный сотрудник лаборатории биометрических исследований, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: (499) 178-28-31, e-mail: silaevkir@gmail.com.

**Манухин Игорь Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: (495) 609-67-00, e-mail: mgmsugyn@mail.ru.

**Синчихин Сергей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-05-50, e-mail: doc\_sinчихин@rambler.ru.

Ведение беременности и подготовка к родам с медицинской и психопрофилактической точек зрения является одним из актуальных вопросов современного акушерства. Психологическое состояние женщины, ее подготовленность к процессу родов во многом определяет физиологическое течение родового акта. Многие психологические и эмоциональные факторы обуславливают возникновение осложнений в процессе родов, способствуют ухудшению акушерских и перинатальных исходов. Психопрофилактическая подготовка беременной пациентки позволяет добиться минимизации и устранения подобных факторов, являясь эффективным средством предупреждения осложнений и улучшения исходов родов.

**Ключевые слова:** психопрофилактическая подготовка к родам, психопрофилактика, естественные роды.

## PSYCHOPROPHYLACTIC PREPARATION FOR CHILDBIRTH: NEW ABOUT THE OLD

**Silaev Kirill A.**, Junior Research Associate, Biometric Study Laboratory, Post-graduate Student, Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20-1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia, tel.: (499) 178-28-31, e-mail: silaevkir@gmail.com.

**Manukhin Igor B.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20-1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia, tel.: (495) 609-67-00, email: mgmsugyn@mail.ru.

**Sinchikhin Sergei P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: doc\_sinchihin@rambler.ru.

The management of pregnancy and preparation for childbirth from medical and psycho-prophylactic point of view is one of the most urgent problems of modern obstetrics. The psychological state of a woman, her readiness for the birth process largely determines the physiological course of the act of delivery. Many psychological and emotional factors cause complications of the childbirth process, contribute to the deterioration of obstetric and perinatal outcomes. Psychoprophylactic preparation of a pregnant woman allows for the minimization and elimination of these factors, as an effective means of preventing complications and improving outcome of labor.

**Key words:** *psychoprophylactic preparation for childbirth, psychoprophylaxis, natural childbirth.*

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка, что во всем мире считается индикатором состояния и благополучия общества в целом [2, 19]. При этом вопросы профилактики осложнений беременности и родов относятся к наиболее важным и перспективным, требующим пристального внимания [2, 18].

Согласно последним статистическим данным, наблюдается плавное, но верное снижение репродуктивного здоровья населения [2, 16, 18]. Одной из видимых и основополагающих причин этого явления становится снижение культурного и нравственного уровня в сфере семейных отношений, в представлении о роли и функции родителей, семьи, в игнорировании эмоциональной сферы беременной женщины [13, 15, 17]. Формирование позитивного микроклимата в семье, возрождение культуры и института семьи являются благоприятным фоном для прохождения женщиной этапа беременности и родов [6, 23]. В большинстве своем женщины подходят к родам неподготовленными, с отрицательными эмоциями, непониманием и беспомощностью [3, 8]. Роды, хотя и являются нормальной физиологической функцией организма, но представляют собой серьезное испытание для психологически неподготовленной женщины [1, 10]. Сам процесс родоразрешения от начала до конца взаимосвязан с личностным и, что немаловажно, с ситуативным поведением женщины [27]. Роль матери проявляется в изменении не только ценностных и моральных ориентаций, но и эмоциональной, мотивационной сферы – наблюдается изменение личности женщины в период беременности и родов, освоения ею функций материнства [4, 10]. Соответствующая психопрофилактическая дородовая подготовка является важным функциональным инструментом для адаптации женщины к беременности и родам, выработки теоретических и практических навыков поведения во время беременности, родов и послеродового периода, подготовки будущего отца к участию в процессе родоразрешения, осознания своей роли в процессе беременности и родов [5, 7, 9, 14].

Большое значение в акушерстве придается психологическому состоянию женщины непосредственно перед родами, так как от него во многом зависит физиологическое течение всего родового акта [20, 27]. Однако в течение последнего времени в результате внедрения новейших медицинских достижений система родовспоможения, а именно – система профилактической подготовки к родам, подвергалась значительным изменениям [15]. Вследствие этого существенно снизился интерес к психопрофилактической подготовке к родам и личности беременной женщины в целом. На сегодняшний день во многих родильных домах, перинатальных центрах и женских консультациях система психопрофилактической подготовки к родам или проводится в сокращенном варианте, или вовсе отсутствует. Беременные женщины подходят к моменту родов без соответствующей подготовки, в том числе психологической, не имея при этом простых представлений о родоразрешении и технике поведения во время родов [7, 17]. Все профилактические мероприятия с беременной сводятся лишь к предоставлению кратких данных о беременности, аспектах грудного вскармливания, ухода за ребенком и послеродовой контрацепции [10]. Крайне недостаточное внимание уделяется формированию

доминанты беременности, эмоциональному состоянию женщины, освоению новых систем ценностей, связанных с беременностью и материнством [30]. Кроме того, отсутствие убедительных научных исследований и публикаций относительно психопрофилактической подготовки способствует снижению интереса к этой теме у практикующих специалистов в этой области. Тем временем известно, что у беременных женщин происходит целый ряд изменений в клинико-психологическом состоянии, который, безусловно, имеет специфический характер и в определенных условиях нуждается в соответствующей профилактике и коррекции [14, 28].

Психологическое состояние женщины, будущей матери способно оказывать влияние на течение и исход всей беременности. При этом физиологическое течение родового акта во многом определяется психологическим состоянием женщины перед родами [11]. Многие осложнения родов, например, такие как дискоординация, чрезмерно сильная или слабая родовая деятельность, а также связанная с этими состояниями гипоксия, асфиксия плода и многие другие, обусловлены психологическими или эмоциональными факторами, напрямую зависящими от психологической подготовленности беременной на родовом этапе [23]. При этом возникает актуальный вопрос относительно ведения беременности и подготовке к родам комплексно: с медицинской и психологической точек зрения [14, 15].

Первым в мире обратил внимание на поставленную проблему советский психоневролог И.З. Вельвовский [31]. Он создал целую систему психопрофилактических мероприятий, направленных на обезболивание и профилактику осложнений в родах. Одной из задач метода И.З. Вельвовского стало облегчение родовой боли при устранении страха у женщины перед родами [8]. Работу над проблемой обезболивания родов ученый начал в 30–40-х гг. XX в. Постепенно создавалась стройная система взглядов, базирующаяся на учении И.П. Павлова. Элементы обезболивания родов И.З. Вельвовский обнаружил у прежних акушеров-гинекологов, присовокупив к ним собственный опыт [27, 31]. Метод психопрофилактической подготовки был направлен на активирование коры головного мозга беременной, повышение порога возбудимости для активного торможения раздражений, идущих из подкорковых структур, и основывался на теории возникновения родовой боли. Преимущество этой системы заключается в том, что ею при определенной подготовке могут пользоваться акушеры-гинекологи, она может быть применена ко всем беременным и не имеет противопоказаний [15, 29]. Данная программа психопрофилактической подготовки активно внедрялась в практику родовспоможения совместно с невропатологом К.И. Платоновым, акушерами В.А. Платичером и З.А. Шугом во всех регионах бывшего СССР. В 1949 г. она была одобрена Министерством здравоохранения СССР [27, 31].

Ведущим звеном психопрофилактической подготовки является предупреждение и устранение основных причин, вызывающих такие нарушения физиологического дисбаланса высших отделов нервной системы, при которых возникает родовая боль [1]. Для предупреждения болевого ощущения подпороговых, безболевого сигналов, их перехода в надпороговое положение и для подавления болевых сигналов необходимо, чтобы кора головного мозга находилась в активном бодрствующем состоянии, в хорошем тонусе, со способностью к активным механизмам торможения [30]. Такая позиция использования при психопрофилактике болей в родах закономерностей бодрого, а не тормозного состояния коры, определила смещение акцента на введение коры в активное состояние, повышение порога возбудимости, использование упражнений на тренировку активного торможения [5, 8, 10, 14].

Подобное психопрофилактическое воздействие на беременную не только способствует облегчению боли в родах, но и благоприятно сказывается на всем генеративном цикле [8]. Роды чаще проходят в дневное время, сокращается их продолжительность, улучшается ряд показателей у новорожденных, а также психическое состояние женщин во время беременности и родов. Несомненно, психологическое воздействие на боль – одно из важнейших звеньев в системе родовспоможения, оно может оказать существенное влияние на весь процесс беременности и родов [29, 34].

В последующие десятилетия после внедрения и до настоящего времени система психопрофилактической подготовки не подвергалась существенной ревизии [2, 16]. Разные исследователи предлагали непринципиальные модификации и дополнения, такие как, например, применение физических упражнений, не затрагивая при этом ее сути. Хотя метод разработанной рододовой подготовки не нашел своих российских преемников, он явился научно-творческим стимулом для французского акушера-гинеколога Ф. Ламаза, который фактически скопировал и использовал созданный метод психопрофилактической подготовки [31]. Применяя наработки И.З. Вельвовского, Ф. Ламаз создал собственную систему психопрофилактической рододовой подготовки беременных и семейных пар, направленную на обезболивание родового процесса без применения фармакологических средств. Фактически к идеям российских ученых француз добавил только прием партнерства в родах

и программу релаксации. В дальнейшем техника завоевала популярность среди специалистов в области родовспоможения практически во всем мире [31]. На данный момент в развитых странах мира существует более 150 тысяч классов, проводящих занятия по данному направлению для будущих родителей [28, 36].

Главными составляющими методики психопрофилактической подготовки, отраженными в программе стали: положительное моделирование предстоящих родов (медитация); партнерские роды; развитие условных рефлексов; контроль собственных физиологических реакций, налаженный во время проводимых дородовых тренировок; техника правильной релаксации (в том числе техника расслабления через прикосновение партнера, упражнения на расслабление-сосредоточение), а также техника дыхания [14, 21, 22, 23, 26].

Поступательное расширение сферы научных исследований в области практического родовспоможения в последние несколько лет ознаменовалось некоторым повышением внимания ученых к изучению клинико-психологического компонента беременности. Специалистами разных стран изучаются техники релаксации во время родов, применение массажа, акупунктуры, рефлексотерапии во время беременности и индивидуальной поддержки в родах, которая в настоящее время занимает особое место в системе родовспоможения многих развитых стран [11, 22, 24, 25]. Однако научная база психопрофилактической подготовки и ее положительных свойств до сих пор не сформирована и далека от стандартов современных принципов доказательной медицины [12, 33, 34, 35].

Сегодня существуют убедительные объективные доказательства, основанные на сведениях научных исследований и мета-анализов, что эмоциональное напряжение, страх, тревога у беременной перед родами ухудшают исходы беременности и родов как для матери, так и для ребенка [29, 33, 36]. Психоземональные нарушения у беременной приводят к осложнениям во время родов, что отражается на здоровье новорожденных. Принимая во внимание этот факт, необходимо подчеркнуть особую важность психопрофилактической подготовки беременных на дородовом этапе. Психодиагностика позволяет выявить возможные эмоциональные нарушения и психологические проблемы, а психопрофилактика уменьшает страх и тревогу перед родами и, формируя адекватную доминанту во время беременности, уменьшает количество осложнений во время родов и показаний к абдоминальному родоразрешению, способствуя нормальному физиологическому течению родового процесса, улучшению акушерских и перинатальных исходов [14, 20, 32].

Цель дородовой психопрофилактической подготовки беременной заключается не в произвольном, а в подготовленном деторождении [17]. Будущих матерей необходимо обучать воспринимать свою беременность и роды как позитивный опыт, правильно реагировать на процессы, связанные с гестационными изменениями [15]. Это значительно облегчит состояние беременной женщины, позволит ей перенести роды с минимальными неприятными ощущениями. Дородовая психопрофилактическая подготовка беременных должна включать в себя широкий диапазон оттенков в нервно-психическом состоянии беременной, а не ограничиваться лишь преодолением возможных сложившихся представлений и убеждений о неизбежности болевых мучений во время родов [8, 17]. Проведение занятий по подготовке женщин к родам является основным методом сообщения беременной тех знаний, навыков и умений, без которых невозможно становление сознательного отношения женщины к беременности и родам, ее поведения и активного участия в родах [15]. Подобные занятия способствуют установлению необходимого контакта с беременной, устранению чувства тревоги, страха, неуверенности, возможной неадекватной реакции женщины на родившегося ребенка. Кроме того, проведение таких занятий позволяет в доступной форме проинформировать женщину о возможных признаках послеродовой депрессии, о способах снижения чувства страха болевых ощущений [15, 20, 29].

В психопрофилактической подготовке к родам главную роль играют стимулирующие действия, способствующие активации роженицы во время родового акта. Проводимая подготовка является основой для формирования у беременной сознательного отношения к процессам, происходящим в ее организме и в организме плода, к поведению в родах [1, 12, 26]. При этом женщина обретает необходимые представления о физиологическом процессе родов, обучается определенным психическим и физическим приемам, которые способствуют правильному поведению, технике дыхания и релаксации во время родов, повышают болевой порог [14, 34, 35]. За счет этого достигается максимум полезной работы при минимальных затратах энергии. Значение психопрофилактической подготовки при этом сводится не только к облегчению процесса родов, но и вносит существенный вклад в профилактику акушерских и неонатальных осложнений [12, 17, 20, 23, 26].

Психопрофилактическая подготовка женщин к родам позволяет существенно улучшить

психологическое состояние беременной, положительно воздействовать на отношения с партнером, удалить отрицательный эмоциональный фон, страх родов [21, 32]. Следствием этого является снижение числа осложнений во время беременности, в родах, а также перинатальной заболеваемости и смертности [3, 7, 32]. Очевидно, что психопрофилактическая подготовка беременных должна стать необходимым звеном в системе родовспоможения. Поэтому дальнейший поиск и разработка новых схем психопрофилактической подготовки к родам является актуальным вопросом для практического акушерства и требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

### Список литературы

1. Абдурахимов, Ф. М. Влияние психоэмоционального стресса на течение и исходы беременности / Ф. М. Абдурахимов, И. М. Мухамадиев, З. Х. Рафиева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 38–41.
2. Савельева, Г. М. Акушерство : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский; под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1200 с.
3. Безносюк, О. Н. Психотерапия как функция культуры / О. Н. Безносюк, М. Л. Князева // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 32–36.
4. Боровикова, П. В. Содержание психологических изменений при беременности / П. В. Боровикова, С. Т. Посохова // Перинатальная психология. – 2005. – № 2. – С. 15–18.
5. Бычкова, Е. А. К вопросу о психологическом сопровождении беременности и подготовке к родам / Е. А. Бычкова // Вестник института семьи. – 2009. – № 3. – С. 18–21.
6. Васильева, В. В. Особенности психоэмоционального статуса женщин при физиологической и осложненной беременности и программа их психологического сопровождения / В. В. Васильева, В. В. Акруцкая // Психологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 110–119.
7. Вдовиченко, Ю. П. Современные аспекты партнерских родов / Ю. П. Вдовиченко, С. Ю. Вдовиченко // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 34–36.
8. Вельвовский, И. З. Система психопрофилактического обезболивания родов / И. З. Вельвовский. – М. : Медгиз, 1963. – 308 с.
9. Жаркин, Н. А. Вертикальные роды : модерн в родовспоможении или забытая мудрость природы? / Н. А. Жаркин, Т. В. Чернова, О. С. Анчакова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 43–45.
10. Качалина, Т. С. Применение новых методов психологического сопровождения беременности и психопрофилактической подготовки к родам / Т. С. Качалина, Е. В. Лохина // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 6, № 30. – С. 37–41.
11. Ковалева, Ю. В. Контроль поведения при различном течении беременности / Ю. В. Ковалева, Е. А. Сергиенко // Психологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 70–82.
12. Кравченко, Е. Н. Сравнительный анализ методов родоразрешения : вертикальные и традиционные роды / Е. Н. Кравченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 27–30.
13. Ломакина, А. В. Особенности отношения родителей к ребенку в перинатальный период / А. В. Ломакина // Перинатальная психология и психология родительства. – 2006. – № 3. – С. 32–42.
14. Лохина, Е. В. Влияние медико-психологической подготовки к родам по программе «Счастливое материнство» на психоэмоциональное состояние женщины в период беременности / Е. В. Лохина // Медицинский альманах. – 2013. – № 2. – С. 199–202.
15. Пенжоян, М. А. Оценка эффективности психопрофилактической подготовки беременных к родам / М. А. Пенжоян, В. М. Покровский, Г. А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8. – С. 155–159.
16. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
17. Рыбалка, А. Н. Психологическая подготовка беременных женщин к родам / А. Н. Рыбалка, И. Б. Глазкова, Э. Е. Гончарова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 113–117.
18. Синчихин, С. П. Социальные и медицинские аспекты беременности у несовершеннолетних / С. П. Синчихин, В. Ф. Коколина, О. Б. Мамиев, М. Е. Синчихина // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 86–89.
19. Сухих, Г. Т. Внедрение достижений современной науки в акушерско-гинекологическую практику / Г. Т. Сухих // Мать и дитя : мат-лы XI Всероссийского научного форума (г. Москва, 3–4 сентября 2010 г.) / под ред. Г. Т. Сухих. – М. : МЕДИ Экспо, 2010. – С. 3–5.
20. Ткаченко, Л. В. Психопрофилактическая подготовка к родам в оценках женщин, у которых были партнерские роды / Л. В. Ткаченко, А. В. Деларю // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 4. – С. 29–31.

21. Almeida, N. A. The use of respiration and relaxation techniques for pain and anxiety relief in the parturition process / N. A. Almeida, J. T. De Sousa, M. M. Bachion, N. A. Silveira // *Revista Latinoamericana de Enfermagem*. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 52–58.
22. Bagharpoosh, M. Effect of progressive muscle relaxation technique on pain relief during labor / M. Bagharpoosh, G. Sangestani, M. Goodarzi // *Acta Medica Iranica*. – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 187–190.
23. Bergström, M. Psychoprophylaxis during labor: associations with labor-related outcomes and experience of childbirth / M. Bergström, H. Kielerb, U. Waldenströma // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 794–800.
24. Chuntharapat, S. Yoga during pregnancy : effects on maternal comfort, labor pain and birth outcomes / S. Chuntharapat, W. Petpichetchian, U. Hatthakit // *Complementary Therapies in Clinical Practice*. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 105–115.
25. Cluett, E. R. Immersion in water in labour and birth / E. R. Cluett, E. Burns // *Birth*. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 317–318.
26. Escott, D. Preparation for pain management during childbirth: The psychological aspects of coping strategy development in antenatal education / D. Escott, P. Slade, H. Spiby // *Clinical Psychology Review*. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 617–622.
27. Getter, A. A. Lesson in Lamaze / A. A. Getter // *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. – 2010. – Vol. 27, № 3. – P. 226–227.
28. Hodnett, E. D. Continuous support for women during childbirth / E. D. Hodnett, S. Gates, G. J. Hofmeyr, C. Sakala // *Birth*. – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 72–74.
29. Jones, L. Pain management for women in labor : an overview of systematic reviews / L. Jones, M. Othman, T. Dowswell, Z. Alfirevic // *Journal of Evidence-Based Medicine*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 101–102.
30. Krans, E. Impact of Psychosocial Risk Factors on Prenatal Care Delivery : A National Provider Survey / E. Krans, N. Moloci, M. Housey, M. Davis // *Maternal and Child Health Journal*. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 2362–2370.
31. Michaels, P. A. Comrades in the Labor Room : The Lamaze Method of Childbirth Preparation and France's Cold War Home Front, 1951–1957 / P. A. Michaels // *American historical review*. – 2010. – Vol. 10. – P. 1031–1060.
32. Oyuela-García, J. Psicoprofilaxis e índice de cesáreas / J. Oyuela-García, R. Jorge, Hernández-Herrera // *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social journal*. – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 439–442.
33. Smith, C. A. Acupuncture or acupressure for pain management in labour (Review) / C. A. Smith, C. T. Collins, C. A. Crowther, K. M. Levett // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Issue 7, № CD009232.
34. Smith, C. A. Relaxation techniques for pain management in labour (Review) / C. A. Smith, K. M. Levett, C. T. Collins, C. A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Issue 12, № CD009514.
35. Smith, C. A. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour (Review) / C. A. Smith, K. M. Levett, C. T. Collins, L. Jones // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Issue 2, № CD009290.
36. Spinelli, A. Do antenatal classes benefit the mother and her baby? / A. Spinelli, G. Bagliol, S. Donati // *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*. – 2003. – № 13. – P. 94–101.

## References

1. Abdurakhimov F. M., Mukhamadiev I. M., Rafieva Z. Kh. Vliyanie psikhoemotsional'nogo stressa na techenie i iskhody beremennosti [Impact of psychoemotional stress on the course and outcomes of pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Gazette of obstetrician-gynecologist], 2006, no. 3, pp. 38–41.
2. Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskiy V. E. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National guidance]. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 1200 p.
3. Beznosyuk O. N., Knyazeva M. L. Psikhoterapiya kak funktsiya kul'tury [Psychotherapy as a function of culture]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2005, no. 4, pp. 32–36.
4. Borovikova P. V., Posokhova S. T. Soderzhanie psikhologicheskikh izmeneniy pri beremennosti [The content of the psychological changes during pregnancy]. *Perinatal'naya psikhologiya i psikhologiya roditel'stva* [Perinatal Psychology and Psychology of Parenthood], 2005, no. 2, pp. 15–18.
5. Bychkova E. A. K voprosu o psikhologicheskom soprovozhdenii beremennosti i podgotovke k rodam [On the question of psychological support of pregnancy and preparation for childbirth]. *Vestnik instituta sem'i* [Bulletin of the family institution.], 2009, no. 3, pp. 18–21.
6. Vasil'eva V. V., Akrutskaya V. V. Osobennosti psikhoemotsional'nogo statusa zhenshchin pri fiziologicheskoy i oslozhnennoy beremennosti i programma ikh psikhologicheskogo soprovozhdeniya [Features of the psycho-emotional status of women with physiological and complicated pregnancy and a program of psychological support]. *Psikhologicheskii zhurnal* [Psychological journal], 2008, no. 3, pp. 110–119.
7. Vdovichenko Yu. P., Vdovichenko S. Yu. Sovremennye aspekty partnerskikh rodov [Modern aspects of partnership delivery]. *Zdorov'e zhenshchiny* [Women's Health], 2013, no. 3, pp. 34–36.
8. Vel'vovskiy I. Z. *Sistema psikhoprofilakticheskogo obezbolivaniya rodov* [Psychoprophylactic anesthesia delivery system]. Moscow, Medgiz, 1963, 308 p.

9. Zharkin N. A., Chernova T. V., Anchakova O. S. Vertikal'nye rody: modern v rodovspomozhenii ili zabytaya mudrost' prirody? [Vertical labor: modern trend in obstetrics or forgotten wisdom of nature?]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd scientific and medical journal], 2011, no. 1, pp. 43–45.
10. Kachalina T. S., Lokhina E. V. Primenenie novykh metodov psikhologicheskogo soprovozhdeniya beremennosti i psikhoprofilakticheskoy podgotovki k rodam [The use of the new methods of psychological management of pregnancy and psychoprophylactic preparation for delivery]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac], 2013, vol. 6, no. 30, pp. 37–41.
11. Kovaleva Yu. V., Sergienko E. A. Kontrol' povedeniya pri razlichnom techenii beremennosti [Control of behavior during different courses of pregnancy]. *Psikhologicheskii zhurnal* [Psychological journal], 2007, no. 1, pp. 70–82.
12. Kravchenko E. N. Sravnitel'nyy analiz metodov rodorazresheniya : vertikal'nye i traditsionnye rody [A comparative analysis of methods of delivery: vertical and traditional labor]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, obstetrics and perinatology], 2008, vol. 7, no. 3, pp. 27–30.
13. Lomakina A. V. Osobennosti otnosheniya roditeley k rebenku v perinatal'nyy period [Features of parents' attitude to the child during the perinatal period]. *Perinatal'naya psikhologiya i psikhologiya roditel'stva* [Perinatal Psychology and Psychology of Parenthood], 2006, no. 3, pp. 32–42.
14. Lokhina E. V. Vliyanie mediko-psikhologicheskoy podgotovki k rodam po programme «Schastlivoe materinstvo» na psikhoemotsional'noe sostoyanie zhenshchiny v period beremennosti [The influence of medical-psychological preparation for labor according to the program "Happy maternity" on the psychoemotional condition of women during pregnancy]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac], 2013, no. 2, pp. 199–202.
15. Penzhoyan M. A., Pokrovskiy V. M., Penzhoyan G. A. Otsenka effektivnosti psikhoprofilakticheskoy podgotovki beremennykh k rodam [The evaluation of the effectiveness of psychoprophylactic preparation of pregnant women for the childbirth]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Research Medical Gazette], 2010, no. 8, pp. 155–159.
16. Radzinskii V. E. Akusherskaya agressiya [Obstetrical aggression]. Moscow, Mediabyuro Status prezens [Status Praesens], 2011, 688 p.
17. Rybalka A. N., Glazkova I. B., Goncharova E. E. Psihologicheskaya podgotovka beremennykh zhenshchin k rodam [Psychological preparation of pregnant women for childbirth]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny* [Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine], 2011, vol. 1, no. 1, pp. 113–117.
18. Sinchikhin S. P., Kokolina V. F., Mamiev O. B., Sinchikhina M. E. Sotsial'nye i meditsinskie aspekty beremennosti u nesovershennoletnikh [Social and medical aspects of pregnancy in minors]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2008, vol. 10, no. 4, pp. 86–89.
19. Sukhikh G. T. Vnedrenie dostizheniy sovremennoy nauki v akushersko-ginekologicheskuyu praktik. Mat' i ditya: materialy XI Vserossiyskogo nauchnogo foruma (g. Moskva, 3–4 sentyabrya 2010 g.) [The introduction of modern science achievements in obstetrical and gynecological practice]. Materials of the eleventh Russian Scientific Forum «Mother and Child» (Moscow, 3-4 September 2010). Ed. by G. T. Sukhikh. Moscow, MEDI Expo, 2010, pp. 3–5.
20. Tkachenko L. V., Delaryu A. V. Psikhoprofilakticheskaya podgotovka k rodam v otsenkakh zhenshchin, u kotorykh byli partnerskie rody [Psychoprophylactic preparation for childbirth as estimated by women who experienced delivery with the partner]. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov* [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists Journal], 2006, no. 4, pp. 29–31.
21. Almeida N. A., De Sousa J. T., Bachion M. M., Silveira N. A. The use of respiration and relaxation techniques for pain and anxiety relief in the parturition process. *Revista Latinoamericana de Enfermagem*, 2005, vol. 13, no. 1, pp. 52–58.
22. Bagharpoosh M., Sangestani G., Goodarzi M. Effect of progressive muscle relaxation technique on pain relief during labor. *Acta Medica Iranica*, 2006, vol. 44, no. 3, pp. 187–190.
23. Bergström M., Kielerb H., Waldenströma U. Psychoprophylaxis during labor: associations with labor-related outcomes and experience of childbirth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 794–800.
24. Chuntharapat S., Petpichetchian W., Hatthakit U. Yoga during pregnancy: effects on maternal comfort, labor pain and birth outcomes. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 105–115.
25. Cluett E. R., Burns E. Immersion in water in labour and birth. *Birth*, 2004, vol. 31, no. 4, p. 317.
26. Escott D., Slade P., Spiby H. Preparation for pain management during childbirth: The psychological aspects of coping strategy development in antenatal education. *Clinical Psychology Review*, 2009, vol. 29, no. 7, pp. 617–622.
27. Getter A. A. Lesson in Lamaze. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 2010, vol. 27, no. 3, p. 226.
28. Hodnett E. D., Gates S., Hofmeyr G. J., Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Birth*, 2005, vol. 32, no. 1, p. 72.
29. Jones L., Othman M., Dowswell T., Alfirevic Z. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews (Review). *Journal of Evidence-Based Medicine*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 101–102.
30. Krans E., Moloci N., Housey M., Davis M. Impact of Psychosocial Risk Factors on Prenatal Care Delivery: A National Provider Survey. *Maternal and Child Health Journal*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 2362–2370.

31. Michaels P. A. Comrades in the Labor Room: The Lamaze Method of Childbirth Preparation and France's Cold War Home Front, 1951–1957. *American historical review*, 2010, vol. 10, pp. 1031–1060.
32. Oyuela-García J., Jorge R., Hernández-Herrera. Psicoprofilaxis e índice de cesáreas. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social journal*, 2010, vol. 48, no. 4, pp. 439–442.
33. Smith C. A., Collins C. T., Crowther C. A., Levett K. M. Acupuncture or acupressure for pain management in labour (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 8, no. CD009232.
34. Smith C. A., Levett K. M., Collins C. T., Crowther C. A.. Relaxation techniques for pain management in labour (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 12, no. CD009514.
35. Smith C. A., Levett K. M., Collins C. T., Jones L. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, Issue 2, no. CD009290.
36. Spinelli A., Baglioli G., Donati S. Do antenatal classes benefit the mother and her baby? *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 2003, vol. 13, pp. 94–101.

УДК 616-089-06

14.01.00 – Клиническая медицина

© М.Ф. Черкасов, А.Ю. Хиндилайнен, А.А. Помазков, 2016

### **МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ**

*Черкасов Михаил Федорович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-40-82, e-mail: cherkasovm@aaanet.ru.

*Хиндилайнен Анатолий Юрьевич*, врач-хирург хирургического отделения, заочный аспирант кафедры хирургических болезней Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-918-851-76-58, e-mail: bakalavr87@rambler.ru.

*Помазков Андрей Александрович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-40-83, e-mail: kafedra@aaanet.ru.

Представлен обзор литературы по проблеме раневых осложнений после хирургического лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. Рассмотрены наиболее часто встречающиеся осложнения, дана оценка факторам риска их возникновения, освещены современные методы диагностики, профилактики раневых осложнений в пред-, интра- и послеоперационном периоде, тактика ведения пациентов при развитии послеоперационных раневых осложнений.

**Ключевые слова:** послеоперационная вентральная грыжа, герниопластика, сетчатый имплант, эндопротезирование, послеоперационные раневые осложнения, серома, инфекция, дренирование.

### **METHODS OF DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS OF HERNIA REPAIR**

*Cherkasov Mikhail F.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-40-82, e-mail: cherkasovm@aaanet.ru.

*Khindikaynen Anatoly Yu.*, Surgeon, Post-graduate student, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: +7-918-851-76-58, e-mail: bakalavr87@rambler.ru.

*Pomazkov Andrey A.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-40-83, e-mail: kafedra@aaanet.ru.

The literature review on the problem of wound complications after surgical treatment of patients with incisional ventral hernias is presented in the article. There have been considered the most common complications, estimated risk factors of their development, highlighted modern methods of diagnosis, prevention of wound complications in pre-, intra- and the postoperative period, clinical management of patients with postoperative wound complications.

**Key words:** *incisional ventral hernia, hernia repair, mesh implant, endoprosthesis replacement, postoperative wound complications, seroma, infection, drainage.*

Проблема хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) остается актуальной до настоящего времени. ПОВГ составляют 20–22 % от общего количества грыж и занимают второе место по частоте встречаемости после паховых [44]. За последние 20 лет в связи с возрастающим числом хирургических вмешательств на органах брюшной полости частота ПОВГ возросла в 9 раз [37].

Несмотря на стремительное развитие малоинвазивных технологий в абдоминальной хирургии, частота возникновения ПОВГ после плановых операций достигает, по данным разных авторов, 4,0–18,1 %, а после ургентных – 18,1–58,7 % [44]. Результаты хирургического лечения ПОВГ остаются неудовлетворительными из-за множества рецидивов после различных вариантов аутопластики, достигающих 10,0–45,5 %, а при больших ПОВГ – 60 %. Особенно неблагоприятны результаты оперативного лечения у пациентов с большими и гигантскими ПОВГ: послеоперационная летальность достигает 3–7 % [37].

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения больших и гигантских ПОВГ часто приводят к отказу пациентов от плановых операций [2].

Применение сетчатых имплантов в лечении ПОВГ уменьшило количество рецидивов, но привело к увеличению частоты послеоперационных раневых осложнений, достигающей, по данным авторов, внушительных цифр – 20,9–49,2 %. Увеличение количества раневых осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде дает возможность говорить о «новой эре» в герниологии – «болезни имплантов» [10, 12, 24].

Как и при других заболеваниях, осложнения герниопластики приводят к увеличению послеоперационного койко-дня и амбулаторного периода долечивания, резкому возрастанию материальных затрат на лечение. Лечение поздних осложнений аллогерниопластики (послеоперационных свищей, отторжений сетчатого импланта) требует неоднократных дополнительных госпитализаций и курсов амбулаторного лечения [13, 38, 39].

Послеоперационные раневые осложнения являются одной из основных причин рецидива грыж. Вслед за нагноением послеоперационной раны рецидивы отмечаются в 77,9 % случаев, после лечения сером и гематом – в 70,9 % наблюдений [30].

Основными раневыми осложнениями аллогенной имплантации в переднюю брюшную стенку являются серома, длительная лимфорея, гематома, инфильтрат раны, нагноение, расхождение и некроз краев раны, инфаркт подкожно-жировой клетчатки, киста импланта, гранулемы, лигатурные свищи, отторжение импланта [10, 24].

В резолюции, принятой на VII-й научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» (г. Москва, 2010), четко указано, что одним из приоритетных направлений научных исследований в герниологии является совершенствование протезирующих пластик и разработка методов профилактики сером, которые являются самым распространенным осложнением течения послеоперационного периода и встречаются в широких пределах от 0,8 до 60 % [12, 20, 38].

Серома – скопление жидкости в тканях передней брюшной стенки в результате экссудации в потенциальном пространстве или полости после хирургического вмешательства. Степень выраженности экссудации определяется пространственными взаимоотношениями импланта с различными анатомическими слоями передней брюшной стенки, физико-химическими свойствами использованного эндопротеза, площадью его поверхности, находящейся в контакте с тканями пациента, тяжестью хирургической травмы и индивидуальными особенностями больного. Основными факторами риска возникновения серомы считают возраст старше 60 лет, женский пол, большие размеры грыжевых ворот, продолжительность операции свыше 2 часов, сахарный диабет и ожирение [10, 36].

Полной ясности в патофизиологии образования серомы в настоящий момент нет. По данным ряда авторов, серома представляет собой неспецифическую воспалительную реакцию на имплант и механическую или химическую травму тканей. По другим данным, основной причиной образования сером является наличие раневой полости и сетки в ней как инородного тела. Некоторые авторы считают одной из причин формирования сером контакт импланта с подкожно-жировой клетчаткой, другие связывают их появление только с обширной мобилизацией подкожной жировой клетчатки и

не рассматривают как следствие реакции на эндопротез. Ряд авторов относит серомы не к осложнениям, а к особенностям течения раневого процесса в условиях нахождения инородного материала [10, 20, 24, 33].

Необходимо отметить, что при ультразвуковом исследовании передней брюшной стенки большое количество жидкости в области эндопротеза обнаруживается через 5–7 дней после операции практически у всех больных, основная часть этих скоплений спонтанно рассасывается, однако в ряде случаев скопление большого количества экссудативного отделяемого в области импланта приводит к развитию серозного, а затем и гнойного воспаления [33, 36]. Основными возбудителями инфекционных осложнений при эндопротезировании являются бактерии, вегетирующие на коже передней брюшной стенки [10]. Микроколонии бактерий объединяются с помощью особого матрикса в общую структуру, получившую название биопленки, устойчивость которой увеличивается за счет взаимодействия микроорганизмов с поверхностью имплантов [13]. Контакт во время операции со старыми лигатурами, воспалительными инфильтратами и лигатурными абсцессами (феномен дремлющей инфекции), которые остаются после перенесенных операций, эрозии, мацерации, язвы кожи в области грыжевого мешка, контакт с просветом полых органов при проведении адгезиолизиса увеличивают риск развития раневой инфекции [24].

Способы предупреждения послеоперационных раневых осложнений у больных с ПОВГ можно разделить на три группы: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные. Разделение носит условный характер, так как многие мероприятия, начинающиеся в дооперационном периоде, продолжаются во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

**Предоперационные методы профилактики раневых осложнений** направлены на прогнозирование их развития в конкретном клиническом случае, что позволяет в дальнейшем рационально выбрать тактику лечения пациента.

Для определения достоверных и доступных для практического применения критериев риска развития длительной раневой экссудации и формирования сером проведен многофакторный корреляционный анализ и разработана балльная оценка прогноза развития этих осложнений. Статистически значимыми оказались шесть факторов: длительность грыженосительства, ширина грыжевых ворот, площадь эндопротеза, тип эндопротеза, способ пластики, величина коэффициента резорбтивной активности способа пластики (соотношение площади общей раневой поверхности и площади обнаженных мышц). Для разработки балльной оценки риска развития длительной экссудации и сером каждому признаку с учетом его выраженности эмпирически присвоены баллы от 1 до 3. Значения от 6 до 10 баллов предложено трактовать как интервал низкого риска; от 11 до 14 баллов – как интервал умеренного риска; от 15 до 18 баллов – как интервал высокого риска развития длительной раневой экссудации и сером. Предложенный способ балльной оценки прогноза развития, по мнению авторов, позволяет с высокой степенью достоверности оценить степень риска развития указанных осложнений, профилактическую направленность каждого конкретного способа аллопластики и позволяет хирургу целенаправленно воздействовать на управляемые факторы прогноза, которыми являются тип эндопротеза, способ пластики и коэффициент резорбтивной активности способа [11].

Создана модель прогнозирования риска возникновения сером с использованием метода бинарной логистической регрессии. Значимыми факторами риска для формирования сером явились сердечно-сосудистые заболевания и сочетание срединной и боковой локализации грыжи. Полученная модель прогнозирования, по мнению авторов, позволяет выполнить коррекцию хирургической тактики в зависимости от степени выраженности отдельных предикторов [9].

Предложено осуществлять оценку состояния регуляторных систем организма по показателю активности регуляторных систем (ПАРС), полученному при спектральном анализе кардиоинтервалов. ПАРС позволяет дифференцировать различные степени напряжения регуляторных систем организма и оценивать адаптационные возможности пациента. ПАРС явился показателем, четко реагирующим на субклинические проявления слабости адаптационных систем организма. Установлено, что количество местных осложнений возрастало от 0 до 22,7 % в зависимости от роста ПАРС, однако какой-либо специфической сопутствующей патологии, наиболее часто дающей обострения в зависимости от состояния адаптации организма, выявлено не было. На основании полученных данных авторы констатируют, что изменения показателя ПАРС позволяют прогнозировать протекание послеоперационного периода и развитие послеоперационных осложнений у пациентов с ПОВГ [34].

Проведен анализ влияния годовых биоритмов на течение послеоперационных осложнений со стороны послеоперационной раны у пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ПОВГ. Установлено, что на процесс формирования осложнений влияет индивидуальный годичный

цикл, длящийся от одного дня рождения человека до следующего и условно разделенный на 4 триместра. Более интенсивное образование сером в области хирургического вмешательства отмечается в III триместре индивидуального года, а IV триместр характеризуется повышением образования гематом и инфицированием сетчатого протеза и вследствие этого удлинением срока пребывания пациента в стационаре в эти периоды [28].

По результатам исследования иммунологической реактивности у больных ПОВГ выявлены количественные изменения популяционного состава лейкоцитов периферической крови: зафиксированы абсолютная и относительная моноцитопения, а состояние лимфоцитарного звена характеризовалось недостаточной Т-клеточной активностью и абсолютной В-лимфоцитопенией. Данные изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о скомпрометированном исходном и послеоперационном состоянии иммунитета, что дает основание рекомендовать больным ПОВГ целенаправленную адекватную иммунокорректирующую терапию [35].

В.В. Жебровский с соавторами одним из направлений профилактики воспалительных осложнений герниопластики считают борьбу с энтерогенной интоксикацией. Выявленная повышенная продукция цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, по мнению авторов, отражает реакцию на постоянное поступление липополисахаридов из кишечника в системный кровоток и характеризует выраженность бактериальной транслокации. Результатом энтерогенной токсемии является развитие местных и системных воспалительных реакций в виде нагноения раны, послеоперационной пневмонии, урогенных осложнений, перитонита, абдоминального сепсиса и других осложнений. У пациентов с ПОВГ, имеющих лабораторные и клинические признаки энтерогенной интоксикации, авторы в комплексе предоперационной подготовки считают необходимым применение энтеросорбции, селективной деконтаминации кишечника и иммуномодулирующих препаратов [15].

**Интраоперационные методы профилактики раневых осложнений.** Анализ литературы позволяет выделить следующие основные направления интраоперационной профилактики послеоперационных раневых осложнений:

- рациональный выбор типа сетчатого импланта;
- рациональный выбор положения сетчатого импланта в пределах передней брюшной стенки;
- применение хирургических методик, препаратов и материалов, обеспечивающих оптимальную интеграцию импланта в ткань;
- снижение интраоперационной травмы;
- применение хирургических методик, способствующих ликвидации «мертвого пространства» в реконструированной передней брюшной стенке.

На сегодняшний день в хирургической герниологии наиболее оптимальным материалом для изготовления сетчатого импланта считается полипропилен, однако более чем 45-летний опыт его применения выявил и определенные недостатки. Несмотря на биоинертность, для имплантации полипропилена характерна выраженная воспалительная реакция с преобладанием экссудативного компонента и образованием сером с высокой вероятностью последующего инфицирования [26, 30, 50].

Снижение тканевой реакции при создании современных сетчатых имплантов достигается двумя способами: облегчением сеток за счет уменьшения диаметра мононитей и введения в состав протеза волокон из синтетических рассасывающихся полимеров [13]. «Легкие» крупноячеистые сетки («Optilene Mesh LP» («B. Braun», ФРГ), «ProlenSoft» («Ethicon», США), «Эсфил легкий» («Линтекс», Россия)) имеют меньшую площадь поверхности в сравнении с «тяжелыми» сетками, в связи с чем выраженность тканевой реакции после их имплантации существенно ниже. Попытка уменьшить тканевую реакцию на полипропиленовый имплант за счет уменьшения количества полипропилена путем комбинации полипропиленовой и рассасывающейся викриловой нити (импланты Vurgo, Vurgo II, Ultrapro («Ethicon», США)) не привела к значительному снижению тканевой реакции и сопровождалась ростом числа рецидивов до 17 %, что, возможно, связано с повышенным тканевым ответом на продукты биодеградации викрила с преобладанием экссудативно-гранулематозного компонента, препятствующего формированию полноценного рубца [30].

В настоящий момент активно продолжаются поиски новых материалов для производства эндопротезов, вызывающих меньшую экссудативную реакцию при имплантации в ткани передней брюшной стенки. Имеются сообщения об успешном использовании таких материалов, как модифицированный ксеноперикард, титан и никелид титана [18, 31].

Следующим направлением интраоперационной профилактики является рациональный выбор положения сетчатого импланта в конкретном случае.

По данным литературы, при обширных диссекциях тканей и больших размерах сетчатого

импланта частота сером при подапневротическом (sublay) расположении эндопротезов составляет 6,9–17,0 % случаев, при надапневротическом (onlay) – 21,3–31,8 % наблюдений, причем так называемые острые серомы (скопление жидкости в сроки до 1 месяца) у ряда авторов регистрируются в положении onlay до 95 % эпизодов, а хронические серомы, сохранявшиеся в среднем до 57 суток, встречаются у 74 % пациентов с таким видом пластики [20, 36, 37].

При пластике onlay наблюдается наибольшее количество раневого отделяемого, длительно сохраняющийся болевой синдром, наибольшая площадь инфильтрата и наибольшее количество осложнений. Это связано с обширной площадью контакта сетчатого импланта с подкожно-жировой клетчаткой, а также с производимым во время операции отделением клетчатки от апоневроза на значительных участках, приводящем к повреждению прободающих брюшную стенку кровеносных и лимфатических сосудов с развитием лимфореи и критической ишемии кожи. При пластике по методике sublay отмечается меньшая травматизация подкожной жировой клетчатки и апоневроза, меньшее количество раневого отделяемого, слабо выраженный и менее длительный болевой синдром, меньшее количество раневых осложнений и благоприятное протекание послеоперационного периода [13, 21, 26].

В резолюции, принятой на X-й научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» (г. Москва, 2013), рекомендовано в качестве метода выбора при оперативном лечении ПОВГ использовать технику sublay, способ inlay следует применять при невозможности выполнения sublay, а операцию onlay стоит рассматривать как способ резерва и использовать ее при невозможности дифференцировки анатомических структур брюшной стенки [27].

Одним из важнейших направлений интраоперационной профилактики является использование материалов и методов, создающих максимально благоприятные условия для интеграции эндопротеза в ткани. С этой целью ряд хирургов использует методики, связанные с применением мобилизованных лоскутов грыжевого мешка пациента.

Предложено после ушивания грыжевых ворот укладывать сетчатый имплант поверх заранее подготовленных и фиксированных к апоневрозу лоскутов грыжевого мешка, вывернутых мезотелием вверх. Имплант фиксируется к апоневрозу обвивным швом по периферии и отдельными узловыми швами через грыжевой мешок в центральной части, дренирования области оперативного вмешательства не производится. Лоскут брюшины способствует всасыванию серозной жидкости. По данным авторов, в группе пациентов, которым проведена операция по данной методике, объем серозного экссудата в 2 раза меньше, чем в остальных группах, сером не наблюдалось [33].

К.В. Шевченко и соавторы предлагают после фиксации импланта onlay через сформированное в нем «окно» выводить лоскут грыжевого мешка. Мешок фиксируют к сетке отдельными П-образными швами по линии разреза, устраняя «окно». Затем лоскут брюшины подшивают по линии шва ближайшего края сетки дополнительными узловыми швами, а свободной частью мешка укрывают весь сетчатый имплант, фиксируя его также отдельными узловыми швами по периметру и по всей площади эндопротеза. Таким образом, имплант располагается между грыжевым мешком и апоневрозом изолированно от подкожной жировой клетчатки. Данная методика по сравнению с методом onlay позволила авторам снизить частоту раневых осложнений с 40,0 до 13,6 %, количество жидкостных образований в подкожной клетчатке – с 33,7 до 9,1 % [42].

Ряд исследователей отдает предпочтение физико-химическим методам обработки зоны имплантации эндопротеза.

После пластики грыжевых ворот предложено проводить обработку мягких тканей в операционной ране аргонплазменным коагулятором. При морфологическом исследовании установлено, что после воздействия аргонплазменного коагулятора в подкожной жировой клетчатке из признаков воспаления присутствуют только интерстициальный отек и очаговые кровоизлияния, в то же время такие характерные для начальной стадии воспаления признаки, как стаз в капиллярах и реакция лейкоцитов, отсутствуют. По данным авторов, использование метода позволило снизить частоту послеоперационных раневых осложнений с 86,8 до 35,7 %, в том числе сером – с 52,6 до 21,4 % [1].

Разработана методика комбинированного использования сочетания инфракрасных лазеров в дооперационной подготовке и интраоперационно у пациентов после установки импланта в надапневротической позиции, в бактерицидных целях проводилось также облучение операционной раны азотным лазером с экспозицией 5 минут. Метакронное последовательное использование двух лазеров позволило отказаться от дренирования и снизить количество послеоперационных осложнений [17].

А.Н. Бухарин и соавторы при лечении ущемленных грыж передней брюшной стенки перед фиксацией эндопротеза предлагают производить обработку грыжевого мешка, апоневроза, подкожно-жировой клетчатки и краев кожи операционной раны воздушно-плазменным потоком в режиме

НО-терапии с использованием аппарата «Плазон» («ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э.Баумана», Россия) в течение 2–5 минут. В послеоперационном периоде в течение 2–4 дней также проводится ежедневная инсуффляция НО-содержащих газовых потоков через установленные дренажи. Метод позволил уменьшить число послеоперационных раневых осложнений и снизить среднюю длительность стационарного лечения пациентов [8].

Перспективными также являются методики дополнительной имплантации в зону пластики пре-паратов и материалов, тем или иным способом благоприятствующих интеграции эндопротеза в ткани передней брюшной стенки.

Для предотвращения контакта протеза с подкожно-жировой клетчаткой после выполнения грыжесечения с пластикой сетчатым протезом onlay предложено на всю его площадь с заходом на 1,0–1,5 см за его края укладывать пластину фибрин-коллагенового препарата «Тахокомб», содержащего фибриноген и тромбин («Takeda Austria GmbH», Австрия) без последующего дренирования зоны оперативного вмешательства. Авторами в эксперименте доказано, что применение полимерной сетки в комбинации с препаратом «Тахокомб» способствует сравнительно раннему стиханию экссу-датовных воспалительных изменений и выраженной стимуляции ангиогенеза, вследствие чего происходит более раннее формирование и созревание грануляционной ткани с отграничением сетки со-единительной тканью, близкой по структуре к окружающим тканям [26].

Для покрытия сетчатого импланта разработана деструктурируемая матрица на основе поливи-нилового спирта с антибиотиком цефатоксимом. В эксперименте доказан достоверный антибактери-альный эффект, обеспечивающий эффективное подавление микрофлоры в течение 5 суток после им-плантации, а также отмечена менее выраженная картина воспаления при использовании обработан-ного импланта в первые недели после операции [29].

Перспективным считается использование аллогенных фибробластов в хирургии грыж передней брюшной стенки. В эксперименте доказано, что трансплантация аллогенных эмбриональных фиброб-ластов в зону герниопластики количественно и качественно изменяет течение воспалительного про-цесса в ране, приводит к ускоренному купированию воспалительной реакции, потенцирует и ускоря-ет процесс созревания фиброзной ткани, способствует уменьшению срока образования прочного рубца в зоне хирургического вмешательства и способствует профилактике послеоперационных ос-ложнений [16].

Снижение операционной травмы, особенно при мобилизации подкожно-кожных лоскутов, так-же является важным направлением профилактики раневых осложнений.

Рекомендовано при герниопластике для диссекции тканей вместо электрокоагулятора исполь-зовать ультразвуковой скальпель, положительный эффект применения которого заключается в мень-шем объеме раневого отделяемого. При этом установлено, что объем раневого отделяемого не зави-сит от размера грыжи и площади сетки. При морфологическом исследовании выявлено, что ультра-звуковой скальпель вызывает менее выраженные патологические изменения в прилегающих тканях, проявляющиеся меньшими некротическими изменениями в соединительнотканном компоненте, а также сохранением органотипической структуры мелких кровеносных сосудов [22].

Разработан оригинальный способ комбинированной этажной протезирующей пластики с ис-пользованием двух сетчатых имплантов, позволяющий отказаться от широкой мобилизации кожно-подкожного лоскута от апоневроза передних стенок влагалищ прямых мышц живота. Для закрытия дефекта передней брюшной стенки рассекают передние листки влагалищ прямых мышц живота, ме-диальные лоскуты апоневроза в верхнем и нижнем полюсах сшивают между собой, в дефект между ними вшивают первый протез. Сверху первого протеза укладывают второй протез, который подшивают к наружным лоскутам апоневроза рассеченных передних листков влагалищ прямых мышц живота. За-тем верхний и нижний протезы сшивают между собой непрерывным швом в месте фиксации нижнего протеза к медиальным листкам влагалища прямых мышц живота. Операцию завершают вакуумным дренированием раны. По данным авторов, использование описанного метода у больных с грыжами W3 и W4, страдающих ожирением, позволяет снизить частоту раневых осложнений в 3 раза [6].

Предложен способ выполнения внутрибрюшинной пластики ПОВГ без мобилизации и удале-ния грыжевого мешка, что позволяет исключить лишнюю травматизацию тканей, широкую диссе-кцию подкожной клетчатки и уменьшить величину хирургического доступа. Внутрибрюшинную протезирующую пластику проводят изнутри грыжевого мешка. После фиксации эндопротеза над ним сшивают листки сохраненного грыжевого мешка, при этом брюшинную поверхность грыжевого мешка дезэпителизируют и создают плотное предлежание дезэпителизированной брюшины к поверх-ности импланта. По данным авторов, метод позволил снизить число послеоперационных осложнений

до 6,25 % [19].

Одним из направлений интраоперационной профилактики раневых осложнений является ликвидация «мертвого пространства» в зоне имплантации эндопротеза. Большинство хирургов отдает предпочтение различным методам шовной фиксации подкожно-жировых лоскутов.

Предложена оригинальная методика фиксации подкожно-жировой клетчатки к эндопротезу и дну раны с помощью вертикальных П-образных швов, позволяющая максимально ликвидировать околопротезное пространство после пластики onlay, что позволило авторам практически полностью отказаться от дренирования раны и снизить частоту сером с 27,5 до 7,4 % [9].

С целью ликвидации полостей в послеоперационной ране после пластики onlay разработана следующая методика ушивания раны: кожно-жировые лоскуты фиксируются к апоневрозу и эндопротезу при помощи непрерывных викриловых швов, располагающихся в несколько параллельных рядов, идущих вдоль раны. Центральным швом края лоскутов фиксируются между собой и к апоневрозу сквозь сетчатый эндопротез. Этим рядом оставшаяся щелевидная полость делится на две. Следующий ряд швов плотно сопоставляет между собой края жировых лоскутов. Последние две нити, проходящие подкожно и внутрикожно, адаптируют края раны. Дренирование раны не производится. Разработанный метод, по данным авторов, позволил снизить частоту раневых осложнений после пластики onlay с 41,9 до 17,3 % [4].

В последнее время ряд хирургов для фиксации мобилизованных в ходе операции лоскутов подкожной жировой клетчатки успешно использует различные клеевые композиции.

В зарубежной литературе высоко оценивают возможности фибринового клея. По данным проведенных экспериментальных исследований, использование фибринового клея обеспечивает надежную фиксацию эндопротеза, благоприятное течение репаративного процесса, минимальный воспалительный ответ даже при имплантации сетки onlay, когда риск развития раневых осложнений наиболее высок [45]. Также изучено применение цианакрилатных средств в герниологической практике. На большом клиническом материале доказано достоверное снижение частоты инфекций области хирургического вмешательства [51].

Отечественными исследователями в эксперименте изучено применение различных клеевых композиций в сравнении с шовной фиксацией при имплантации onlay разных типов эндопротеза у крыс. Наиболее быстрыми, надежными и вызывающими наименьшее количество послеоперационных осложнений явились способы фиксации полипропиленового эндопротеза латексным тканевым и сульфакрилатным клеем и фиксация политетрафторэтиленового эндопротеза сульфакрилатным клеем [43].

Описан опыт применения полимерного латексного медицинского клея для обработки отсепарированной подкожно-жировой клетчатки во время выделения грыжевого мешка и во время мобилизации кожно-жирового фартука при абдоминопластике. У 52 пациентов, прооперированных с использованием данной методики, раневых осложнений не наблюдалось, а в контрольной группе, включавшей в себя 51 пациента, серомы и длительная лимфорей были отмечены у 56,8 % больных [5].

В зарубежной литературе описан клинический опыт использования у пациентов с широкой мобилизацией подкожно-жировых лоскутов медицинского талька, применение которого, по данным авторов, способствует раннему удалению дренажей и позволяет снизить частоту сером с 20,8 до 2,7 % [47]. Однако другими исследователями положительный эффект метода оспаривается вплоть до противоположного – увеличения частоты сером до 76 % [49].

#### **Послеоперационные методы диагностики, профилактики и лечения раневых осложнений.**

Наиболее распространенным методом послеоперационной профилактики раневых осложнений является дренирование зоны оперативного вмешательства.

Согласно консенсусу группы экспертов Европейского герниологического общества, все операции после герниопластики с использованием синтетических имплантов должны заканчиваться вакуумным дренированием раны. Наиболее широко в герниологии используется вакуумный метод дренирования по Редону [25].

Ряд авторов подвергает критике метод Редона, поскольку устройство по типу «гармошки» не обеспечивает контроля над степенью разрежения, не исключает обратного заброса отделяемого и контакта стерильного внутреннего просвета дренажа с внешней средой при опорожнении резервуара. С целью дренирования раны в послеоперационном периоде рекомендуется использовать аспирационную систему UnoVac («ConvaTec», Дания), которая отличается простотой конструкции обслуживания, сочетающейся с полным герметизмом, обеспечивающим стерильность, и постоянным уровнем разрежения. При сравнительном ультразвуковом исследовании установлено, что объем остаточной полости при использовании системы UnoVac значительно меньше вплоть до полного

отсутствия [10, 23].

Предложена методика проточного дренирования зоны герниопластики: в течение первых двух часов после операции проводят эвакуацию раневого детрита и сгустков крови через проточный дренаж путем лаважа растворами антисептиков. После этого дренаж удаляется и для профилактики патологического скопления экссудата в послеоперационной ране применяется эластичный бандаж, специально подобранный в предоперационном периоде для каждого пациента. Разработанный авторами алгоритм профилактических мероприятий позволил уменьшить частоту раневых осложнений с 23,01 до 7,74 % [12].

В.Н. Егиев с соавторами считают возможным не дренировать рану при использовании полипропиленовых имплантов размером до 10,0 × 10,0 см [14].

Однако по результатам неоднократно проводимого британскими авторами анализа рандомизированных исследований, касающихся способов дренирования раны после герниопластики, не выявлено убедительных доказательств связи наличия или отсутствия дренажей в послеоперационном периоде с улучшением результатов лечения пациентов [46].

Более того, ряд авторов указывает на недостатки дренирования, связанные с проведением по дренажу инфекции в послеоперационную рану, отдавая предпочтение пункционным методам эвакуации сером под ультразвуковым контролем.

При исследовании микробного пейзажа и обильности микробного обсеменения тканей в зоне герниопластики установили, что для уменьшения инфекционных осложнений максимальный срок дренирования подкожной клетчатки трубчатым дренажем должен составлять не более 9 суток после операции с последующим возможным переходом на пункционный метод [32].

Р.Ш. Шаймарданов и соавторы предлагают на 4–5 сутки и 10–13 сутки (перед снятием швов) проводить ультразвуковое сканирование зоны оперативного вмешательства. Для оценки результатов исследования авторами введено такое понятие, как клинически значимые скопления серозной жидкости в ране, превышающие, по данным ультразвукового сканирования, 20 мм и требующие активной тактики, направленной на пункционное их удаление. Авторами разработан алгоритм ультразвукового сканирования послеоперационной раны, позволивший снизить частоту раневых осложнений на 23,9–59,1 % [40].

Проведено сравнительное исследование различных методов ведения пациентов со сформированными серомами. Наименее желательным способом ведения сером явилось опорожнение полости с оставлением дренажной резиновой полоски, которое приводило к большему на 7,7–17,8 % числу осложнений и более частой хронизации сером. Использование в раннем послеоперационном периоде вакуумного дренажа по Редону при грыжах средних размеров не имело преимуществ перед пункционным методом и способствовало увеличению на 11,2–23,9 % количества экссудата, что авторы связывают с раздражающим действием инородного тела в брюшной стенке и активным движением интерстициальной и внутрисосудистой жидкости под действием вакуума. По мнению авторов, оптимальным для лечения сером является пункционный способ, что проявлялось на 11,1–27,2 % более скорым исчезновением экстравазата, на 9,7–39,4 % меньшим риском инфицирования полости серомы, более благоприятным и на 25,6–39,6 % более краткосрочным восстановительным периодом [20].

С целью профилактики послеоперационных раневых осложнений предложено использование вакуум-терапии по следующей методике: через 24 часа после грыжесечения на переднюю брюшную стенку, отступя от края операционной раны на 3,0–3,5 см, с двух сторон параллельно друг другу располагали по 3 вакуумные камеры, которые подключали к вакуумному насосу. Степень разрежения составляла 120 мм рт. ст., длительность процедуры – 15 мин при ежедневном ее выполнении в течение 7 суток. По данным авторов, использование вакуум-терапии в послеоперационном периоде позволило ограничить показания к дренированию послеоперационных ран по Редону и сократить частоту местных гнойно-воспалительных осложнений в 4,2 раза [25].

Ряд авторов считает перспективным прогнозирование развития серомы в послеоперационном периоде путем выявления разнообразных предикторов в сыворотке крови или раневом отделяемом.

Предложено определять уровень хемокина CCL2 в сыворотке крови или отделяемом из дренажей после герниопластики, сопровождающейся обширной иммобилизацией подкожно-жировых лоскутов. Авторы считают, что хемокин CCL2, выделяющийся при повреждении клеток подкожной жировой клетчатки и поддерживающий экссудативное воспаление, может служить предиктором серомы в послеоперационном периоде [7].

Осуществлено исследование цитокинового профиля у пациентов, прооперированных с применением сетчатых имплантов. Отмечено, что при аллогерниопластике по сравнению с аутопластикой

собственными тканями в первые 3 суток имелась достоверная разница увеличения концентрации ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ. Установлено, что сохраняющаяся повышенная продукция ИЛ-6 или рост с  $4,43$  до  $8,1 \pm 2,34$  пг/мл с положительной корреляцией с уровнем СРБ, ФНО- $\alpha$  характерна для развития подкожных инфильтратов и сером. По мнению авторов, полученные результаты в сочетании с ультразвуковой визуализацией позволяют определить развитие раннего воспалительного процесса и ликвидировать серомы с помощью пункции [41].

В качестве прогностических критериев раневых осложнений различными авторами предлагается использовать изменение концентрации альбумина и абсолютного числа лимфоцитов в крови, содержания IgG в раневом отделяемом, pH раневого отделяемого, а также различные способы оценки антимикробной активности раневого экссудата [10, 23, 48, 50].

С целью диагностики раневых осложнений у больных, оперированных по поводу больших ПОВГ, также рекомендовано применять термографию зоны оперативного вмешательства [1].

Для профилактики и лечения раневых осложнений после герниопластики различными авторами предлагается проведение в послеоперационном периоде УВЧ-терапии, ультрафиолетового, лазерного и рентгеновского облучения, озонотерапии [3, 17, 23].

Показанием к хирургическому лечению серомы является только формирование псевдокапсулы [10].

Таким образом, анализ литературы показывает, что проблема послеоперационных раневых осложнений герниопластики в настоящее время еще далека от своего решения. Не до конца изучена патофизиология воспалительного процесса в области сетчатого импланта; до сих пор не найден идеальный эндопротез, отвечающий всем необходимым требованиям; шкалы риска и прогнозирования послеоперационных раневых осложнений находятся в стадии поиска и формирования; эффективность отдельных методов профилактики и лечения при их многообразии неоднозначна, а четких алгоритмов, позволяющих обеспечить единый комплексный подход в профилактике раневых осложнений при грыжесечениях, пока не разработано.

Необходимым является дальнейшее углубленное изучение вопросов патогенеза послеоперационных раневых осложнений, разработка новых протезирующих материалов и способов обеспечения оптимальной их интеграции в ткани организма, совершенствование существующих и разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения послеоперационных раневых осложнений с последующим формированием единого протокола ведения пациентов после герниопластики.

### Список литературы

1. Аббасаде, Т. Н. Диагностика и профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т. Н. Аббасаде, А. Ю. Анисимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 21–25.
2. Айдемиров, А. Н. Новые технологии в диагностике и лечении больших и гигантских вентральных грыж / А. Н. Айдемиров, А. З. Вафин, Г. С. Чемянов, Э. Г. Мнацаканян, Р. М. Лайпанов, П. И. Чумаков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 38–42.
3. Алишев, О. Т. Новые подходы в профилактике послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике послеоперационных вентральных грыж больших размеров / О. Т. Алишев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, прил. 2. – С. 15–21.
4. Александренков, Н. В. Способ ушивания раны при надапоневротической пластике полипропиленовой сеткой больших послеоперационных вентральных грыж / Н. В. Александренков, А. С. Мухин, В. А. Ребцовский, А. Е. Леонтьев // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 88–93.
5. Асланов, А. Д. Использование новых технологий в герниологии с абдоминопластикой / А. Д. Асланов, О. Е. Логвина, М. К. Бапинаев, К. И. Хашхожева, Р. М. Калибатов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2009. – № 2. – С. 61–65.
6. Бабаев, А. П. Профилактика раневых осложнений у пациентов при выполнении протезирующей герниопластики комбинированным способом / А. П. Бабаев, М. Г. Гуляев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 5–6. – С. 85–87.
7. Белоконев, В. И. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки / В. И. Белоконев, Ю. В. Пономарева, С. Ю. Пушкин, О. Н. Мелентьева, М. Г. Гуляев // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 665–670.
8. Бухарин, А. Н. Лечение ущемленных грыж передней брюшной стенки с применением эндогенного оксида азота и сетчатых эндопротезов / А. Н. Бухарин, А. И. Сапанюк, Д. В. Хачатрян, С. Х. Мамедов, В. Н. Малайко // Герниология. – 2011. – № 1. – С. 10–11.
9. Власов, А. В. Прогнозирование вероятности развития сером при эндопротезировании вентральных грыж / А. В. Власов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 11.

10. Власов, А. В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж / А. В. Власов, М. В. Кукош // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 116–124.
11. Головин, Р. В. Прогнозирование развития раневых осложнений после комбинированной аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации / Р. В. Головин, Н. А. Никитин, Е. С. Прокопьев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 379.
12. Горбунова, Е. А. Гнойно-воспалительные осложнения после вентропластики (вопросы профилактики и лечения) / Е. А. Горбунова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1. – С. 73–79.
13. Егиев, В. Н. Грыжи / В. Н. Егиев, П. К. Воскресенский. – М. : Медпрактика – М, 2015. – 480 с.
14. Егиев, В. Н. Ненатяжная герниопластика / В. Н. Егиев, П. К. Воскресенский, С. И. Емельянов. – М. : Медпрактика, 2002. – 147 с.
15. Жебровский, В. В. Профилактика воспалительных осложнений герниопластики у больных с послеоперационной грыжей с учетом выраженности энтерогенной токсемии и показателей цитокинового профиля / В. В. Жебровский, Ф. Н. Ильченко, А. И. Гордиенко // Герниология. – 2007. – № 1. – С. 30–34.
16. Иванов, С. В. Применение аллогенных эмбриональных фибробластов при эндопротезировании передней брюшной стенки / С. В. Иванов, А. А. Должиков, И. С. Иванов, А. А. Мартынцев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 16 (87), вып. 11. – С. 78–84.
17. Калиш, Ю. И. Лазерные технологии в профилактике раневых осложнений после аллогерниопластики / Ю. И. Калиш, Л. З. Аметов, М. Х. Рузиматов, А. Р. Шаюсупов // Герниология. – 2006. – № 1. – С. 22.
18. Колпаков, А. А. Сравнительный анализ результатов применения протезов «титановый шелк» и полипропилена у больных с послеоперационными вентральными грыжами // А. А. Колпаков, А. А. Казанцев // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 13. – С. 774–775.
19. Кривошеков, Е. П. Способ снижения интраоперационной травмы при внутрибрюшинной пластике пупочных и вентральных грыж / Е. П. Кривошеков, С. Г. Григорьев, М. А. Молчанов, Т. С. Григорьева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–5. – С. 980–983.
20. Кузнецов, А. В. Ведение пациентов с серомами после грыжесечений в раннем послеоперационном периоде / А. В. Кузнецов, В. В. Шестаков, Б. В. Алексеев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 1–2. – С. 75–79.
21. Кузнецов, А. В. Особенности раннего послеоперационного периода при грыжесечениях с различным положением сетчатого протеза / А. В. Кузнецов, Ю. В. Кузнецов, Б. С. Добряков, Б. В. Алексеев, В. В. Шестаков, А. В. Бородач, Е. Н. Федин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 17–20.
22. Мелоян, А. К. Выбор способа диссекции тканей при аллогерниопластике послеоперационных вентральных грыж методом on lay / А. К. Мелоян, В. Б. Богданович, Э. А. Надыров // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 53–60.
23. Мирзабекян, Ю. Р. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной вентральной грыжи / Ю. Р. Мирзабекян, С. Р. Добровольский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 1. – С. 66–71.
24. Михин, И. В. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи : возможности хирургического лечения (обзор литературы) / И. В. Михин, Ю. В. Кухтенко, А. С. Панчишкин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (50). – С. 8–16.
25. Мухтаров, З. М. Профилактика раневых послеоперационных осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами / З. М. Мухтаров, И. С. Малков, О. Т. Алишев // Практическая медицина. – 2014. – № 5 (81). – С. 106–109.
26. Парфенов, И. П. Пути профилактики послеоперационных осложнений в хирургии грыж передней брюшной стенки / И. П. Парфенов, А. А. Должиков, А. М. Мишустин, А. Л. Ярош, А. В. Солошенко, Е. П. Битенская, А. С. Молчанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 93–97.
27. Паршиков, В. В. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении вентральных и послеоперационных грыж : классификация, терминология и технические аспекты (обзор) / В. В. Паршиков, А. А. Федаев // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 138–152.
28. Перминов, А. А. Хронобиологический подход к прогнозированию осложнений в области послеоперационной раны при хирургическом лечении инцизионных вентральных грыж / А. А. Перминов, В. Г. Носов, Д. Э. Печень-Песенко, Р. Ш. Гайфулин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 107–110.
29. Плечев, В. В. Экспериментальная оценка эффективности способа профилактики раневых осложнений при имплантационной герниопластике / В. В. Плечев, П. Г. Корнилаев, Д. В. Феоктистов, Р. Р. Шавалеев, Т. Ш. Хакамов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 171–173.
30. Плешков, В. Г. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные проблемы / В. Г. Плешков, О. И. Агафонов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 248–255.

31. Подолужный, В. И. Хронические серомы при наднапоневротическом расположении протеза у больных с грыжами живота / В. И. Подолужный, А. В. Кармадонов, А. А. Перминов // *Герниология*. – 2007. – № 2. – С. 25–26.
32. Постников, Д. Г. Сравнительный анализ результатов профилактики раневых осложнений при герниопластике послеоперационных грыж / Д. Г. Постников, В. В. Павленко, О. В. Ооржак, С. М. Лесников, О. А. Краснов, О. Н. Егорова, В. Р. Салимов // *Медицина и образование в Сибири*. – 2014. – № 6. – С. 55.
33. Роткин, Е. А. Герниопластика послеоперационных и рецидивных вентральных грыж с применением сетчатого имплантата / Е. А. Роткин, В. В. Агаджанян, Ю. М. Крылов // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2010. – № 5. – С. 115–118.
34. Смарж, Т. М. Прогнозирование осложнений в герниологии по анализу адаптационных возможностей организма / Т. М. Смарж, А. В. Кузнецов, В. В. Шестаков, Б. В. Алексеев // *Медицина и образование в Сибири*. – 2014. – № 5. – С. 4.
35. Тарасова, Н. К. Иммунологическая реактивность при послеоперационных вентральных грыжах у больных, проживающих на европейском севере России / Н. К. Тарасова, А. И. Макаров, С. М. Дыньков, Д. В. Незговоров // *Экология человека*. – 2009. – № 11. – С. 43–46.
36. Тимербулатов, М. В. Послеоперационные вентральные грыжи : современное состояние проблемы / М. В. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, Э. З. Гатауллина, Э. Р. Валитова // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 101–107.
37. Цверов, И. А. Оценка основных способов аллопластики с целью оптимизации лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / И. А. Цверов, А. В. Базаев // *Современные технологии в медицине*. – 2011. – № 2. – С. 73–76.
38. Чарышкин, А. Л. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами / А. Л. Чарышкин, А. А. Фролов // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 40–47.
39. Черкасов, М. Ф. Профилактика и лечение послеоперационных раневых осложнений после герниопластики / М. Ф. Черкасов, А. А. Помазков, А. Ю. Хиндикайнен // *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 1184–1185.
40. Шаймарданов, Р. Ш. Алгоритм ультразвукового сканирования послеоперационной раны для профилактики раневых осложнений после имплантационной герниопластики вентральных грыж / Р. Ш. Шаймарданов, М. К. Ягудин, В. Н. Биряльцев, И. Ф. Шарафисламов, М. А. Купкенов, И. И. Хамзин, Е. Т. Сагдеева // *Казанский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 85, № 3. – С. 187–191.
41. Шапошников, Ю. Ю. Особенности продукции цитокинов после различных способов паховой герниопластики / Ю. Ю. Шапошников, Д. Г. Мустафин, И. В. Срибный // *Успехи современного естествознания*. – 2010. – № 11. – С. 98–99.
42. Шевченко, К. В. Результаты протезирующей пластики передней брюшной стенки при лечении послеоперационных вентральных грыж / К. В. Шевченко, А. В. Щербатых, С. В. Соколова // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2014. – № 3 (97). – С. 57–61.
43. Шкундин, А. В. Экспериментальное исследование по применению эндопротезов и клеевых композиций в профилактике послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А. В. Шкундин, Э. Х. Гаптракипов, Р. Ф. Фаттахов // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2011. – № 4–2. – С. 287–290.
44. Щербатых, А. В. Современное состояние проблемы хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж / А. В. Щербатых, С. В. Соколова, К. В. Шевченко // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010. – Т. 95, № 4. – С. 11–16.
45. Gruber-Blum, S. A comparison of a bovine albumin/glutaraldehyde glue versus fibrin sealant for hernia mesh fixation in experimental onlay and IPOM repair in rats / S. Gruber-Blum, A.H. Petter-Puchner, K. Mika, J. Brand, H. Redl, W. Ohlinger, T. Benesch, R. H. Fortelny // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Vol. 24, iss. 12. – P. 3086–3094. doi: 10.1007/s00464-010-1094-y.
46. Gurusamy, K. Wound drains after incisional hernia repair / K. Gurusamy, V. B. Allen // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013, Dec. 17. doi: 10.1002/14651858.CD005570.pub4.
47. Klima, D. Application of subcutaneous talc in hernia repair and wide subcutaneous dissection dramatically reduces seroma formation and postoperative wound complications / D. Klima, R. Brintzenhoff, V. Tsirlin, I. Belyansky, A. E. Lincourt, S. Getz, B. T. Heniford // *The American Surgeon*. – 2011. – Vol. 77, № 7. – P. 888–894.
48. Klink, C. D. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair? / C. D. Klink, M. Binnebösel, A. H. Lucas, A. Schachtrupp, U. Klinge, V. Schumpelick, K. Junge // *Hernia*. – 2010. – Vol. 14, iss. 2. – P. 175–179. doi: 10.1007/s10029-009-0603-1.
49. Parameswaran, R. Medical talc increases the incidence of seroma formation following onlay repair of major abdominal wall hernias / R. Parameswaran, S. T. Hornby, A. N. Kingsnorth // *Hernia*. – 2013. – Vol. 17, iss. 4. – P. 459–463. doi: 10.1007/s10029-013-1097-4.

50. Patti, R. Acute inflammatory response in the subcutaneous versus periprosthetic space after incisional hernia repair : an original article / R. Patti, A. M. Caruso, P. Aiello, G. L. Angelo, S. Buscemi, G. Di Vita // *BMC Surgery*. – 2014. – Vol. 14, № 91. doi: 10.1186/1471-2482-14-91.

51. Towfigh, S. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant / S. Towfigh, W. G. Cheadle, S. F. Lowry, M. A. Malangoni, S. E. Wilson // *Archive of Surgery*. – 2008. – Vol. 143, № 9. – P. 885–891. doi: 10.1001/archsurg.143.9.885.

### References

1. Abbaszade T. N., Anisimov A. Yu. Diagnostika i profilaktika rannikh posleoperatsionnykh ranevykh oslozhneniy u bol'nykh s bol'shimi ventral'nymi gryzhami [Diagnosis and prevention of early postoperative wound complications in patients with large ventral hernias]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Gazette of Bashkortostan], 2013, vol. 8, no. 3, pp. 21–25.

2. Aydemirov A. N., Vafin A. Z., Chemyanov G. S., Mnatsakanyan E. G., Laypanov R. M., Chumakov P. I. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii bol'shikh i gigantских ventral'nykh gryzh [New technologies in diagnosis and treatment of large and huge ventral hernias]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of North Caucasus], 2012, vol. 25, no. 1, pp. 38–42.

3. Alishev O. T. Novye podkhody v profilaktike posleoperatsionnykh oslozhneniy pri proteziruyushchey gernioplastike posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh bol'shikh razmerov [New approaches in prevention of postoperative complications at replacing hernioplasty of postoperative ventral megahernias]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2014, vol. 7, suppl. 2, pp. 15–21.

4. Aleksandrenkov N. V., Mukhin A. S., Rebtsovskiy V. A., Leont'ev A. E. Sposob ushivaniya rany pri nadaponevroticheskoy plastike polipropilenovoy setkoy bol'shikh posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Wound closure method at subaponeurotic plasty with polypropylene mesh of large postoperative ventral hernia]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2013, vol. 21, no. 1, pp. 88–93.

5. Aslanov A. D., Logvina O. E., Bapinaev M. K., Khashkhozheva K. I., Kalibatov R. M. Ispol'zovanie novykh tekhnologiy v gerniologii s abdominoplastikoy [Use of new technologies in surgery]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine], 2009, no. 2, pp. 61–65.

6. Babaev A. P., Gulyaev M. G. Profilaktika ranevykh oslozhneniy u patsientov pri vypolnenii proteziruyushchey gernioplastiki kombinirovannym sposobom [Prevention of wound complications in patients with the implementation of prosthetic hernioplasty in a combined way]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate bulletin of the Volga region], 2014, no. 5–6, pp. 85–87.

7. Belokonev V. I., Ponomareva Yu. V., Pushkin S. Yu., Melent'eva O. N., Gulyaev M. G. Vozmozhnye prediktory i morfologicheskie aspekty razvitiya seromy posle plastiki gryzhi peredney bryushnoy stenki [Potential predictors and morphological aspects of seroma development after plastic surgery of the anterior abdominal wall hernia]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2014, vol. 22, no. 6, pp. 665–670.

8. Bukharin A. N., Sapanyuk A. I., Khachatryan D. V., Mamedov S. Kh., Malayko V. N. Lechenie ushchemlennykh gryzh peredney bryushnoy stenki s primeneniem endogennoogo oksida azota i setchatykh endoprotezov [The treatment of strangulated hernias of the anterior abdominal wall with the use of endogenous nitric oxide and mesh implants]. *Gerniologiya* [Herniology], 2011, no. 1, pp. 10–11.

9. Vlasov A. V. Prognozirovaniye veroyatnosti razvitiya serom pri endoprotezirovanii ventral'nykh gryzh [The prediction of the probability of seroma development in case of endoprosthesis replacement of ventral hernias]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Problems of modern science and education], 2013, no. 2, p. 11.

10. Vlasov A. V., Kukosh M. V. Problema ranevykh oslozhneniy pri endoprotezirovanii bryushnoy stenki po povodu ventral'nykh gryzh [The Problem of Wound Complications in Abdominal Wall Endoprosthesis Replacement in Ventral Hernias]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2013, vol. 5, no. 2, pp. 116–124.

11. Golovin R. V., Nikitin N. A., Prokop'ev E. S. Prognozirovaniye razvitiya ranevykh oslozhneniy posle kombinirovannoy allogernioplastiki pri posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh sredinnoy lokalizatsii [Prognosis of development of complications of injuries after combined allohernioplastic interventions for postoperative ventral hernias of median localisation]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Problems of modern science and education], 2014, no. 2, p. 379.

12. Gorbunova E. A. Gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya posle ventroplastiki (voprosy profilaktiki i lecheniya) [Pyoinflammatory complications after ventral hernia repair (prevention and treatment)]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences], 2011, no. 1, pp. 73–79.

13. Egiev V. N., Voskresenskiy P. K. Gryzhi [Hernia]. Moscow, Medpraktika-M, 2015, 480 p.

14. Egiev V. N., Voskresenskiy P. K., Emel'yanov S. I. Nenatyazhnaya gernioplastika [Tension-free Hernioplasty]. Moscow, Medpraktika, 2002, 147 p.

15. Zhebrovskiy V. V., Il'chenko F. N., Gordienko A. I. Profilaktika vospalitel'nykh oslozhneniy gernioplastiki u bol'nykh s posleoperatsionnoy gryzhey s uchetom vyrazhennosti enterogennoy toksemii i pokazateley tsitokinovogo profilya [The prevention of inflammatory complications in hernioplasty in patients with postoperative hernias with due consideration of the enterogenous toxemia intensity and cytokine indices]. *Gerniologiya [Herniology]*, 2007, no. 1, pp. 30–34.
16. Ivanov S. V., Dolzhikov A. A., Ivanov I. S., Martyntsev A. A. Primenenie allogennykh embrional'nykh fibroblastov pri endoprotezirovaniy peredney bryushnoy stenki [The use of allogenic embryonic fibroblasts with endoprosthesis replacement of anterior abdominal wall]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine Pharmacy]*, 2010, no. 16 (87), iss. 11, pp. 78–84.
17. Kalish Yu. I., Ametov L. Z., Ruzimatov M. Kh., Shayusupov A. R. Lazernye tekhnologii v profilaktike ranevykh oslozhneniy posle allogernioplastiki [Laser technologies in the prevention of wound complications after allohernioplasty]. *Gerniologiya [Herniology]*, 2006, no. 1, pp. 22.
18. Kolpakov A. A., Kazantsev A. A. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov primeneniya protezov “titanovyy shelk” i polipropilena u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Comparative analysis of the results of the use of prostheses “titanium silk” and polypropylene in patients with postoperative ventral hernias]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]*, 2015, no. 13, pp. 774–775.
19. Krivoshchekov E. P., Grigor'ev S. G., Molchanov M. A., Grigor'eva T. S. Sposob snizheniya intraoperatsionnoy travmy pri vnutribryushinnoy plastike pupochnykh i ventral'nykh gryzh [A method for reducing intraoperative intraperitoneal injury and plastic umbilical hernias]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]*, 2015, no. 1–5, pp. 980–983.
20. Kuznetsov A. V., Shestakov V. V., Alekseev B. V. Vedenie patsientov s seromami posle gryzhesecheniy v rannem posleoperatsionnom periode [Treatment of patients with seromas after herniotomies in early postoperative period]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2015, no. 1–5, pp. 980–983.
21. Kuznetsov A. V., Kuznetsov Yu. V., Dobryakov B. S., Alekseev B. V., Shestakov V. V., Borodach A. V., Fedin E. N. Osobennosti rannego posleoperatsionnogo perioda pri gryzhesecheniyakh s razlichnym polozheniem setchatogo proteza [Special features of early postoperative period in hernioplasty with different position of the prosthetic mesh]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii [Bulletin of experimental and clinical surgery]*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 17–20.
22. Meloyan A. K., Bogdanovich V. B., Nadyrov E. A. Vybor sposoba dissektsii tkaney pri allogernioplastike posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh metodom onlay [The choice of the tissue dissection method in allohernioplasty of postoperative ventral hernias using on lay technique]. *Novosti khirurgii [News of surgery]*, 2008, vol. 16, no. 3, pp. 53–60.
23. Mirzabekyan Yu. R., Dobrovol'skiy S. R. Prognoz i profilaktika ranevykh oslozhneniy posle plastiki peredney bryushnoy stenki po povodu posleoperatsionnoy ventral'noy gryzhi [Prediction and prophylaxis of wound complications after abdominal plasty due to postoperative ventral hernia]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov]*, 2008, no. 1, pp. 66–71.
24. Mikhin I. V., Kukhtenko Yu. V., Panchishkin A. S. Bol'shie i gigantskie posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya (obzor literatury) [Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review)]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of VolgSMU]*, 2014, no. 2 (50), pp. 8–16.
25. Mukhtarov Z. M., Malkov I. S., Alishiev O. T. Profilaktika ranevykh posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Prevention of wound postoperative complications in patients with postoperative ventral hernia]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*, 2014, no. 5 (81), pp. 106–109.
26. Parfenov I. P., Dolzhikov A. A., Mishustin A. M., Yarosh A. L., Soloshenko A. V., Bitenskaya E. P., Molchanova A. S. Puti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhneniy v khirurgii gryzh peredney bryushnoy stenki [Prevention of postoperating complications in abdominal wall hernia surgery]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine Pharmacy]*, 2011, vol. 14, no. 10, pp. 93–97.
27. Parshikov V. V., Fedaev A. A. Proteziruyushchaya plastika bryushnoy stenki v lechenii ventral'nykh i posleoperatsionnykh gryzh: klassifikatsiya, terminologiya i tekhnicheskie aspekty (obzor) [Abdominal Wall Prosthetic Repair in Ventral and Incisional Hernia Treatment: Classification, Terminology and Technical Aspects (Review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 138–152.
28. Perminov A. A., Nosov V. G., Pechen'–Pesenko D. E., Gayfulin R. Sh. Khronobiologicheskii podkhod k prognozirovaniyu oslozhneniy v oblasti posleoperatsionnoy rany pri khirurgicheskoy lechenii intsizionnykh ventral'nykh gryzh [Chronobiological approach to forecasting of complications in the area of postoperative wound at surgical treatment of incisional ventral hernias]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2010, no. 5, pp. 107–110.

29. Plechev V. V., Kornilav P. G., Feoktistov D. V., Shavaleev R. R., Khakamov T. Sh. Experimental'naya otsenka effektivnosti sposoba profilaktiki ranevykh oslozhneniy pri implantatsionnoy gernioplastike [Experimental assessment of the efficiency of prevention of wound complications in implant hernioplasty]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Gazette of Bashkortostan], 2013, vol. 8, no. 6, pp. 171–173.
30. Pleshkov V. G., Agafonov O. I. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi – nereshennyye problemy [Postoperative incisional hernias – undecided problems]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of experimental and clinical surgery], 2009, vol. 2, no. 3, pp. 248–255.
31. Podoluzhnyy V. I., Karmadonov A. V., Perminov A. A. Khronicheskie seromy pri nadaponevroticheskom raspolozhenii proteza u bol'nykh s gryzhami zhivota [Chronic seromas in supraaponeurotic position of prosthesis in patients with abdominal hernias]. *Gerniologiya* [Herniology], 2007, no. 2, pp. 25–26.
32. Postnikov D. G., Pavlenko V. V., Oorzhak O. V., Lesnikov S. M., Krasnov O. A., Egorova O. N., Salimov V. R. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov profilaktiki ranevykh oslozhneniy pri gernioplastike posleoperatsionnykh gryzh [Comparative analysis concerning results of prophylaxes of wound complications at hernioplasty of postoperative hernias]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia], 2014, no. 6, p. 55.
33. Rot'kin E. A., Agadzhanyan V. V., Krylov Yu. M. Gernioplastika posleoperatsionnykh i retsidivnykh ventral'nykh gryzh s primeneniem setchatogo implantata [Hernioplasty of postoperative and recurrent ventral hernias with use of meshed implant]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2010, no. 5, pp. 115–118.
34. Smarzh T. M., Kuznetsov A. V., Shestakov V. V., Alekseev B. V. Prognozirovaniye oslozhneniy v gerniologii po analizu adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma [Forecasting of complications in herniology according to the analysis of adaptive opportunities of the body]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia], 2014, no. 5, p. 4.
35. Tarasova N. K., Makarov A. I., Dyn'kov S. M., Nezgovorov D. V. Immunologicheskaya reaktivnost' pri posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh u bol'nykh, prozhivayushchikh na evropeyskom severe Rossii [Immunologic reactivity in patients with postoperative ventral hernias living in european north of Russia]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology], 2009, no. 11, pp. 43–46.
36. Timerbulatov M. V., Timerbulatov Sh. V., Gataullina E. Z., Valitova E. R. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: sovremennoe sostoyanie problemy [Postoperative ventral hernias: current state of the problem]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Gazette of Bashkortostan], 2013, vol. 8, no. 5, pp. 101–107.
37. Tserov I. A., Bazaev A. V. Otsenka osnovnykh sposobov alloplastiki s tsel'yu optimizatsii lecheniya bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [The assessment of main alloplasty techniques in order to optimize the treatment of patients with postoperative ventral hernias]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2011, no. 2, pp. 73–76.
38. Charyshkin A. L., Frolov A. A. Problemy gernioplastiki u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Hernioplasty problems at patients with postoperative ventral hernias]. *Ulyanovskiy medico-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal], 2015, no. 2, pp. 40–47.
39. Cherkasov M. F., Pomazkov A. A., Khindikaynen A. Yu. Profilaktika i lechenie posleoperatsionnykh ranevykh oslozhneniy posle gernioplastiki [Prevention and treatment of postoperative wound complications after hernia repair]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo* [Anthology of A.V. Vishnevsky Surgery Institute], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 1184–1185.
40. Shaymardanov R. Sh., Yagudin M. K., Biryal'tsev V. N., Sharafislamov I. F., Kupkenov M. A., Khamzin I. I., Sagdeeva E. T. Algoritm ul'trazvukovogo skanirovaniya posleoperatsionnoy rany dlya profilaktiki ranevykh oslozhneniy posle implantatsionnoy gernioplastiki ventral'nykh gryzh [Ultrasound scanning algorithm of the postoperative wound for prevention of wound complications after implant hernioplasty of ventral hernias]. *Kazanskiy meditsinskiy Zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2004, vol. 85, no. 3, pp. 187–191.
41. Shaposhnikov Yu. Yu., Mustafin D. G., Sribnyy I. V. Osobennosti produktsii tsitokinov posle razlichnykh sposobov pakhovoy gernioplastiki [Features of cytokine production after various methods of inguinal hernia repair]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences], 2010, no. 11, pp. 98–99.
42. Shevchenko K. V., Shcherbatykh A. V., Sokolova S. V. Rezul'taty proteziruyushchey plastiki peredney bryushnoy stenki pri lechenii posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [The results of prosthetic plasty of the anterior abdominal wall at the treatment of postoperative ventral hernias]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2014, no. 3 (97), pp. 57–61.
43. Shkundin A. V., Gaptrakipov E. Kh., Fattakhov R. F. Eksperimental'noye issledovanie po primeneniyu endoprotezov i kleevykh kompozitsiy v profilaktike posleoperatsionnykh gryzh peredney bryushnoy stenki [Experimental research of use of implants and adhesive compositions in prevention of postoperative hernias of anterior abdominal wall]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2011, no. 4–2, pp. 287–290.

44. Shcherbatykh A. V., Sokolova S. V., Shevchenko K. V. Sovremennoe sostoyanie problemy khirurgicheskogo lecheniya posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [The modern state of problem of postoperative ventral hernias surgical treatment]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]*, 2010, vol. 95, no. 4, pp. 11–16.
45. Gruber-Blum S., Petter-Puchner A. H., Mika K., Brand J., Redl H., Ohlinger W., Benesch T., Fortelny R. H. A comparison of a bovine albumin/glutaraldehyde glue versus fibrin sealant for hernia mesh fixation in experimental onlay and IPOM repair in rats. *Surgical Endoscopy*, 2010, no 24, iss. 12, pp. 3086–3094. doi: 10.1007/s00464-010-1094-y.
46. Gurusamy K., Allen V. B. Wound drains after incisional hernia repair. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Dec 17. doi: 10.1002/14651858.CD005570.pub4.
47. Klima D., Brintzenhoff R., Tsirlin V., Belyansky I., Lincourt A. E., Getz S., Heniford B. T. Application of subcutaneous talc in hernia repair and wide subcutaneous dissection dramatically reduces seroma formation and postoperative wound complications. *The American Surgeon*, 2011, vol. 77, no 7, pp. 888–894.
48. Klink C. D., Binnebösel M., Lucas A. H., Schachtrupp A., Klinge U., Schumpelick V., Junge K. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair? *Hernia*, 2010, vol. 14, iss. 2, pp. 175–179. doi: 10.1007/s10029-009-0603-1.
49. Parameswaran R., Hornby S. T., Kingsnorth A. N. Medical talc increases the incidence of seroma formation following onlay repair of major abdominal wall hernias. *Hernia*, 2013, vol. 17, iss. 4, pp. 459–463. doi: 10.1007/s10029-013-1097-4.
50. Patti R., Caruso A. M., Aiello P., Angelo G. L., Buscemi S., Di Vita G. Acute inflammatory response in the subcutaneous versus periprosthetic space after incisional hernia repair: an original article. *BMC Surgery*, 2014, vol. 14, no. 91. doi: 10.1186/1471-2482-14-91.
51. Towfigh S., Cheadle W. G., Lowry S. F., Malangoni M. A., Wilson S. E. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant. *Archives of Surgery*, 2008, vol. 143, no. 9, pp. 885–891. doi: 10.1001/archsurg.143.9.885.

УДК 616.1-073:616.28-008.1

14.01.00 – Клиническая медицина

© М.А. Чичкова, А.А. Светличкина, 2016

## **ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ СЛУХОВЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ**

*Чичкова Марина Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

*Светличкина Анастасия Александровна*, ассистент кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: doronceva@rambler.ru.

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество людей, страдающих нарушениями слуха, в мире достигает 40 миллионов человек. Сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение основных заболеваний и нарушают процессы адаптации инвалидов во внешней среде. В научной литературе отражены изыскания, связанные с социальными проблемами адаптации инвалидов с поражением слуха, а также единичные работы, рассматривающие профессиональный спорт глухих. Осуществленный научный обзор литературы показал, что исследований, посвященных особенностям ремоделирования сердца у лиц разного пола с патологией сердечно-сосудистой системы на фоне слуховых расстройств, а также изменений показателей сердечно-сосудистой системы на фоне проводимой физической реабилитации, ранее не проводилось.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, люди с ограниченными слуховыми возможностями, физическая адаптация.

## **POSSIBILITIES OF ADAPTATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM TO EXERCISE IN PEOPLE WITH LIMITED HEARING CAPABILITIES**

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

**Svetlichkina Anastasia A.** Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: doronceva@rambler.ru.

According to the World Health Organization, the number of people suffering from hearing disorders reaches 40 million people worldwide. Cardiovascular diseases aggravate the course of the underlying disease and violate the processes of adaptation of disabled persons in the environment. In scientific literature there is information on research works related to social problems of adaptation of people with limited hearing capabilities and few studies considering professional sport of the deaf. Scientific literature review showed that no studies devoted to the peculiarities of cardiac remodeling in patients of both sexes having a cardiovascular pathology with underlying hearing disorders, as well as changes in the parameters of the cardiovascular system on the background of ongoing physical rehabilitation have been conducted before.

**Key words:** *cardiovascular system, people with limited hearing capabilities, physical adaptation.*

Процессы демократизации и гуманизации, происходящие в обществе, обусловили повышенное внимание исследователей к проблемам социальной адаптации и интеграции людей с ограниченными возможностями здоровья [17]. В современных условиях высоких технологий и развитой медицины это по-прежнему остается актуальной проблемой.

Согласно статистическим данным, общее количество инвалидов в России превышает 13 миллионов человек [20]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время количество людей, страдающих умеренными, тяжелыми и глубокими нарушениями слуха, в мире достигает свыше 40 миллионов человек.

Высокий уровень инвалидности обусловлен сложной социально-экономической и политической обстановкой в стране, увеличением производственного травматизма, бытовых, экологических катастроф, возникновением военных конфликтов, рождением детей с врожденными дефектами [7, 18].

Основной причиной смертности населения России, в том числе лиц с ограниченными физическими возможностями, остаются болезни системы кровообращения [16]. Болезни сердечно-сосудистой системы утяжеляют течение основных заболеваний, а также нарушают процессы адаптации инвалидов во внешней среде.

Научный интерес к проблемам людей с ограниченными возможностями ученые проявляли в основном в рамках социологии здравоохранения [6]. Большинство публикаций посвящено проблемам реабилитации и жизненного устройства инвалидов в медико-социальном понимании [16]. Исследования, рассматривающие социальную адаптацию инвалидов с поражением слухового аппарата в современном обществе, в основном лежат в поле социологической науки.

Одной из главных задач современной социальной политики государства является изменение общественного отношения к проблеме инвалидности и развитие системы комплексной медико-социальной адаптации. Люди с ограниченными возможностями составляют особую группу населения, нуждающуюся в социальной и медицинской поддержке, а также в помощи для преодоления последствий инвалидности, в восстановлении утраченных жизненных функций для становления в качестве полноценного члена общества.

В зависимости от средств воздействия на личность больного или инвалида выделяют физическую, психологическую, профессиональную и социальную формы реабилитации. Адаптивная физическая культура – одна из основных форм медико-социальной адаптации. Содержание адаптивного спорта (как базового, так и высших достижений) направлено, прежде всего, на формирование у инвалидов высокого спортивного мастерства и достижение ими наивысших результатов в его различных видах в состязаниях с людьми, имеющими аналогичные проблемы со здоровьем [12].

Сложившаяся в настоящее время кризисная ситуация в состоянии здоровья россиян обусловлена и недооценкой роли физической культуры. В то же время применение физкультурно-оздоровительных средств и методов приобретает сегодня особо важное значение как для оздоровления, так и для приспособления инвалидов к жизни в обществе [19].

Сущностную основу адаптивного спорта составляет соревновательная деятельность и целенаправленная подготовка к ней, достижение максимальных адаптационно-компенсаторных возможностей на доступном биологическом уровне, совершенствование индивидуальной (спортивной) техники за счет сохранных функций. Подготовка к соревнованиям рассматривается как

врачебно-педагогический процесс, где в оптимальном соотношении задействованы лечебные и педагогические средства, обеспечивающие реализацию физического, интеллектуального, эмоционально-психического потенциала спортсмена-инвалида, удовлетворяющие эстетические, этические, духовные потребности, стремление к физическому совершенствованию.

В последние годы государственные и общественные организации России прилагают большие усилия для привлечения лиц с отклонениями в физическом развитии к физической культуре. Адаптивный спорт в настоящее время развивается преимущественно в рамках крупнейших международных движений – паралимпийского, специального олимпийского и сурдлимпийского [22].

Физическая культура и спорт слабослышащих имеет огромное значение как важное коррекционно-воспитательное средство преодоления дефектов физического развития, формирования нравственных качеств для полноценной подготовки к жизни в обществе людей с отклонениями в психофизическом развитии. При этом решается важная задача реабилитации лиц с потерей слуха.

Российские спортсмены-инвалиды по слуху занимаются 20 видами спорта, согласно Перечню олимпийских видов спорта Международного спортивного комитета глухих, и списку видов спорта, рекомендованных для инвалидов по слуху Комитетом Российской Федерации по физической культуре, спорту и туризму. Основные виды адаптивного спорта для лиц с нарушением слуха представлены следующими олимпийскими видами спорта: баскетбол, боулинг, бадминтон, борьба греко-римская, борьба вольная, велоспорт, волейбол, водное поло, гандбол, легкая атлетика, ориентирование, плавание, настольный теннис, стрельба, теннис, футбол, хоккей, лыжи.

Сегодня в области изучения взаимосвязи физической активности в восстановлении функции, оценки резервных возможностей сердечно-сосудистой системы на нагрузки у лиц с ограниченными физическими возможностями, в том числе и со слуховыми расстройствами имеется недостаточно исследований, а существующие работы носят фрагментарный характер.

В работе А.В. Рубцова было изучено влияние адаптивной физической культуры на социальную адаптацию инвалидов с поражением спинного мозга и установлено, что применение комплексной методики социальной адаптации у исследуемых, а именно – специальные коррекционные, адаптирующие упражнения, игры, использование тренажерных систем, дыхательные упражнения, упражнения с предметами и на развитие мелкой моторики, позволяют эффективно повысить уровень двигательной активности и обеспечить наиболее полную социальную адаптацию этой категории инвалидов. В процессе использования методики адаптивной физической культуры регистрировались показатели морфофункционального состояния пациентов, было отмечено достоверное улучшение показателей экскурсии грудной клетки, жизненной емкости легких, вариабельности сердечного ритма в результате научного эксперимента [16].

И.А. Пенкин осуществил анализ медицинских показателей паралимпийцев-фехтовальщиков, были предложены клинические критерии оценки работоспособности спортсменов-инвалидов и определены показатели для прогнозирования высших спортивных результатов. С целью определения показателей сердечно-сосудистой системы всем спортсменам проводилась эхокардиография, где с большой частотой обнаруживалось сочетание поражения опорно-двигательного аппарата и дисплазий соединительной ткани, представленной малыми аномалиями развития сердца: пролапсами митрального и трикуспидального клапанов, эктопическими хордами левого желудочка [15].

В исследовании Г.Н. Греца были предложены специализированные тренажерные устройства для реабилитации инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата, а также инновационные методики реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией в условиях искусственно созданной невесомости в водной среде в комплексе с тренировкой на суше и дыхательными упражнениями с элементами психорегуляции [5].

Я.И. Стрелковой были проведены исследования с использованием методик физкультурно-оздоровительных занятий, в том числе в группе инвалидов с поражением органов слуха. В ходе подобных занятий осуществлялся контроль состояния сердечно-сосудистой системы, в том числе измерялась частота сердечных сокращений в пределах 140–150 ударов в минуту, а также общее состояние занимающихся по пробам Руфье, Мартинэ, Штанги, Герча, ортостатической пробе. Психическая атмосфера внутри коллектива изучалась посредством социометрических измерений в группе занимающихся инвалидов с определением показателей, характеризующих личностное и групповое взаимодействие и сплоченность во время занятий [19].

По данным литературы, имеются исследования, демонстрирующие содержание и специфику подготовки слабослышащих футболистов [24]. В ходе педагогического эксперимента были продемонстрированы такие параметры, как скоростная и общая выносливость, скоростно-силовые возможности,

гибкость, отмечен высокий прирост уровня исследуемых физических качеств у слабослышащих подростков, что объясняется использованием футболистами в течение года в процессе общей и специальной физической подготовки специальных упражнений на развитие физических способностей с акцентом на гибкость, координацию и скорость, а также упражнений для повышения уровня технической и тактической подготовленности с акцентом на отстающие физические способности [25].

Учитывая вышесказанное, для правильного подхода к выбору методики физической адаптации необходимо рассмотреть возможные изменения сердечно-сосудистой системы людей с ограниченными возможностями по слуху. Понимание патологии сердечно-сосудистой системы на фоне поражения органов слуха необходимо для правильного подбора эффективной методики физической адаптации.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединенные в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Поражения внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и фенотипические изменения – основные проявления ДСТ. При дисплазии соединительной ткани часто встречаются изменения сердечно-сосудистой системы. Все наследственные или врожденные аномалии и болезни соединительной ткани принято разделять на дифференцированные с установленным типом наследования, четкой симптоматикой и недифференцированные, включающие в себя множество вариантов аномалий соединительной ткани без четкой симптоматики [23].

К недифференцированной дисплазии относят малые аномалии развития сердца, которые являются, как правило, индикатором нарушенного морфогенеза и повреждений эмбриональной дифференцировки. Малые аномалии развития – наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной нарушений функции [13]. Малые аномалии развития сердца обычно они не сопровождаются клиническими и гемодинамически значимыми нарушениями, но могут стать причиной развития патологии [3, 4, 10, 11].

Среди описанных в литературе висцеральных проявлений синдрома ДСТ со стороны ЛОР-органов отмечены: отосклероз, искривление носовой перегородки, сводчатое небо.

Одними из самых распространенных форм малых аномалий развития сердца среди лиц, занимающихся адаптивной физической культурой, оздоровительной физической культурой и профессиональным спортом, являются пролапсы митрального клапана, трикуспидального клапанов и эктопические хорды левого желудочка, которые диагностируются в большинстве случаев при помощи эхокардиографии. Пролапс митрального клапана диагностируется при систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции. По данным, опубликованным American College of Cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA), и результатам Фрамингемского исследования, распространенность пролапса митрального клапана в популяции составляет 2,5 % [26, 29]. Среди высококвалифицированных спортсменов частота встречаемости данной дисплазии составляет 24,4 % [2].

Согласно литературным сведениям, известно, что пролапс митрального клапана может протекать как бессимптомно, так и с жалобами на головокружение, обмороки, чувство дискомфорта в грудной клетке, иногда – колющие или давящие боли в области сердца, общую слабость, учащенное сердцебиение, одышку, чувство страха смерти [1]. Больные с пролапсами митрального и трикуспидального клапанов имеют повышенный риск серьезных осложнений: инфекционного эндокардита, тромбоэмболий, аритмий [14, 21, 27, 28]. Некоторыми авторами данная форма дисплазии вообще не рассматривается как патологическое состояние [26, 30]. В исследованиях Т.А. Боровиковой была доказана большая частота встречаемости сочетания различных нарушений ритма и проводимости у спортсменов с пролапсом митрального клапана, чем у спортсменов без данной дисплазии соединительной ткани. На основании этого был предложен индекс комплексной медицинской оценки для определения состояния спортсменов с пролапсом митрального клапана, включающий в себя такие показатели, как уровень ретикулоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, кортизола, кальция, магния, иммуноглобулинов G, T-лимфоцитов CD4+, ЭКГ-изменений, результатов тредмил-теста [2].

По данным литературы, с высокой частотой среди лиц с ограниченными слуховыми возможностями встречается синдром Джервелле-Ланге-Нильсона, характеризующийся врожденной двусторонней нейросенсорной глухотой, удлиненным интервалом QT, аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающийся в популяции с частотой около 1,6–6 : 1 000 000, а среди лиц с врожденной двусторонней глухотой – 3 : 1 000 [8]. Синдром Джервелле-Ланге-Нильсона сопровождается высоким риском кардиогенной внезапной сердечной смерти вследствие развития

полиморфной желудочковой тахикардии [8]. Известно, что заболевание обусловлено мутациями в генах KCNQ1 и KCNE2, кодирующих основную и добавочную субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов Kv7.1, приводящими к снижению силы тока IK5 [9]. Синдром Джервелле-Ланге-Нильсона опасен рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями [22].

С.Н. Чупрова в своих исследованиях показала выраженность и тяжесть клинических проявлений наследственного синдрома удлиненного интервала QT в зависимости от характера и количества мутаций в гене, а также определила модифицируемые и немодифицируемые факторы и маркеры риска синкопе и внезапной сердечной смерти у детей с различными молекулярно-генетическими вариантами синдрома удлиненного интервала QT [22].

Исследований, учитывающих взаимосвязь признаков дисплазии соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы с изменениями со стороны ЛОР-органов и других систем у людей с ограниченными слуховыми возможностями, занимающихся адаптивной физической культурой, ранее не проводилось. Также нет данных о проблемах физической адаптации людей с синдромом удлиненного интервала QT на фоне врожденной двусторонней нейросенсорной глухоты.

В литературе имеются единичные научные исследования по данной проблематике. В работе Н.В. Мещеряковой изучена возможная связь перцептивных нарушений слуховой функции с имеющимся синдромом дисплазии соединительной ткани у детей дошкольного возраста [13]. С высокой частотой у детей с сенсоневральной тугоухостью выявлялись фенотипические маркеры синдрома дисплазии соединительной ткани и малые висцеральные аномалии: повышенная эластичность кожи, микроаномалии развития ушных раковин, деформации позвоночника и повышенная мобильность суставов, плоскостопие и плосковальгусные стопы, килевидная деформация грудины, также с высокой частотой встречалось сочетание сенсоневральной тугоухости и не менее трех внешних и висцеральных маркеров дисплазии соединительной ткани. У детей с сенсоневральной тугоухостью и маркерами синдрома дисплазии соединительной ткани вдвое чаще по сравнению с пациентами без диспластических нарушений выявлялись последствия раннего органического поражения ЦНС с задержкой психо-речевого развития, с синдромами внутричерепной гипертензии и вегето-висцеральных нарушений, астеноневротическим и синдромом двигательных нарушений. Кроме того, у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани достоверно чаще выявлялись более глубокие степени потери слуха по сравнению с детьми без его признаков [13].

Остаются до конца неизученными особенности ремоделирования сердца у лиц разного пола с патологией сердечно-сосудистой системы на фоне слуховых расстройств.

Не ясен вопрос: какие именно приспособительные процессы происходят у лиц с ограниченными слуховыми возможностями при наличии признаков дисплазии соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы. Возможность успешного воздействия комплексной медико-социальной адаптации на состояние и резервные функции сердечно-сосудистой системы подтверждена единичными исследованиями. Вопрос о регрессе структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы на фоне недостаточности слуха остается открытым. Недостаточно ясна степень снижения показателей качества жизни при патологии сердечно-сосудистой системы на фоне поражения органов слуха.

Необходимо в полном объеме изучить качество жизни пациентов, имеющих патологию сердца на фоне слуховой недостаточности, оценить изменения физического, психологического и социального состояния в условиях проводимой физической адаптации.

Разработка новых подходов к адаптации инвалидов с поражением органов слуха, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить количество госпитализаций.

### **Список литературы**

1. Белозеров, Ю. М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю. М. Белозеров, И. М. Османов, Ш. М. Магомедова // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 3. – С. 63–67.
2. Боровикова, Т. А. Особенности основных показателей состояния организма спортсменов с пролапсом митрального клапана : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Боровикова. – М., 2014. – 20 с.
3. Гнусаев, С. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, А. Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 20–25
4. Гнусаев, С. Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей / С. Ф. Гнусаев // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 40–44.

5. Грец, Г. Н. Физическая реабилитация лиц с отклонениями в состоянии здоровья и инвалидов на основе применения средств физической культуры и специализированных тренажерных устройств : автореф. дис. ... д-ра пед. наук / Г. Н. Грец. – Смоленск, 2008. – 49 с.
6. Добровольская, Т. А. Как живет семья с нетрудоспособным? / Т. А. Добровольская, Н. Б. Шабалина // Социологические исследования. – 1994. – № 8–9. – С. 133–136.
7. Доронцев, А. В. Характеристика и структура заболеваемости различного контингента школьников Астраханской области / А. В. Доронцев, О. А. Козлятников // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. – 2014. – № 11 (117). – С. 46–49.
8. Заклязьминская, Е. В. Молекулярно-генетический анализ синдрома удлиненного интервала QT в выборке российских семей / Е. В. Заклязьминская, Т. С. Ковалевская, С. Н. Чупрова, С. И. Козлова, М. А. Школьникова, А. В. Полякова // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 25–31.
9. Заклязьминская, Е. В. Молекулярно-генетические аспекты синдрома удлиненного QT / Е. В. Заклязьминская, С. Н. Чупрова, С. И. Козлова, М. А. Школьникова // Материалы 2 российского съезда медицинских генетиков (г. Курск, 17 – 19 мая 2000 г.). – Курск : Изд-во Курский Государственный Медицинский Университет, 2000. – Т. 1. – С. 105.
10. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – СПб : «Ольга», 2007. – 80 с.
11. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. – СПб : Политекс–Норд–Вест, 2000. – 114 с.
12. Епифанов, В. А. Лечебная физическая культура / В. А. Епифанов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 560 с.
13. Мещерякова, Н. В. Клинико-функциональные особенности сенсоневральной тугоухости у детей дошкольного возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Мещерякова. – Ставрополь, 2010. – 16 с.
14. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани : терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
15. Пенкин, И. А. Оценка информативности и сравнительный анализ медицинских показателей, регистрируемых у паралимпийцев – в основных классификационных группах фехтовальщиков на колясках : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Пенкин. – М., 2014. – 22 с.
16. Рубцов, А. В. Социальная адаптация молодых инвалидов с поражением спинного мозга средствами адаптивной физической культуры : автореф. дис. ... канд. пед. наук / А. В. Рубцов. – М., 2015. – 24 с.
17. Сахарова, О. В. Концептуальные положения и технология проектирования спортивных макроциклов в игровых видах спорта (многотелный аспект) : автореф. дис. ... д-ра пед. наук / М. В. Сахарова. – М., 2005. – 20 с.
18. Стрелкова, Я. А. Влияние здорового образа жизни студентов факультета физической культуры Белгородского государственного университета на состояние здоровья и адаптацию к учебной деятельности / Я. А. Стрелкова, Л. И. Науменко, А. В. Посохов // Медико-биологические проблемы физической культуры и спорта в современных условиях : мат-лы Международной научно-практической конференции (г. Белгород, 17–19 ноября 2003 г.) / под ред. В. К. Климовой. – Белгород : Изд-во Белгородского государственного университета, 2003. – С. 129–132.
19. Стрелкова, Я. А. Методика физкультурно-оздоровительных занятий с инвалидами различных нозологических групп : автореф. дис. ... д-ра пед. наук / Я. А. Стрелкова. – Белгород, 2009. – 22 с.
20. Суринов, А. Е. Россия 2014 : статистический справочник / А. Е. Суриков, Э. Ф. Баранов, Н. С. Булгакова, М. И. Гельвановский, Л. М. Голхберг, М. А. Дианов, В. В. Елизаров, В. Б. Житков, В. Н. Забелин, Ю. Н. Иванов, А. Л. Кевеш, А. Е. Косарев, К. Э. Лайкам, И. Д. Масакова, В. Н. Нестеров, Г. К. Оксенойт, О. П. Рыбак, Б. Т. Рябушкин, А. А. Татаринов, А. В. Хорошилов. – М. : Статистика России, 2014. – 62 с.
21. Чичкова, А. А. Актуальные проблемы диагностики и лечения кардиологических больных в Астраханской области на современном этапе / М. А. Чичкова // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 3–14.
22. Чупрова, С. Н. Клинико-генетический полиморфизм синдрома удлиненного интервала QT у детей и дифференцированная тактика их лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Чупрова. – М., 2007. – 38 с.
23. Чурилина, А. В. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы) / А. В. Чурилина, О. Н. Москалюк, Л. Ф. Чалая, Е. Д. Якубенко, К. М. Эрлихман // Современная педиатрия. – 2009. – № 4 (23). – С. 44–48.
24. Янкевич, И. Е. Некоторые аспекты адаптивной физической культуры слабослышащих подростков // Психология и педагогика : методика и проблемы практического применения. – 2009. – № 6–2. – С. 226–230.
25. Янкевич, И. Е. Психологическая адаптация к спортивной деятельности слабослышащих футболистов / И. Е. Янкевич, Н. А. Зинчук, А. В. Доронцев // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 326–329.
26. Avierinos, J. F. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community / J. F. Avierinos, V. J. Gersh, L. J. Melton, K. R. Bailey, C. Shub, R. A. Nishimura, A. J. Tajik, M. Enriquez-Sarano // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 1355–1361.
27. Boudoulas, H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st century / H. Boudoulas // Hellenic J. Cardiol. – 2002. – № 43. – P. 183–188.

28. Boudoulas, H. Floppy mitral valve / mitral valve prolapse / mitral valve regurgitation : effects on the circulation / H. Boudoulas, C. F. Wooley // *J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 15–20.
29. Freed, L. A. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapsed / L. A. Freed, D. Levy, R. A. Levine, M. G. Larson, G. C. Evans, D. L. Fuller, B. Lehman, E. J. Benjamin // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1–7.
30. Nishimura, R. A. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients / R. A. Nishimura, M. D. McGoon, C. Shub, F. A. Jr. Miller, D. M. Ilstrup, A. J. Tajik // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313, № 21. – P. 1305–1309.

### References

1. Belozеров Yu. M., Osmanov I. M., Magomedova Sh. M. Diagnostika i klassifikatsiya prolapsa mitral'nogo klapana u detey i podrostkov [Diagnosis and Classification of Mitral Valve Prolapse in Children and Adolescents]. *Kardiologiya [Cardiology]*, 2011, vol. 51, no. 3, pp. 63–67.
2. Borovikova T. A. Osobennosti osnovnykh pokazateley sostoyaniya organizma sportsmenov s prolapsom mitral'nogo klapana. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of the main indicators of a condition of an organism of athletes with a prolapse of the mitral valve. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2014, 20 p.
3. Gnusaev S. F., Belozеров Yu. M., Vinogradov A. F. Klinicheskoe znachenie malykh anomalii serdtsa u detey [Clinical significance of minor cardiac abnormalities in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2006, vol. 51, no. 4, pp. 20–25.
4. Gnusaev S. F. Sindrom soedinitel'notkannoy displazii serdtsa u detey [The syndrome of heart connective tissue dysplasia in children]. *Lechashchiy vrach [Attending physician]*, 2010, no. 8, pp. 40–44.
5. Grets G. N. Fizicheskaya reabilitatsiya lits s otkloneniyami v sostoyanii zdorov'ya i invalidov na osnove primeneniya sredstv fizicheskoy kul'tury i spetsializirovannykh trenazhernykh ustroystv. Avtoreferat dissertatsii doktora pedagogicheskikh nauk [Physical rehabilitation of persons with deviations in health status and people with disabilities on the basis of application of the means of physical training and specialized training devices. Abstract of thesis of Candidate of pedagogical Sciences]. Smolensk, 2008, 49 p.
6. Dobrovol'skaya T. A., Shabalina N. B. Kak zhivetsya sem'e s netrudosposobnym? [How is life in the family with a disabled?]. *Sotsiologicheskie issledovaniya [Sociological studies]*, 1994, no. 8-9, pp. 133–136.
7. Dorontsev A. V., Kozlyatnikov O. A. Kharakteristika i struktura zabolevaemosti razlichnogo kontingenta shkol'nikov Astrakhanskoy oblasti [Characteristic and structure of the incidence of various contingents of the school students at the Astrakhan region]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta [Scientific notes of P.F. Lesgaft University]*, 2014, no. 11 (117), pp. 46–49.
8. Zaklyaz'minskaya E. V., Kovalevskaya T. S., Chuprova S. N., Kozlova S. I., Shkol'nikova M. A., Polyakova A. V. Molekulyarno-geneticheskiy analiz sindroma udlinennogo intervala QT v vyborke rossiyskikh semey [Molecular genetic analysis of long QT syndrome in the sample of Russian families]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 25–31.
9. Zaklyaz'minskaya E. V., Chuprova S. N., Kozlova S. I., Shkol'nikova M. A. Molekulyarno-geneticheskie aspekty sindroma udlinennogo QT [Molecular and genetic aspects of long QT syndrome]. *Materialy 2 rossiyskogo s'ezda meditsinskikh genetikov (Kursk, 17–19 maya 2000 g.) [Materials of the second Russian Congress of Medical Geneticists, May 17-19, 2000]*. Kursk, Published by Kursk State Medical University, 2000, vol. 1, p. 105.
10. Zemtsovskiy E. V. Displasticheskie sindromy i fenotipy. Displasticheskoe serdtse [Dysplastic syndromes and phenotypes. Dysplastic heart]. Saint Petersburg, Publishing house “Olga”, 2007, 80 p.
11. Zemtsovskiy E. V. Soedinitel'notkannyye displazii serdtsa [Connective heart dysplasia]. Saint Petersburg, Publishing house “Politeks–Nord–Vest”, 2000, 114 p.
12. Epifanov V. A. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura [Physical therapy]. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 560 p.
13. Meshcheryakova N. V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti sensornevrал'noy tugoukhosti u detey do-shkol'nogo vozrasta s sindromom displazii soedinitel'noy tkani. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and functional features of sensorineural hearing loss in preschool children with connective tissue dysplasia syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Stavropol', 2010, 16 p.
14. Nechaeva G. I., Viktorova I. A. Displaziya soedinitel'noy tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsientov [Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, management of patients], Omsk, Publishing house “BLANCOM”, 2007, 188 p.
15. Penkin I. A. Otsenka informativnosti i sravnitel'nyy analiz meditsinskikh pokazateley, registriruemyykh u paralimpiytsev – v osnovnykh klassifikatsionnykh gruppakh fekhtoval'shchikov na kolyaskakh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Evaluation of information content and comparative analysis of health indicators, recorded at Paralympic athletes in the major classification groups of fencers in wheelchairs. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2014, 22 p.
16. Rubtsov A. V. Sotsial'naya adaptatsiya molodykh invalidov s porazheniem spinnogo mozga sredstvami adaptivnoy fizicheskoy kul'tury. Avtoreferat dissertatsii kandidata pedagogicheskikh nauk. [Social adaptation of young disabled people with the spinal cord affection by the means of adaptive physical training. Abstract of thesis of Candidate of Pedagogical Sciences]. Moscow, 2015, 24 p.

17. Sakharova O. V. Kontseptual'nye polozheniya i tekhnologiya proektirovaniya sportivnykh makrotsiklov v igrovyykh vidakh sporta (mnogoletniy aspekt). Avtoreferat dissertatsii doktora pedagogicheskikh nauk [Conceptual positions and technology of designing sports macrocycles in team sports (long-term aspect). Abstract of thesis of Doctor of Pedagogical Sciences], Moscow, 2005, 20 p.
18. Strelkova Ya. A., Naumenko L. I., Posokhov A. V. Vliyaniye zdorovogo obraza zhizni studentov fakul'teta fizicheskoy kul'tury Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta na sostoyaniye zdorov'ya i adaptatsiyu k uchebnoy deyatel'nosti [The impact of a healthy lifestyle of students of Physical Education faculty of Belgorod State University on their health status and adaptation to educational activity]. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii « Mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta v sovremennykh usloviyakh » [Materials of the International Scientific and Practical Conference “Medical and Biological Problems of Physical Culture and Sport in modern conditions”]. Belgorod, Published by Belgorod State University, 2003, pp. 129–132.
19. Strelkova Ya. A. Metodika fizkul'turno-ozdorovitel'nykh zanyatiy s invalidami razlichnykh nozologicheskikh grupp. Avtoreferat dissertatsii doktora pedagogicheskikh nauk [Methods of health and fitness activities with disabled people of various nosological groups. Abstract of thesis of Doctor of Pedagogical Sciences]. Belgorod, 2009, 22 p.
20. Surikov A. E., Baranov E. F., Bulgakova N. S., Gel'vanovskiy M. I., Golkhberg L. M., Dianov M. A., Elizarov V. V., Zhitkov V. B., Zabelin V. N., Ivanov Yu. N., Kevesh A. L., Kosarev A. E., Laykam K. E., Masakova I. D., Nesterov V. N., Oksenoyt G. K., Rybak O. P., Ryabushkin B. T., Tatarinov A. A., Khoroshilov A. V. Rossiya 2014 : statisticheskiy spravochnik [Russia'2014: Statistical handbook]. Moscow, Statistika Rossii [Russian Statistics], 2014, 62 p.
21. Chichkova M. A. Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya kardiologicheskikh bol'nykh v Astrakhanskoj oblasti na sovremennom etape [Topical problems of diagnosis and treatment of cardiological patients in the Astrakhan region at the present stage]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 2, pp. 3–14.
22. Chuprova S. N. Kliniko-geneticheskiy polimorfizm sindroma udlinennogo intervala QT u detey i differentsirovannaya taktika ikh lecheniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and genetic polymorphism of long QT syndrome in children and differentiated tactics of their treatment. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2007, 38 p.
23. Churilina A. V., Moskalyuk O. N., Chalaya L. F., Yakubenko E. D., Erlikhman K. M. Rol' magniya v formirovaniy displazii soedinitel'noy tkani (Obzor literatury) [The role of magnesium in forming of connective tissue dysplasia (review of literature)]. Sovremennaya pediatriya [Contemporary Pediatrics], 2009, no. 4 (26), pp. 44–48.
24. Yankevich I. E. Nekotorye aspekty adaptivnoy fizicheskoy kul'tury slaboslyshashchikh podrostkov [Some aspects of adaptive physical training for hearing impaired adolescents]. Psikhologiya i pedagogika: metodika i problemy prakticheskogo primeneniya [Psychology and Pedagogy: methodology and problems of practical application], 2009, no. 6-2, pp. 226–230.
25. Yankevich I. E., Zinchuk N. A., Dorontsev A. V. Psikhofiziologicheskaya adaptatsiya k sportivnoy deyatel'nosti slaboslyshashchikh futbolistov [Psychophysiological adaptation of hearing impaired football players to sport activity]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 1, pp. 326–329.
26. Avierinos J. F., Gersh B. J., Melton L. J., Bailey K. R., Shub C., Nishimura R. A., Tajik A. J., Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2002, no. 106, pp. 1355–1361.
27. Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st century. *Hellenic J. Cardiol*, 2002, no. 43, pp. 183–188.
28. Boudoulas H., Wooley C. F. Floppy mitral valve / mitral valve prolapse / mitral valve regurgitation: effects on the circulation. *J. Cardiol.*, 2001, vol. 37, pp. 15–20.
29. Freed L. A., Levy D., Levine R. A., Larson M. G., Evans G. C., Fuller D. L., Lehman B., Benjamin E. J. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med.*, 1999, vol. 341, pp. 1–7.
30. Nishimura R. A., McGoon M. D., Shub C., Miller F. A. Jr., Ilstrup D. M., Tajik A. J. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N. Engl. J. Med.*, 1985, vol. 313, no. 21, pp. 1305–1309.

**ВЛИЯНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ НА ЛАТЕНТНЫЕ ПЕРЕМЕННЫЕ ДИНАМИКИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ АНОКСИИ**

**Байбурина Гульнар Анузовна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: 8-919-148-1326, e-mail: gulnar.2014@mail.ru.

**Нургалева Елена Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: 8-989-950-17-65, e-mail: nurgaleeva@bk.ru.

**Башкатов Сергей Александрович**, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Россия, Республика Башкортостан, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32, тел.: 8 (347) 229-96-71, e-mail: s\_bashkatov@list.ru.

Остановку кровообращения длительностью 5 минут моделировали под общим эфирным наркозом на беспородных белых крысах-самцах, разделенных на 3 группы по степени устойчивости к гипоксии. Период наблюдения составлял 35 дней. В гомогенатах тканей сердца определяли содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, глутатиона восстановленного, активность супероксиддисмутазы, каталазы, в эритроцитах определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы, в плазме – активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, общую антиоксидантную активность, содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики, отношения между переменными оценивали с помощью методов многомерной статистики с применением кластерного и факторного анализов. В физиологическом механизме устойчивости к выраженной гипоксии, требующей реанимационных мероприятий, существенную роль играет активность супероксиддисмутазы эритроцитов и ткани сердца. Кластерный анализ является перспективным статистическим методом для физиологии экстремальных состояний, решающим задачи группировки показателей, что позволяет выявлять латентные переменные более общего характера и тем самым глубже изучить патофизиологические механизмы критических для организма процессов.

**Ключевые слова:** устойчивость к гипоксии, свободнорадикальное окисление, кластерный анализ.

**INFLUENCE OF ANOXIA TOLERANCE ON LATENT VARIABLES OF FREE-RADICAL OXIDATION DYNAMICS AFTER UNDERGOING ANOXIA**

**Bayburina Gul'nar A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia, tel: 8-919-148-13-26, e-mail: gulnar.2014@mail.ru.

**Nurgaleeva Elena A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia, tel: 8-989-950-17-65, e-mail: nurgaleeva@bk.ru.

**Bashkatov Sergey A.**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Bashkir State University, 32 Z. Validi St., Ufa, 450076, Russia, tel: 8 (347) 229-96-71, e-mail: s\_bashkatov@list.ru.

A 5-minute-duration circulatory arrest was simulated under the general ether anesthesia on male albino random bred rats separated after the test into 3 groups according to their anoxia tolerance. The observation period lasted 35 days. In homogenates of heart tissues we specified the content of the products which are reactive with thiobarbituric acid, glutathione restored, the activity of superoxide dismutase, catalase; catalase and superoxide dismutase activity was specified in erythrocytes; glutathione peroxidase and glutathione transferase activity, total antioxidant activity, content of products reactive with thiobarbituric acid were specified in the plasma. Statistical data processing was carried out by the methods of parametric and non-parametric statistics; the relationship between variables was assessed using multivariate statistical methods with the use of cluster and factor analysis. The activity of superoxide dismutase of erythrocytes and cardiac tissue plays an essential role in the physiological mechanism of resistance to severe hypoxia, requiring resuscitation. Cluster analysis is a promising statistical method for the physiology of extreme conditions, which can solve tasks of grouping indicators that allows detecting latent variables of a more general nature, and thus to further

explore pathophysiological mechanisms of processes critical for the body.

**Key words:** *anoxia tolerance, free radical oxidation, cluster analysis.*

**Введение.** Независимо от причины, вызвавшей экстремальное гипоксическое состояние, в организме нарушаются функции всех органов и тканей, скорость развития подобных нарушений зависит от степени чувствительности к гипоксии. Органы с высокой интенсивностью метаболических процессов и, следовательно, с высокой потребностью в кислороде по чувствительности к гипоксии ранжируются следующим образом: головной мозг – миокард – печень [21]. Уже через несколько секунд после гипоксического воздействия начинают страдать функции головного мозга [8], а при продолжительности ишемии мозга более 2 мин гибнут нейроны [16]. В кардиомиоцитах при снижении напряжения кислорода в артериальной крови до 2–6 мм рт. ст. снижается электронтранспортная функция дыхательной цепи митохондрий [8], ишемия продолжительностью 10 мин и более вызывает необратимые повреждения ткани сердца [16]. Различная чувствительность к гипоксии проявляется и на организменном уровне: широко известно, что в пределах одного вида существуют животные с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии [2, 13]. Мобилизация защитно-компенсаторных механизмов, формирующихся на разных уровнях организации и позволяющих минимизировать последствия нарушения кислородного гомеостаза, значительно эффективнее осуществляется у животных с генетически детерминированной высокой устойчивостью к недостатку кислорода [14, 15].

Экстремальная гипоксия, нарушая энергетический обмен клеток, сама по себе может явиться непосредственной причиной летального исхода, однако едва ли не большую опасность представляет реперфузионный синдром, патогенетической основой которого является феномен «кислородного парадокса» [4, 23]. Реперфузия превосходит ишемию по степени повреждающего действия в 3–4 раза, усугубляя дистрофические и некробиотические изменения в тканях, вызывая активацию свободно-радикального окисления и развитие тяжелого оксидативного стресса [5]. Гипоксическое и реперфузионное повреждение миокарда, экстракардиальные факторы, включающие в себя дефицит объема циркулирующей крови, ухудшение агрегатного состояния крови с нарушением ее реологических свойств, расстройства микроциркуляции, эндотоксемия продуктами патологического метаболизма вызывают формирование недостаточности кровообращения, которая вносит свой вклад в течение восстановительного периода после аноксии. Несмотря на большой массив исследований, касающихся различных аспектов реактивности животных с разной индивидуальной устойчивостью к гипоксии, нет единого мнения в оценке механизмов функционально-метаболических особенностей развития последствий дефицита кислорода, проявляющихся как в остром, так и в отдаленном периодах.

**Цель:** выявить факторы (латентные переменные), имеющие системное влияние на процессы восстановления жизнедеятельности в течение 35 суток после остановки кровообращения, на основе факторного анализа корреляций показателей свободно-радикального окисления в сердце и плазме крови крыс с различной устойчивостью к гипоксии.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на 320 половозрелых самцах неинбредных белых крыс массой 150–180 г. Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определенным в Приказе Минздрава России №708н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики», при проведении исследований неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). Проведение исследования было одобрено экспертным советом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По результатам тестирования на чувствительность к гипоксии [1] все животные были разделены на 3 группы – неустойчивые (НУ), среднеустойчивые (СУ) и высокоустойчивые (ВУ). Группы включали в себя по 70 опытных и 10 контрольных крыс. Через неделю после тестирования под общим эфирным наркозом моделировали аноксию интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца по методу В.Г. Корпачева (1982) [11]. Через 5 мин с момента последнего вдоха начинали комплекс реанимационных мероприятий, включавший в себя наружный массаж сердца и искусственную вентиляцию легких с помощью аппарата, создающего активный вдох и пассивный выдох, до появления самостоятельного дыхания. Контрольная группа крыс после тестирования на устойчивость к гипоксии подвергалась эфирному наркозу без моделирования аноксии. Во временные отрезки на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 35 сутки после экстремального воздействия и реанимации проводили забой животных.

Определение в гомогенатах сердца и эритроцитах супероксиддисмутазы (СОД) осуществляли с использованием реагентов «RANSOD» («Randox Laboratories», Великобритания). Активность каталазы определяли с помощью методики М.А. Королюка (1988) [10], содержание восстановленного глутатиона в гомогенатах сердца – по методике Patterson и соавторов в модификации Ф.Е. Путилиной [17], продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-рп), с помощью набора реактивов «ТБК-АГАТ» («ООО Агат-Мед», Россия). Определение в сыворотке крови  $\alpha$ -глутатион-S-трансфераз (ГТ) проводилось с использованием стандартных диагностических наборов Biotrin High Sensitivity Alpha GST EIA («Biotrin», США), общей антиоксидантной активности (ОАА) и глутатионпероксидазы (ГП) – с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Randox Laboratories» (Великобритания). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Рассчитывали показатели описательной статистики (средние значения и стандартные отклонения), средние значения сравнивали с применением t-критерия Стьюдента, одновременно сопоставляли независимые группы, используя U-критерий Манна-Уитни. Критической величиной уровня значимости считали 0,05. Отношения между переменными оценивали с помощью методов многомерной статистики с применением кластерного и факторного анализов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для достижения поставленной цели был применен кластерный анализ, позволяющий решать задачи группировки признаков на основе их корреляции в варианте «Метода одиночной связи» (Single Linkage) [18, 20].

Проведенный кластерный анализ позволил выделить 7 из 11 изученных показателей, входящих в дендрограммы и поддающихся интерпретации. На рисунке 1 приведена дендрограмма показателей высокоустойчивых к гипоксии животных, в которую вошли длительность эксперимента, активность антиоксидантных ферментов и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Из графической структуры кластерного дерева следует, что изученные параметры разделились на два кластера. В первый кластер вошли сутки эксперимента и активность СОД в сердце и эритроцитах. При этом объект «сутки» присоединился к миникластеру «СОД эритроцитов, СОД в ткани сердца» на расстоянии (linkage distance) 60 единиц. Во второй кластер объединились продукты ПОЛ в сердце и плазме и общая антиоксидантная активность крови. Наиболее близкими друг к другу оказались объекты «ТБК-рп плазмы» и «ОАА крови»: расстояние между ними составило 8 единиц.

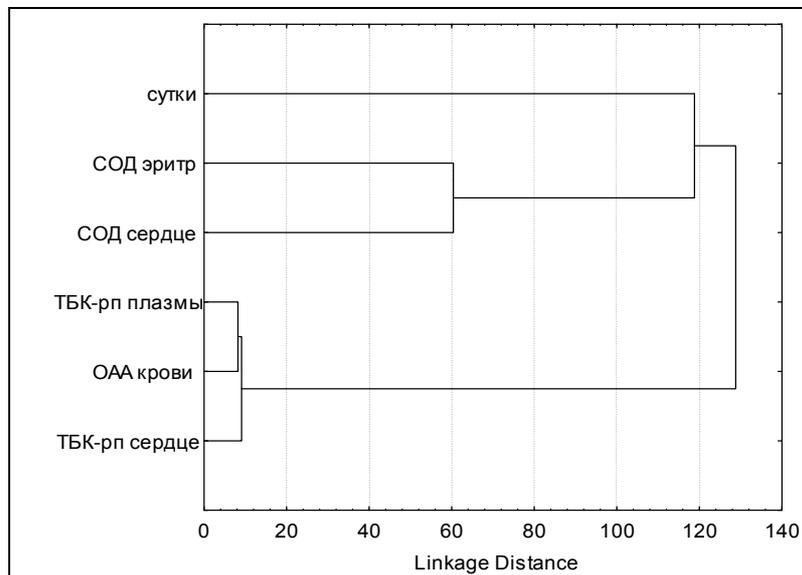


Рис. 1. Дендрограмма показателей высокоустойчивых к гипоксии крыс

Таким образом, у высокоустойчивых к гипоксии животных обнаружили две латентные переменные, которые можно интерпретировать следующим образом. Первая переменная (кластер) представляет собой динамику активности антиоксидантных ферментов, нейтрализующих первичные продукты ПОЛ, а вторая – уровень вторичных продуктов ПОЛ – ТБК-рп. В связи с тем, что связь признаков с показателем «сутки эксперимента» характерна только для первого кластера, временную динамику изменений показателей, вошедших во второй, в ходе эксперимента не рассматривали.

На рисунках 2 и 3 представлена динамика активности ферментов, вошедших в первый кластер

ВУ особей: СОД в эритроцитах и в сердце. Фоновая активность исследованных антиоксидантных ферментов имела значимые различия только в эритроцитах: активность СОД в группах СУ и НУ была ниже, чем у ВУ ( $p = 0,003$  и  $p = 0,0002$ , соответственно). У высокоустойчивых к гипоксии животных значительное снижение активности СОД (на 40 %) отмечается только на 7 сутки эксперимента ( $p = 0,0002$ ). Представляется важным, что на тот же временной отрезок активность этого фермента в сердце повышена на 40 % ( $p = 0,0002$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у высокоустойчивых к гипоксии животных эта устойчивость обусловлена возможностью существенного роста активности СОД в сердце.

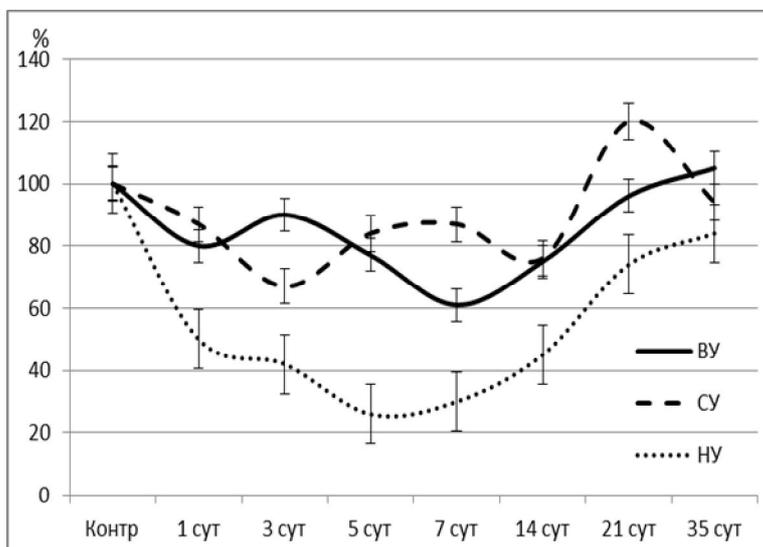


Рис. 2. Динамика активности СОД в эритроцитах крови крыс

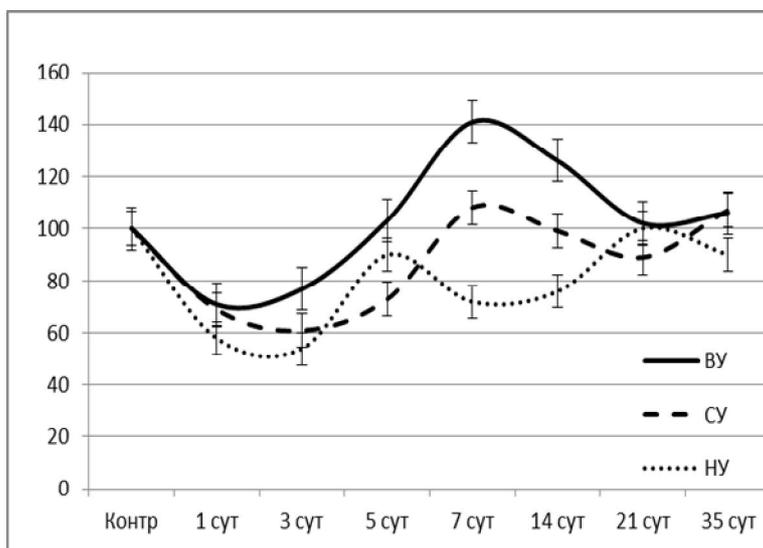
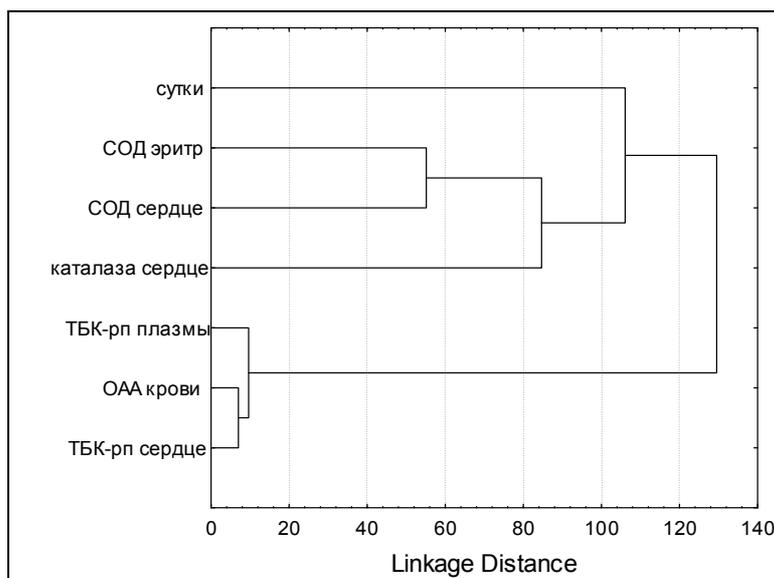


Рис. 3. Динамика активности СОД в ткани сердца крыс

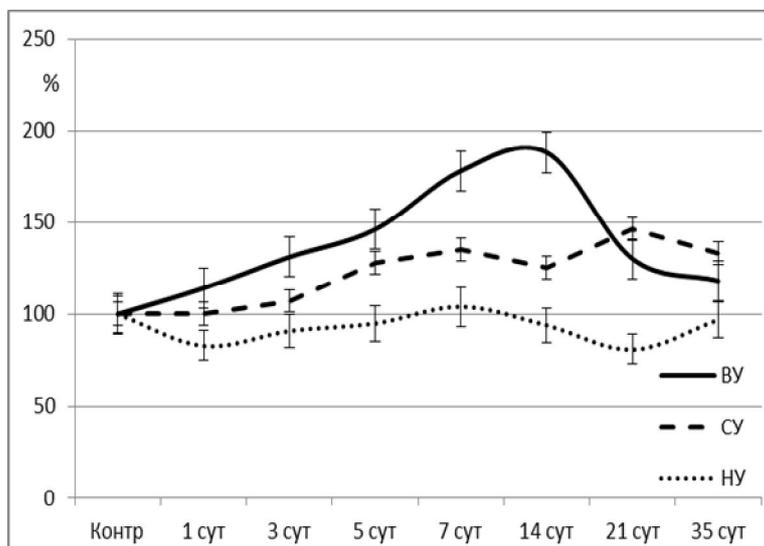
Графическая структура дендрограммы показателей среднеустойчивых к гипоксии крыс (рис. 4) оказалась очень схожа с кластерным деревом ВУ (рис. 1): в нее также вошли длительность эксперимента, активность антиоксидантных ферментов и продукты ПОЛ, а изученные показатели сгруппировались в два кластера. Первый кластер объединил сутки эксперимента, активность СОД в сердце и эритроцитах и каталазы в сердце. Linkage distance между миникластером «СОД в эритроцитах, СОД в ткани сердца, каталаза в ткани сердца» и объектом «сутки» составила 80 единиц. Во второй кластер вошли ТБК-рп в сердце и плазме и общая антиоксидантная активность крови. «Ближайшими соседями» с Linkage distance 8 единиц оказались продукты ПОЛ в сердце и ОАА крови. Первый кластер можно интерпретировать как динамику активности антиоксидантных ферментов,

нейтрализующих как первичные, так и вторичные продукты ПОЛ, а второй кластер характеризует уровень вторичных продуктов ПОЛ – ТБК-рп.



**Рис. 4.** Дендрограмма показателей среднеустойчивых к гипоксии крыс

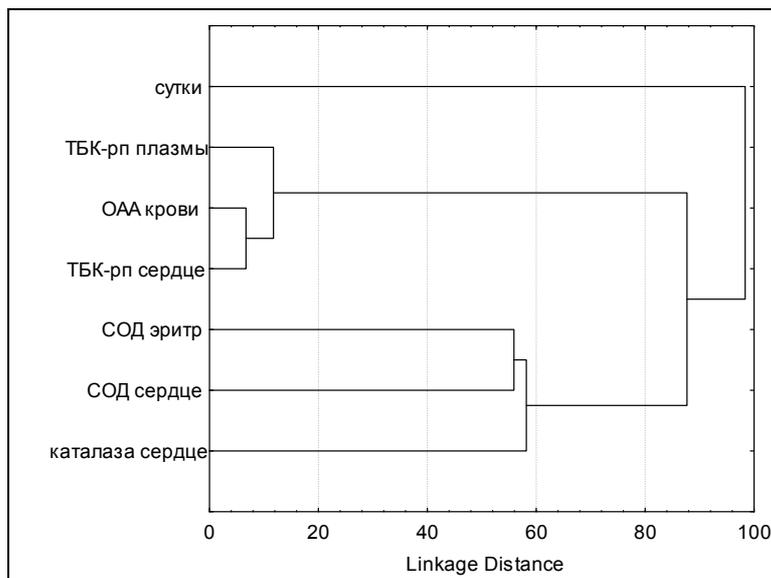
Динамика активности энзимов, вошедших в первый кластер СУ животных, показана на рисунках 2, 3 и 5. У среднеустойчивых к гипоксии животных активность СОД в эритроцитах практически не снижена (за исключением 3 суток эксперимента). Однако в сердце наблюдается отчетливое уменьшение активности этого фермента на 3 сутки опыта ( $p = 0,001$ ), значительно большее (в 1,25 раза), чем у высокоустойчивых к гипоксии животных. Отметим, что у СУ животных, в отличие от ВУ, падение активности СОД в эритроцитах на 3 сутки опыта не сопровождается ростом активности СОД в сердце. Активность каталазы у СУ животных вплоть до 21 суток эксперимента ниже, чем у высокоустойчивых к гипоксии крыс.



**Рис. 5.** Динамика активности каталазы в ткани сердца крыс

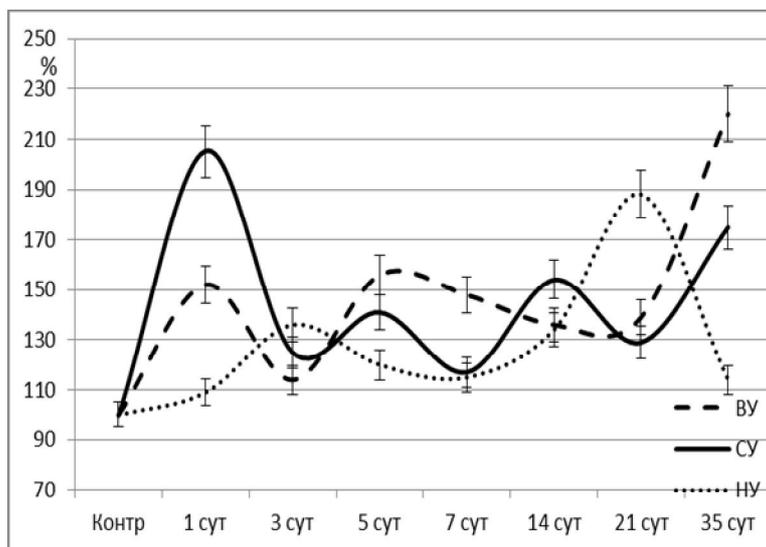
На рисунке 6 приведена дендрограмма показателей низкоустойчивых к гипоксии животных, в которую вошли длительность эксперимента, активность антиоксидантных ферментов и продукты ПОЛ. Изученные признаки сгруппировались в два кластера. В первый кластер вошли сутки эксперимента, ОАА и ТБК-рп в сердце и плазме крови. При этом объект «сутки» присоединяется к группе признаков «продукты ПОЛ в сердце и крови, ОАА» с интервалом 10 единиц. Во второй кластер

вошли продукты активность СОД в сердце и крови и каталазы в сердце: Linkage distance составила 59 единиц. Первый кластер представляет собой динамику накопления продуктов ПОЛ, а второй – активность антиоксидантных ферментов.



**Рис. 6.** Дендрограмма показателей низкоустойчивых к гипоксии крыс

Динамика накопления вторичных продуктов ПОЛ у низкоустойчивых к гипоксии особей имела следующие особенности. В ткани сердца содержание ТБК-рп оставалось практически на уровне контроля на всем протяжении эксперимента. Исключение составили 21 сутки наблюдения (рис. 7), когда показатель вырос до 188 % ( $p = 0,003$ ). Интересно, что в этот же отрезок времени активность СОД в сердце восстанавливалась до контрольных цифр после периода устойчивого снижения на 7 (на 28 %,  $p = 0,003$ ) и 14 (на 24 %,  $p = 0,007$ ) суток. В плазме крови НУ крыс наблюдалось отчетливое повышение накопления продуктов ПОЛ, начиная с 3 суток эксперимента, однако гораздо менее интенсивное, чем у ВУ и СУ особей (рис. 8).



**Рис. 7.** Динамика накопления ТБК-рп в ткани сердца крыс

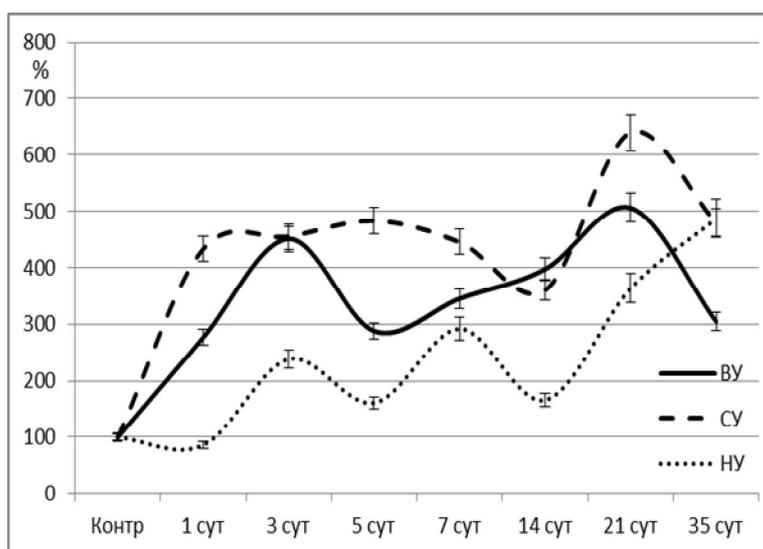


Рис. 8. Динамика накопления ТБК-рп в плазме крови крыс

Согласно результатам множества исследований, устойчивость к гипоксии имеет выраженную тканеспецифичность, и наряду с прочими факторами зависит от соотношения про- и антиоксидантных систем в клетках [9]. Проблема тканеспецифичности ответа на гипоксию весьма важна, поскольку одинаковый по своим параметрам патогенный фактор может вызвать в различных органах реакцию от защитной до повреждающей, что необходимо учитывать в целях повышения эффективности терапии [7, 12]. Другой важный момент связан с тем, что процесс восстановления функций после воздействия экстремальной гипоксии протекает нелинейно, с определенными критическими периодами [19] и возникновением отсроченных нарушений [26], что вызывает необходимость исследования метаболических процессов, обеспечивающих реализацию этого процесса, на разных сроках после реанимации.

В этой связи заметны принципиальные различия дендрограмм показателей низкоустойчивых к гипоксии животных, с одной стороны, и высоко- и среднеустойчивых, с другой. Из данных, приведенных на рисунках 1 и 4, можно заключить, что устойчивость ВУ и СУ особей к гипоксии во многом определяется активностью антиоксидантных ферментов в сердце и плазме крови (особенно СОД), которая коррелирует с объектом «сутки», то есть эти показатели подчиняются временной динамике, чего не наблюдается у НУ. По результатам кластерного анализа у НУ животных с показателем «сутки эксперимента» группируются показатели ПОЛ в сердце и плазме крови (рис. 6), а динамика накопления ТБК-рп в исследованных тканях свидетельствует об относительно невысокой активности процессов ПОЛ в этой группе животных (рис. 7, 8).

Одним из условий, необходимых для протекания свободнорадикальных реакций, является наличие в среде молекулярного кислорода [25], поэтому при ишемии активность процессов ПОЛ сравнительно невелика [3]. В то же время даже при полной ишемии, по данным М.В. Биленко [3], в тканях достаточно долго сохраняется остаточный уровень кислорода в пределах 2–5 мм рт. ст., при этом скорость свободнорадикальной реакции (по интенсивности хемиллюминесценции) не зависит от концентрации  $O_2$  и практически не меняется вплоть до полного исчезновения его из системы.

В представленном эксперименте в группе нетолерантных к гипоксии крыс, перенесших остановку системного кровообращения, для восстановления сердечной деятельности, дыхания, роговичного рефлекса требовалось больше времени, летальность в раннем и позднем восстановительном периодах была выше, чем в оппозитных группах. Все вышесказанное предопределяет возникновение тяжелейших расстройств гемодинамики и микроциркуляции в восстановительном периоде. В этих условиях у НУ крыс подавляется активность ферментов антиоксидантной защиты значительно сильнее, чем у ВУ и СУ. В то же время критически низкие уровни кислорода в тканях лимитируют интенсивность процессов свободнорадикального окисления, что позволяет НУ животным пережить воздействие экстремальной гипоксии.

Вызывает интерес тот факт, что 3 из 4 признаков (восстановленный глутатион, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза), не поддающихся интерпретации и исключенных из кластерного анализа, относятся к компонентам системы глутатиона. По этой причине эти показатели

можно объединить в один самостоятельный кластер. Резерв глутатиона в клетке играет существенную роль в обеспечении антиоксидантной защиты. Взаимодействуя с различными субстанциями, ферментативными и неферментативными путями, он защищает внутриклеточные компартменты от действия активных форм кислорода, повышает общую резистентность клеток, участвует в метаболизме чужеродных соединений, восстанавливает и изомеризует дисульфидные связи, изменяет активность ферментов и других белков и т.д. [22, 24]. Глутатион-S-трансфераза значительно ускоряет течение всех процессов с участием глутатиона и повышает их эффективность. Система глутатион-трансфераз в силу широкой субстратной специфичности и высокой активности наиболее универсальна и значима в организме при связывании активных метаболитов. Здесь уместно упомянуть глутатионпероксидазу, катализирующую восстановление пероксида водорода до воды и выступающую существенной составляющей антиоксидантного потенциала крови [6].

Вместе с тем эти свойства системы глутатиона делают ее мишенью свободнорадикальных процессов в организме, что и наблюдается в моделируемых критических состояниях: резерв восстановленного глутатиона быстро истощается, в условиях эндотоксемии и тяжелого окислительного стресса подавляются активность глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы, участвующих в процессах детоксикации. глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы – важнейшего фермента детоксикации.

**Заключение.** Одним из проявлений генофенотипически детерминированной реакции организма на экстремальную гипоксию, требующую реанимационных мероприятий, является тканеспецифичность ответа про- и антиоксидантных систем организма, в которой существенную роль играет активность супероксиддисмутазы эритроцитов и ткани сердца. Кластерный анализ является перспективным статистическим методом для физиологии экстремальных состояний, решающим задачи группировки показателей, что позволяет выявлять латентные переменные более общего характера и тем самым глубже изучить патофизиологические механизмы критических для организма процессов.

#### Список литературы

1. Байбурина, Г. А. Пат. 2563059 Рос. Федерация, МПК G09B 23/28 Способ определения степени устойчивости к гипобарической гипоксии мелких лабораторных животных / Г. А. Байбурина, Е. А. Нургалева, Д. З. Шибкова; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО БГМУ. – № 20141377/14; заявл. 17.09.2014; опубл. 20.09.2015. Бюл. № 26.
2. Березовский, В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В. А. Березовский. – Киев: Наукова думка, 1978. – 215 с.
3. Биленко, М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М. В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
4. Гребенчиков, О. А. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии / О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев, Е. Ю. Плотников, Д. Н. Силачев, И. Б. Певзнер, Л. Д. Зорова, Д. Б. Зоров // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 59–67.
5. Гринев, М. В. Ишемия-реперфузия – универсальный механизм патогенеза критических состояний в неотложной хирургии / М. В. Гринев, Б. Б. Бромберг // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 4. – С. 94–100.
6. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Герияртрические аспекты / под ред. Л. П. Хорошиной. – М.: Концепт Дизайн, 2014 – 346 с.
7. Жукова, Г. А. Тканеспецифичность ответа системы про- и антиоксидантов после реанимации / А. Г. Жукова, Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Заржецкий, А. В. Волков, В. В. Мороз // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 46–53.
8. Зарубина, И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции / И. В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31–48.
9. Зарубина, И. В. Молекулярные механизмы устойчивости к гипоксии / И. В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 49–51.
10. Королук, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
11. Корпачев, В. Г. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс / В. Г. Корпачев, С. П. Лысенков, Л. З. Телль // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – № 3. – С. 78–80.
12. Лукьянова, Л. Д. Влияние гипоксического прекодиционирования на свободнорадикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 263–268.

13. Лукьянова, Л. Д. Дизрегуляция аэробного энергетического обмена – типовой патологический процесс / Л. Д. Лукьянова // *Дизрегуляторная патология* / под ред. Г. Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – С. 188–215.
14. Лукьянова, Л. Д. Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии / Л. Д. Лукьянова // *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*. – М.; Воронеж : Истоки, 2004. – С. 156–169.
15. Макаренко, А. Н. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях / А. Н. Макаренко, Ю. К. Карандеева // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 27–32.
16. Маслов, Л. Н. Гипоксическое прекодиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Т. В. Емельянова, Д. А. Прут, Ф. Колар, А. Г. Портниченко, Ю. К. Подоксенов, И. Г. Халиулин, Х. Ванг, Ж. М. Пей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 27–36.
17. Методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
18. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных / А. Д. Наследов. – СПб.: Речь, 2004. – 392 с.
19. Неговский, В. А. Постреанимационная болезнь / В. А. Неговский, А. М. Гурвич, Е. С. Золотокрылина. – М. : Медицина, 1987. – 479 с.
20. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
21. Хачатурьян, М. Л. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов сердца, печени и мозга крыс с различной устойчивостью к гипоксии / М. Л. Хачатурьян, В. М. Гукасов, П. Г. Комаров, Л. Б. Пирогова, М. В. Биленко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1996. – Т. 121, № 2. – С. 138–143.
22. Ballatori, N. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases / N. Ballatori, S. M. Krance, S. Notenboom, S. Shi, K. Tieu, C. L. Hammond // *Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191–214. doi: 10.1515/BC.2009.033.
23. Li, W. J. Ganoderma atrum polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced stress by mitochondrial pathway / W. J. Li, S. P. Nie, Y. M. Chen, Y. Xie, M. He, Q. Yu, Y. Yan // *J. Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 110, № 1. – P. 191–200. doi: 10.1002/jcb.22526.
24. Limron-Pacheco, J. H. The glutathione system and its regulation by neurohormone melatonin in the central nervous system / J. H. Limron-Pacheco, M. E. Gonsebatt // *Centr. Nerv. System Agents Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 287–297.
25. Rajasekaran, N. S. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice / N. S. Rajasekaran, P. Connell, E. S. Christians, L. J. Yan, R. P. Taylor, A. Orosz, X. Q. Zhang, T. J. Stevenson, R. M. Peshock, J. A. Leopold, W. H. Barry, J. Loscalzo, S. J. Odelberg, I. J. Benjamin // *Cell.* – 2007. – Vol. 130. – P. 427–439.
26. Schneider, A. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest / A. Schneider, B. W. Bottiger, E. Popp // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. – P. 971–979. doi: 10.1213/ane.0b013e318193ca99.

### References

1. Bayburina G. A., Nurgaleeva E. A., Shibkova D. Z. Sposob opredeleniya stepeni ustoychivosti k gipobaricheskoy gipoksii melkikh laboratornykh zhivotnykh [Method of determination of degree of resistance to the hypobaric hypoxia of small laboratory animals]. Patent RF, no. 2563059, 2015.
2. Berezovskiy V. A. Gipoksiya i individual'nye osobennosti reaktivnosti [Hypoxia and individual features of reactivity]. Kiev, Naukova dumka, 1978, 215 p.
3. Bilenko M. V. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov (molekulyarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya) [Ischemic and reperfusion damages of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment)]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1989, 368 p.
4. Grebenchikov O. A., Likhvantsev V. V., Plotnikov E. Yu., Silachev D. N., Pevzner I. B., Zorova L. D., Zorov D. B. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya i adresnaya terapiya sindroma ishemii-reperfuzii [Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Intensive care]*, 2014, no. 3, pp. 59–67.
5. Grinev M. V., Bromberg B. B. Ishemiya-reperfuziya – universal'nyy mekhanizm patogenezakh kriticheskikh sostoyaniy v neotlozhnoy khirurgii [Ischemia-perfusion - a universal mechanism of pathogenesis of critical states in emergency surgery]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Annals of Surgery named after I.I. Grekov]*, 2012, vol. 171, no. 4, pp. 94–100.
6. Zhirovye pererazhdenie pecheni i ishemicheskaya bolezn' serdtsa. Geriatricheskie aspekty [Fatty degeneration of the liver and ischemic heart disease. Geriatric aspects]. Ed. L. P. Khoroshinina. Moscow, Concept Design, 2014, 346 p.

7. Zhukova A. G., Sazontova T. G., Zarzhetskiy Yu. V., Volkov A. V., Moroz V. V. Tkanespetsifichnost' otveta sistemyi pro- i antioksidantov posle reanimatsii [Tissue Specificity of a Response of the Pro- and Antioxidative System After Resuscitation]. *Obshchaya reanimatologiya* [General Reanimatology], 2005, vol. I, no. 3, pp. 46–53.
8. Zarubina I. V. Sovremennye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoy korrektsii [Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological corection]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Surveys in clinical pharmacology and drug therapy], 2011, vol. 9, no. 3, pp. 31–48.
9. Zarubina I. V. Molekulyarnye mekhanizmy ustoychivosti k gipoksii [Molecular mechanisms of anoxia tolerance]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Surveys in clinical pharmacology and drug therapy], 2005, vol. 4, no. 1, pp. 49–51.
10. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoe delo* [Laboratory science], 1988, no. 1-S, pp. 16–18.
11. Korpachev V. G., Lysenkov S. P., Tell' L. Z. Modelirovanie klinicheskoy smerti i postreanimatsionnoy bolezni u kryss [Simulating clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy], 1982, no. 3, pp. 78–80.
12. Luk'yanova L. D., Kirova Yu. I. Vliyanie gipoksicheskogo prekontsionirovaniya na svobodnoradikal'nye protsessy v tkanyakh kryss s razlichnoy tolerantnost'yu k gipoksii [Effect of hypoxic preconditioning on free radical processes in tissues of rats with different anoxia tolerance]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2011, vol. 151, no. 3, pp. 263–268.
13. Luk'yanova L. D. Dizregulyatsiya aerobnogo energeticheskogo obmena – tipovoy patologicheskoy protsess [Dysregulation of aerobic power exchange is a model pathological process]. *Dizregulyatornaya patologiya* [Disregulatory pathology]. Ed. G. N. Kryzhanovskiy. Moscow, Meditsina [Medicine], 2002, pp. 188–215.
14. Luk'yanova L. D. Funktsional'no-metabolicheskie osobennosti zhitovnykh s razlichnoy individual'noy rezistentnost'yu k gipoksii [Functionally-metabolic features of animals with different individual anoxia tolerance]. *Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty* [Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects]. Moscow, Voronezh, Istoki, 2004, pp. 156–169.
15. Makarenko A. N., Karandeeva Yu. K. Adaptatsiya k gipoksii kak zashchitnyy mekhanizm pri patologicheskikh sostoyaniyakh [Adaptation to hypoxia as a protective mechanism in pathological conditions]. *Visnik problem biologii i meditsiny* [Bulletin of the problems of biology and medicine], 2013, no. 2 (100), pp. 27–32.
16. Maslov L. N., Lishmanov Yu. B., Emel'yanova T. V., Prut D. A., Kolar F., Portnichenko A. G., Podoksenov Yu. K., Khaliulin I. G., Vang Kh., Pey Zh. M. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie, kak novyy podkhod k profilaktike ishemichekikh i reperfuzionnykh povrezhdeniy golovnogo mozga i serdtsa [Hypoxic preconditioning, as a new approach to the prevention of ischemic and reperfusion injury of the brain and heart]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 27–36.
17. *Metody biokhimicheskikh issledovaniy* [Methods of biochemical research] Ed. M. I. Prokhorova. Leningrad, Published by Leningrad University, 1982, 272 p.
18. Nasledov A. D. Matematicheskie metody psikhologicheskogo issledovaniya. Analiz i interpretatsiya dannykh [Mathematical methods of psychological research. Analysis and interpretation of data]. Saint Petersburg, Rech [Speech], 2004, 392 p.
19. Negovskiy V. A., Gurvich A. M., Zolotokrylina E. S. Postreanimatsionnaya bolezni' [Postresuscitative disease]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1987, 479 p.
20. Rebrova O.Yu. Statisticheskoy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Use of STATISTICA application package]. Moscow, Media Sfera, 2006, 312 p.
21. Khachatur'yan M. L., Gukasov V. M., Komarov P. G., Pirogova L. B., Bilenko M. V. Sravnitel'naya otsenka pokazateley perekisnogo okisleniya lipidov serdtsa, pecheni i mozga kryss s razlichnoy ustoychivost'yu k gipoksii [Comparative estimation of indexes of lipid peroxidation of the heart, liver and brain of rats with different anoxia tolerance]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 1996, no. 2, pp. 138–143.
22. Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C. L. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol. Chem.*, 2009, vol. 390, no. 3, pp. 191–214. doi: 10.1515/BC.2009.033.
23. Li W. J., Nie S. P., Chen Y., Xie M. Y., He M., Yu Q., Yan Y. Ganoderma atrum polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced stress by mitochondrial pathway. *J. Cell Biochem.*, 2010, vol. 110, no. 1, pp. 191–200. doi: 10.1002/jcb.22526.
24. Limon-Pacheco J. H., Gonsbatt M. E. The glutathione system and its regulation by neurohormone melatonin in the central nervous system. *Centr. Nerv. System Agents Med. Chem.*, 2010, vol. 10, no. 4, pp. 287–297.
25. Rajasekaran N. S., Connell P., Christians E. S., Yan L. J., Taylor R. P., Orosz A., Zhang X. Q., Stevenson T. J., Peshock R. M., Leopold J. A., Barry W. H., Loscalzo J., Odelberg S. J., Benjamin I. J. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell*, 2007, vol. 130, pp. 427–439.
26. Schneider A., Bottiger B. W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 108, pp. 971–979. doi: 10.1213/ane.0b013e318193ca99.

© А.В. Воронков, С.А. Лужнова, М.А. Сомотруева,  
Биллель Суда, Н.М. Габитова, 2016

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС**

*Воронков Андрей Владиславович*, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru.

*Лужнова Светлана Алексеевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

*Сомотруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

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

*Габитова Нармина Муталлимага-кызы*, младший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

На 88 половозрелых крысах линии Wistar обоего пола исследовали влияние длительного введения новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd12 на показатели периферической крови крыс. При введении соединения ПЯТs4 отмечается некоторая стимуляция эритро-, тромбоцито- и лейкопоза. В условиях 30-дневного применения соединений ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd12 per os в дозе 50 мг/кг значимых изменений параметров периферической крови у животных не выявлено. Полученные данные обуславливают перспективность дальнейшей разработки указанных соединений.

**Ключевые слова:** новые производные 1,3-дiazинона-4, соединения ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd12, эритропоз, тромбопоз, лейкопоз.

## **STUDY OF THE INFLUENCE OF SOME NEW DERIVATIVES OF 1,3-DIAZINON-4 AND THEIR NON-CYCLIC PRECURSORS ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF RATS**

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

*Luzhnova Svetlana A.*, Cand. Sci. (Bio.), Senior researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

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

*Billel Suda*, post-graduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-962-427-35-55 e-mail: prohor.77@mail.ru.

*Gabitova Narmina M.*, Junior Researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

We have studied the effect of prolonged administration of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their non-cyclic precursors under the laboratory codes of pYATS4, pYATS3, pYATD8, pYATD12 on the parameters of peripheral blood of 88 sexually mature Wistar rats of both sexes. There is some stimulation of erythropoiesis, thrombocytopoiesis and leucopoiesis at the introduction of pYATS4 compound. There were no significant changes in the parameters of peripheral blood under the conditions of a 30-day use of the pYATS3, pYATD8, pYATD12 compounds per os at a dose of 50 mg / kg. The data determine the prospects for further development of these compounds.

**Key words:** *new derivatives of 1,3-diazinon-4, pYATS4, pYATS3, pYATD8, pYATD12 compounds, erythropoiesis, thrombopoiesis, leucopoiesis.*

**Введение.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире более 15 млн человек погибают от инфекционных заболеваний, которые занимают 3–4 места в рейтинге причин смертности. Несмотря на наличие в настоящее время большого количества методов и средств для лечения инфекций, данная группа заболеваний остается достаточно значимой для здравоохранения и человечества в целом. Особое опасение вызывает распространение резистентных штаммов микроорганизмов, что актуализирует необходимость разработки и внедрения новых противомикробных препаратов, активно воздействующих на инфекционный процесс [4, 5, 6, 18, 21]. Следует отметить, что наряду с исследованиями, посвященными доказательству фармакологической эффективности новых потенциально активных соединений, важными являются работы, подтверждающие их высокую лекарственную безопасность. Как известно, одним из нежелательных побочных эффектов многих антимикробных средств является их токсическое воздействие на систему крови, проявляющееся в развитии анемии, тромбоцитопении, лейкопении и агранулоцитоза разной степени выраженности [1, 2, 7, 10, 15].

Перспективными химическими соединениями в плане создания инновационных препаратов являются новые производные 1,3-диазинона-4 и их нециклические предшественники [9, 19], исследования которых показали их широкий спектр антимикробной активности [3, 12, 13], что подчеркивает необходимость изучения их лекарственной безопасности.

**Цель:** исследовать влияние соединений под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs3, ПЯTd8, ПЯTd12 на показатели периферической крови крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 88 половозрелых крысах линии Wistar обоего пола. Масса крыс на начало эксперимента составляла 198–200 г. Животные были получены из Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО». Во время эксперимента крысы находились в контролируемых условиях вивария: температура окружающего воздуха составляла  $22 \pm 2^\circ \text{C}$ , относительная влажность –  $65 \pm 5 \%$ . Животных содержали на стандартном пищевом рационе при свободном доступе к воде и корму (Полнорационный комбикорм рецепт ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92, производитель ООО «Лабораторкорм», Россия). После двухнедельного карантина крысы были распределены на 10 групп по 7–10 особей в каждой. Экспериментальные группы формировались методом случайной выборки с учетом пола и массы тела в качестве ведущих показателей [16, 17].

Первая и вторая группы (самцы и самки) являлись контрольными и в качестве плацебо получали дистиллированную воду (1 мл на 100 г веса животного). Крысам третьей (самцы) и четвертой (самки) групп вводили соединение ПЯTs4, пятой (самцы) и шестой (самки) групп – соединение ПЯTd12, седьмой (самцы) и восьмой (самки) групп – ПЯTs3, девятой (самцы) и десятой (самки) групп – ПЯTd8. Соединения вводили через зонд в желудок один раз в сутки в утренние часы в течение 30 дней в дозе 50 мг/кг.

Забор крови осуществляли из подъязычной вены. Гематологические исследования цельной крови выполняли на гематологическом анализаторе BC-2800 vet (Mindray, Китай).

Манипуляции с животными проводили согласно требованиям по гуманному обращению с животными [14, 20].

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

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что введение соединений под шифрами ПЯTs4, ПЯTs3, ПЯTd8 и ПЯTd12 в течение 30 дней не приводит у крыс-самцов к существенным колебаниям показателей красной периферической крови: под действием соединений ПЯTs4 и ПЯTd12 отмечается незначительное (в пределах 10 %) повышение количества

эритроцитов и гемоглобина и, как следствие, показателей гематокрита (табл. 1) [8, 11]. Из статистически достоверных отклонений можно отметить повышение коэффициента вариации эритроцитов при введении соединений ПЯТd12 и ПЯТs3.

Таблица 1

**Влияние 30-дневного введения соединений на показатели красной крови крыс-самцов**

Показатели	Контроль (n = 10)	Соединения			
		ПЯТs4 (n = 7)	ПЯТd12 (n = 7)	ПЯТs3 (n = 10)	ПЯТd8 (n = 10)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,8 ± 0,49	6,6 ± 0,2	6,8 ± 0,25	5,8 ± 0,19	5,1 ± 0,3
Гемоглобин, г/л	117,6 ± 4,6	122,6 ± 4,9	124,6 ± 5,3	105,3 ± 3,5	104,2 ± 6,9
Гематокрит, %	28,8 ± 1,8	34,3 ± 1,2	36,0 ± 1,5	28,8 ± 1,8	26,9 ± 1,9
Средний объем эритроцита, фл	53,5 ± 0,6	52,1 ± 0,7	52,6 ± 0,6	52,6 ± 0,5	52,70 ± 0,6
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,3 ± 0,2	18,9 ± 0,3	18,3 ± 0,2	18,2 ± 0,2	20,1 ± 0,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	341,3 ± 6,1	356,0 ± 2,7	345,6 ± 1,3	342,0 ± 2,6	335,9 ± 2,7
Коэффициент вариации эритроцитов, %	12,30 ± 0,4	12,7 ± 0,3	14,4 ± 0,5*	13,9 ± 0,5*	12,9 ± 0,7
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	387,4 ± 18,6	385,6 ± 52,8	454,4 ± 42,9	377,6 ± 31,4	353,4 ± 34,7
Средний объем тромбоцитов, фл	4,9 ± 0,07	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,1	5,0 ± 0,1
Коэффициент вариации тромбоцитов, %	16,5 ± 0,07	16,6 ± 0,18	16,8 ± 0,2	16,5 ± 0,1	16,5 ± 0,1
Тромбокрит, %	0,19 ± 0,01	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,02

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

У крыс-самок наблюдали статистически достоверное повышение количества эритроцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина при введении соединения под лабораторным шифром ПЯТs4. Под действием соединений ПЯТs3, ПЯТd8 и ПЯТd12 изменения показателей красной крови относительно контроля не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние 30-дневного введения соединений на показатели красной крови крыс-самок**

Показатели	Контроль (n = 10)	Соединения			
		ПЯТs4 (n = 7)	ПЯТd12 (n = 7)	ПЯТs3 (n = 10)	ПЯТd8 (n = 10)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,7 ± 0,3	6,3 ± 0,2*	5,5 ± 0,3	5,1 ± 1,3	5,4 ± 1,4
Гемоглобин, г/л	107,2 ± 6,4	122,2 ± 4,0*	109,6 ± 5,9	111,3 ± 9,7	105,5 ± 5,7
Гематокрит, %	28,3 ± 1,7	31,5 ± 1,8	27,3 ± 1,6	27,9 ± 2,6	26,9 ± 1,9
Средний объем эритроцита, фл	53,7 ± 0,6	52,1 ± 1,2	53,0 ± 0,6	53,4 ± 0,8	53,9 ± 0,8
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,2 ± 0,2	18,1 ± 0,1	18,0 ± 0,2	18,0 ± 0,4	17,9 ± 0,3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	341,3 ± 2,9	350,0 ± 3,6	341,5 ± 2,0	340,1 ± 5,2	334,0 ± 2,3
Коэффициент вариации эритроцитов, %	10,9 ± 0,3	11,6 ± 0,4	10,4 ± 0,2	12,1 ± 0,6	11,8 ± 0,5
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	403,4 ± 22,9	568,1 ± 33,8*	369,0 ± 26,9	349,1 ± 63,3	341,0 ± 24,4
Средний объем тромбоцитов, фл	4,8 ± 0,09	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,08	5,1 ± 0,1	5,0 ± 0,08
Коэффициент вариации тромбоцитов, %	16,5 ± 0,1	16,3 ± 0,1	16,5 ± 0,2	16,5 ± 0,08	16,4 ± 0,06
Тромбокрит, %	0,2 ± 0,01	0,25 ± 0,06	0,18 ± 0,013	0,18 ± 0,03	0,19 ± 0,01

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Анализ лейкограмм крыс-самцов показал [8, 11], что введение соединения ПЯТs4 в течение 30 дней привело к статистически достоверному повышению в периферической крови крыс количества лейкоцитов. Абсолютное количество лимфоцитов и гранулоцитов было также значимо выше контрольных показателей, количество моноцитов оставалось сопоставимым с контролем. При этом относительное количество лимфоцитов, и гранулоцитов от контроля не отличалось, а процентное содержание моноцитов было статистически достоверно ниже (табл. 3). У самок под действием соединения ПЯТs4 также выявлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов и лимфоцитов, остальные показатели были сопоставимыми с контрольными (табл. 4).

При введении соединения ПЯТd12 у самцов также выявлено статистически достоверное повышение количества лейкоцитов и абсолютного содержания их фракций, относительное содержание составляющих лейкограммы соответствовало таковым у контрольных крыс (табл. 3), у самок изменений выявлено не было.

Под действием веществ под шифрами ПЯTs3 и ПЯТd8 у самцов отмечали статистически достоверное изменение относительного содержания моноцитов (снижение) и гранулоцитов (повышение), у самок изменений не наблюдали.

Таблица 3

**Влияние 30-дневного введения соединений на показатели лейкопоза крыс-самцов**

Показатели	Контроль (n = 10)	Соединения			
		ПЯTs4 (n = 7)	ПЯТd12 (n = 7)	ПЯTs3 (n = 10)	ПЯТd8 (n = 10)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,05 ± 0,5	12,3 ± 1,4*	12,2 ± 1,3*	6,9 ± 0,6	6,80 ± 0,8
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,2 ± 0,4	7,9 ± 0,7*	7,5 ± 0,5*	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,5
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,3 ± 0,03	0,3 ± 0,03	0,6 ± 0,3*	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,09 ± 1,7	3,06 ± 0,3*	4,01 ± 0,8*	2,50 ± 0,3	2,7 ± 0,4
Лимфоциты, %	66,9 ± 1,5	71,9 ± 1,9	63,7 ± 3,8	61,0 ± 2,4	56,8 ± 1,8
Моноциты, %	3,9 ± 0,8	2,6 ± 0,2*	4,2 ± 1,2	3,0 ± 0,2*	2,9 ± 0,2*
Гранулоциты, %	29,1 ± 1,4	25,5 ± 1,7	32,0 ± 2,7	36,1 ± 2,4*	40,1 ± 1,7*

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Таблица 4

**Влияние 30-дневного введения соединений на показатели лейкопоза крыс-самок**

Показатели	Контроль (n = 10)	Соединения			
		ПЯTs4 (n = 7)	ПЯТd12 (n = 7)	ПЯTs3 (n = 10)	ПЯТd8 (n = 10)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,5 ± 0,7	9,2 ± 0,4*	6,8 ± 0,8	6,4 ± 0,9	6,2 ± 0,6
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,02 ± 0,6	5,98 ± 0,3*	4,1 ± 0,5	3,8 ± 0,5	3,8 ± 0,4
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,03
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,3 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,2
Лимфоциты, %	60,0 ± 3,1	65,1 ± 2,4	59,6 ± 1,5	59,4 ± 1,9	60,7 ± 1,8
Моноциты, %	3,3 ± 0,2	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,1
Гранулоциты, %	36,7 ± 3,1	32,0 ± 2,3	37,3 ± 1,4	37,3 ± 1,9	35,8 ± 1,8

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

**Закключение.** Таким образом, проведенное исследование показало, что новые производные 1,3-дiazинона-4 под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs3, ПЯТd8, ПЯТd12 не проявляют гематотоксического действия, что подтверждается отсутствием изменений со стороны показателей периферической крови крыс после 30-дневного введения изучаемых соединений.

### Список литературы

1. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств / А. В. Андронов, В. К. Лепехин. – М. : Когито-Центр, 2004. – 200 с.
2. Березовская, И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И. В. Березовская // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 17–22.
3. Воронков, А. В. Изучение антимицобактериальной активности производного diaзинона ПЯТd10 / А. В. Воронков, С. А. Лужнова, И. П. Кадониди, Н. М. Габитова, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фармация и фармакология. – 2015. – № 5 (12). – С. 26–31.
4. Данилова, Т. А. Инвазивная инфекция, вызываемая стрептококками группы А, и синдром стрептококкового токсического шока / Т. А. Данилова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 3. – С. 99–105.
5. Жукова, Э. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности и эпидемиологический надзор за устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Э. В. Жукова // Инфекционные болезни. – 2015. – Сп. вып. № 1. – С. 44–47.
6. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. – М. : Триада-Х, 1997. – 480 с.

7. Клейменов, Д. А. Стрептококковая инфекция (группы А) в Российской Федерации : характеристика эпидемиологических детерминант оценки современных масштабов проблемы / Д. А. Клейменов, Н. И. Брико, А. В. Аксенова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 2. – С. 5–12.
8. Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица. – М. : Медицина, 1986. – 480 с.
9. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-дiazинона-4 / И. П. Кодониди // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 36–40.
10. Козинец, Г. И. Кровь и инфекция / Г. И. Козинец, В. В. Высоцкий, В. М. Погорелов, А. А. Еровиченков, В. А. Малов. – М. : Триада-фарм, 2001. – 456 с.
11. Лабораторные методы исследования : справочник / под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
12. Лужнова, С. А. Активность новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Streptococcus pyogenes* / С. А. Лужнова, В. А. Воронков, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 11–5. – С. 65–66.
13. Лужнова, С. А. Оценка антимикобактериальной активности некоторых новых производных diaзинона / С. А. Лужнова, Н. М. Габитова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2 (часть 11). – С. 2377–2380.
14. Об утверждении Правил лабораторной практики : приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 708-н. – Режим доступа : <https://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 03.05.2016.
15. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / под общ. ред. проф. Н. В. Юргеля, акад. РАМН В. Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.
16. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под общ. ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль, 2010. – 345 с.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
18. Рябкова, Е. Л. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России / Е. Л. Рябкова, Н. В. Иванчик, М. В. Сухорукова, А. Г. Щебников, Г. К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 161–169.
19. Сочнев, В. С. Синтез и противовоспалительная активность амидов антралиновой кислоты с фрагментами сульфаниламидов и дапсона / В. С. Сочнев, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, С. А. Кулешова, А. Ф. Бандура, В. С. Золотых, А. А. Глушко, В. С. Давыдов, А. Г. Овакимян // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. – Пятигорск : Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2013. – Вып. 68. – С. 339–341.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) // Official Journal of the European Union 20.02.2004. – P. 29–43.
21. Russo, T. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli* : an overlooked epidemic / T. Russo, J. Johnson // Microbes and Infect. – 2003. – № 5. – P. 449–459.

### References

1. Andronov A. V., Lepakhin V. K. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti lekarstvennykh sredstv [Adverse side reactions and drug safety control]. Moscow, Kogito-Tsentr, 2004, p. 200.
2. Berezovskaya I. V. Prognoz bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v doklinicheskikh toksikologicheskikh issledovaniyakh [Forecasting of medicinal products safety in preclinical toxicological studies]. Toksikologicheskii vestnik [Toxicological Review], 2010, no. 5 (104), pp.17–22.
3. Voronkov A. V., Luzhnova S. A., Kadonidi N. M., Gabitova N. M., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Izuchenie antimikobakterial'noy aktivnosti proizvodnogo diazinona PYATd10 [Study for antimycobacterial activity of PYATd10 diazinon derivative]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology], 2015, no. 5 (12), pp. 26–30.
4. Danilova T. A. Invazivnaya infektsiya, vyzyvayemaya streptokokkami gruppy A, i sindrom streptokokkovogo toksicheskogo shoka [Invasive infection caused streptococcus group A and streptococcal toxic shock syndrome]. Zhurnal mikrobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2001, no. 3, pp. 99–105.
5. Zhukova E. V. Sovremennoe sostoyanie problemy antibiotikorezistentnosti i epidemiologicheskii nadzor za ustoychivost'yu mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam [The current state of the problem of antibiotic resistance and epidemiological surveillance for microorganisms resistant to antibiotics]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2015, no. S1, pp. 44–47.
6. Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike [Study of the system of blood in clinical practice]. Ed. G. I. Kozinets, V. A. Makarov. Moscow, Triada-Kh, 1997, 480 p.

7. Kleymenov D. A., Briko N. I., Aksenova A. V. Streptokokkovaya infektsiya (gruppy A) v Rossiyskoy Federatsii: kharakteristika epidemiologicheskikh determinant otsenki sovremennykh masshtabov problem [Streptococcal (Group A) Infection in the Russian Federation: Epidemiological Characteristics of the Determinants and Evaluation of Current Scope of the Problem]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention], 2011, no. 2, pp. 5–12.
8. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov [Clinical evaluation of laboratory tests]. Ed. N. U. Tits, Moscow, Meditsina [Medicine], 1986, 480 p.
9. Kodonidi I. P. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennykh proizvodnykh 1,3-diazinona-4 [Molecular design of N-substituted 1,3-diazinon-4 derivatives]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2010, no. 1, pp. 36–40.
10. Kozinets G. I., Vysotskiy V. V., Pogorelov V. M., Eroviichenkov A. A., Malov V. A. Krov' i infektsiya [Blood and infection]. Moscow, Triada-farm, 2001, 456 p.
11. Laboratornye metody issledovaniya: Spravochnik [Laboratory research methods: reference book]. Ed. prof. V. V. Men'shikov, Moscow, Meditsina [Medicine], 1987, 365 p.
12. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Aktivnost' novykh proizvodnykh 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskikh predshestvennikov v otnoshenii Streptococcus pyogenes [The activity of new 1,3-diazinon-4 derivatives and their acyclic precursors against Streptococcus pyogenes]. *Sovremennyye tendentsii nauki i tekhniki* [Modern trends of development of science and technologies], 2016, no. 11–5, pp. 65–66.
13. Luzhnova S. A., Gabitova N. M., Voronkov A. V., Kadonidi I. P., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Otsenka antimikobakterial'noy aktivnosti nekotorykh novykh proizvodnykh diazinona [Evaluation of antimycobacterial activity of some new derivatives of diazinon] *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2015, no. 2-11, pp. 2377–2380.
14. Ob utverzhenii Pravil laboratornoy praktiki: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 23 avgusta 2010 g. № 708-n [On approval the rules of laboratory practice: order of Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 23 August 2010 № 708-n]. Available at: <https://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (accessed 03 May 2016).
15. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side reactions]. Ed. prof. N. V. Yurgel', akad. RAMN V. G. Kukes, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 450 p.
16. Rukovodstvo po laboratornym zhitvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiyakh [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Ed. N. N. Karkishchenko, S. V. Grachev, Moscow, 2010, 345 p.
17. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidance on preclinical drug tests. Part one]. Ed. A. N. Mironov, Moscow, Grif i K, 2012, pp. 13–24.
18. Ryabkova E. L., Ivanchik N. V., Sukhorukova M. V., Shchebnykov A. G., Reshed'ko G. K. Rezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Escherichia coli v statsionarakh Rossii [Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of Escherichia coli in Russian Hospitals]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2009, vol. 11, no. 2, pp. 161–169.
19. Sochnev V. S., Kodonidi I. P., Oganesyanyan E. T., Kuleshova S. A., Bandura A. F., Zolotykh V. S., Glushko A. A., Davydov V. S., Ovakimyan A. G. Sintez i protivovospalitel'naya aktivnost' amidov antranilovoy kisloty s fragmentami sul'fanilamidov i dapsona [Synthesis and anti-inflammatory activity of amides of anthranilic acid with fragments of sulfonamides and dapsone]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii. Sbornik nauchnykh trudov* [Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific works]. Pyatigorsk, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 2013, edit. 68, pp. 339–341.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal of the European Union* 20.02.2004, pp. 29–43.
21. Russo T., Johnson J. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: an overlooked epidemic. *Microbes and Infect.*, 2003, no. 5, pp. 449–459.

## **РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ГИДРОЗОЛЕЙ НАНОАЛМАЗОВ\***

**Жуков Евгений Леонидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 228-36-80, e-mail: evgen\_patolog@mail.ru.

**Хапилина Елена Алексеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 228-36-80, e-mail: hapilina\_elena@mail.ru.

**Медведева Надежда Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 228-36-80, e-mail: medvenad@mail.ru.

Представленное исследование является частью комплексной научно-исследовательской работы по изучению влияния модифицированных нанодIAMAZOV детонационного синтеза на организм экспериментальных животных при различных путях введения. Целью данного раздела стало выявление возможных тератогенных и токсических эффектов перорального введения нанодIAMAZOV на самок экспериментальных животных во время беременности. Установлено, что пероральное введение гидрозолей нанодIAMAZOV в организм экспериментальных животных в течение 30 суток не вызывает гибели подопытных животных. Полученное потомство от мышЕЙ, употреблявших гидрозоль нанодIAMAZOV, не отличается от потомства контрольной группы по рождаемости, основным признакам физиологического созревания, физическому развитию. Кроме того, поколение, полученное от первого помета животных экспериментальной группы, также не имеет каких-либо отклонений по перечисленным выше характеристикам от животных контрольной группы.

**Ключевые слова:** наномедицина, детонационные нанодIAMAZOV, модифицированные нанодIAMAZOV, гидрозоль нанодIAMAZOV, лабораторные мышИ, потомство.

## **DEVELOPMENT OF POSTERITY OF MICE AT LONG ORAL ADMINISTRATION OF NANODIAMOND HYDROSOLS**

**Zhukov Evgeniy L.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: (391) 228-36-80, e-mail: evgen\_patolog@mail.ru.

**Khapilina Elena A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: (391) 228-36-80, e-mail: hapilina\_elena@mail.ru.

**Medvedeva Nadezhda N.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: (391) 228-36-80, e-mail: medvenad@mail.ru.

This research is a part of the multipurpose scientific research of the influence of modified nanodiamonds of detonation synthesis on the organism of experimental animals at different ways of injection. The main idea of this section is identifying possible teratogenic and toxic effects after per oral administration of nanodiamonds to pregnant females of the experimental animals. It was found that per oral administration of hydrosols of nanodiamonds in experimental animals for 30 days did not cause the death of experimental animals. The posterity of animals who consumed

---

\* Авторы выражают искреннюю благодарность за предоставление гидрозолЯ нанодIAMAZOV коллегам из Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (г. Красноярск) доктору биологических наук, заведующему лабораторией биолЮминесценции и биотехнологий Института биофизики Сибирского Отделения Российской академии наук Владимиру Станиславовичу Бондарю и старшему научному сотруднику лаборатории биолЮминесценции и биотехнологий Института биофизики Сибирского Отделения Российской академии наук Алексею Петровичу Пузырю.

hydrosol of nanodiamond does not differ from the control group according to birth rate, main features of physiological maturation, physical development. Besides, there were no violations of the above mentioned characteristics in the generation derived from the first offspring of the experimental group of animals as compared with the control group.

**Key words:** *nanomedicine, detonation nanodiamonds, modified nanodiamonds, nanodiamond hydrosol, laboratory mice, posterity.*

**Введение.** Широкое внедрение нанотехнологий в медицину привело к появлению новой отрасли – наномедицины, которая подразумевает под собой исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием разработанных наноустройств и наноструктур [11]. В настоящее время в арсенале ученых имеется большое количество наноматериалов и нанотехнологий, которые могут иметь практическое применение как в биологии, так и в медицине [12]. Одной из перспективных групп наноматериалов для наномедицины являются материалы на основе углерода, в частности, наноалмазы детонационного синтеза. Небольшой размер алмазного ядра (4–6 нм) и химический полиморфизм поверхности данных наночастиц обуславливают их высокую сорбционную емкость по отношению к различным органическим и неорганическим соединениям [3]. При этом исследования показывают, что наноалмазы не оказывают какого-либо значительного цитотоксического или генотоксического влияния на культуры клеток человека [13].

После модификации поверхности, которую осуществляют по запатентованной методике в Институте биофизики Федерального исследовательского центра Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (г. Красноярск), наноалмазы приобретают очень важное свойство – высокую коллоидную устойчивость [5, 6]. Благодаря этому стало возможным получать гидрозолы наноалмазов, в которых наночастицы длительное время не выпадают в осадок, что значительно упростило их применение в биомедицинских целях [1, 8].

Учитывая высокую сорбционную емкость наноалмазов, одним из возможных путей применения данного наноматериала в медицине является их использование в качестве энтеросорбента. Но для рассмотрения перспектив применения модифицированных наноалмазов в медико-биологических целях необходимо всестороннее изучение их влияния на организм экспериментальных животных для выявления возможных негативных эффектов наночастиц. В ряде экспериментов на животных было показано, что длительное пероральное введение гидрозолей наноалмазов не оказывает негативного влияния на строение и функции организма лабораторных животных [4, 7]. Однако при этом не были отслежены возможные отдаленные последствия перорального введения гидрозолей наноалмазов, в частности, их возможное влияние на репродуктивную функцию и развитие потомства.

**Цель:** изучить особенности физиологического созревания и физического развития потомства экспериментальных животных при пероральном введении гидрозолей наноалмазов.

**Материалы и методы исследования.** В качестве экспериментальных животных использовали инбредных лабораторных мышей-альбиносов обоего пола.

Животных случайным образом распределили на 2 группы:

- 1) экспериментальная группа – 35 самцов и 50 самок;
- 2) контрольная группа – 20 самцов и 28 самок.

В экспериментальной группе животных вода в поилках была заменена на гидрозоль наноалмазов концентрации 0,05 мас.%, у животных контрольной группы в поилках находилась дистиллированная вода. Концентрация наночастиц была выбрана с учетом проведенных ранее экспериментов по пероральному введению гидрозолей наноалмазов [7]. В день, предшествующий началу введения гидрозолей наноалмазов, на 7, 14, 21, 28 сутки регистрировали массу тела животных. В течение первых 30 суток самцы и самки содержались раздельно. Через 30 суток после начала эксперимента к самцам подсаживали самок для получения потомства.

В экспериментальной группе часть полученного потомства выращивали до достижения возраста половой зрелости. На 65–67 сутки после рождения к 25 самцам подсаживали 50 самок для получения второго поколения потомства.

При получении потомства регистрировали количество родившихся мышат, контролировали сроки появления признаков созревания (отлипание ушей, появление шерстяного покрова, прорезывание резцов, переход на самостоятельное питание) и выживаемость животных на 30 сутки жизни.

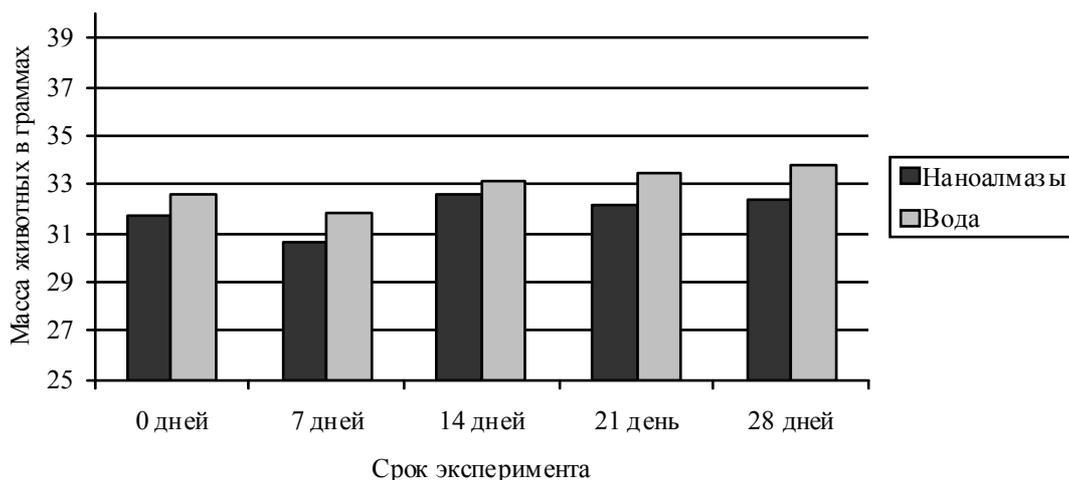
Мышей содержали в одинаковых условиях, на стандартном рационе, без ограничения доступа к корму и питью, согласно требованиям, предъявляемым к проведению экспериментов над животными в биомедицинских целях [10]. Проведение экспериментального исследования было одобрено

на заседании локального этического комитета ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (протокол № 26/2010 от 24.09.2010).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.1 («StatSoft», США) непараметрическими методами статистики [2, 9]. Для описания данных использовали медиану (Me) и квартили ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), для попарного сравнения между собой независимых показателей животных контрольной и экспериментальной групп использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении нескольких показателей животных контрольной и экспериментальной групп использовали критерий Фридмана для зависимых групп и критерий Краскелла-Уолисса для независимых групп данных, чтобы избежать проблемы множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При изучении показателей массы тела животных контрольной группы было выявлено, что в начале эксперимента она составляла 32,6 [30,0; 35,9] г, через 7 суток эксперимента – 31,9 [29,8; 35,0] г, через 14 суток – 33,2 [30,0; 36,4] г, через 21 сутки – 33,5 [30,5; 36,9] г, через 28 суток – 33,8 [31,0; 36,6] г. У животных группы, потреблявшей гидрозоль наноалмазов, масса тела в начале эксперимента составляла 31,7 [29,0; 36,1] г, через 7 суток – 30,7 [28,5; 34,7] г, через 14 суток – 32,6 [30,0; 36,4] г, через 21 сутки – 32,2 [29,3; 36,3] г, через 28 суток – 32,4 [29,4; 36,0] г.

При анализе изменения показателей массы тела в течение 28 дней было выявлено, что статистически значимых изменений массы тела животных не наблюдается как в контрольной, так и в экспериментальной группах (рис. 1). При сравнении массы тела экспериментальных животных контрольной и экспериментальной групп на каждом сроке регистрации показателя было установлено, что в начале эксперимента, через 7, 14, 21 и 28 дней статистически значимых различий не наблюдается (рис. 1).



**Рис. 1. Динамика массы мышей в течение 28 дней эксперимента.**

*Примечание: Уровень значимости критерия Фридмана в контрольной группе животных  $p = 0,33$ .*

*Уровень значимости критерия Фридмана в группе животных, употреблявших наноалмазы  $p = 0,07$ .*

*Сравнение между группами по срокам наблюдения:  $p$  (0 дней) = 0,54;  $p$  (7 дней) = 0,21;  $p$  (14 дней) = 0,91;  $p$  (21 день) = 0,64;  $p$  (28 дней) = 0,08*

При наблюдении в течение всего срока эксперимента отмечали, что животные обеих групп сохраняли высокую двигательную активность, шерстяной покров белый, блестящий, чистый, животные обычного телосложения, случаев смерти животных зафиксировано не было.

По истечении 30 суток эксперимента, самок мышей подсаживали к самцам для получения потомства. Все самки забеременели, во время беременности смерти животных зафиксировано не было, все беременности разрешились родами. Всего родилось 574 животных: 370 особей в группе животных, потреблявших гидрозоль наноалмазов, и 204 – в контрольной группе. Был произведен подсчет количества мышат в каждом помете. В группе животных, потреблявших гидрозоль наноалмазов, количество новорожденных в одном помете было 7,0 [5,0; 9,0] мышат, в контрольной группе животных, потреблявших дистиллированную воду, этот показатель составлял 6,5 [5,0; 8,5] мышат.

Во втором поколении животных из экспериментальной группы, потреблявшей гидрозоль

наноалмазов, родилось 356 мышат. При расчете среднего количества животных в одном помете в данном поколении этот показатель составил 7,0 [6,0; 8,0] особей. При анализе этих данных статистически значимых различий по количеству родившихся мышат в одном помете между контрольной группой и двумя поколениями экспериментальной группы не выявлено ( $p = 0,76$ ).

По истечении 30 суток из 574 родившихся мышат первого поколения выжило 521 животное, в группе животных, употреблявших гидрозоль наноалмазов, – 335 мышат, в контрольной группе – 186 особей. Таким образом, 30-дневная выживаемость в контрольной группе составила 91,2 %, в экспериментальной группе – 90,5 %. Во втором поколении в экспериментальной группе на 30 сутки выжили 323 животных, что составило 90,7 %. В подавляющем большинстве случаев гибель новорожденных регистрировалась в течение первых трех суток жизни.

В течение первых 30 дней жизни потомства регистрировали ряд признаков, которые являются ключевыми в оценке их физического развития – отлипание ушей, появление шерстяного покрова, прорезывание резцов, переход на самостоятельное питание.

Различий в проявлении данных признаков у животных экспериментальной и контрольной групп практически не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

**Сроки появления признаков физического развития у потомства животных в эксперименте (в сутках)**

Группа	Показатель			
	Отлипание ушей ( $p = 0,66$ )	Появление шерстяного покрова ( $p = 0,39$ )	Прорезывание резцов ( $p = 0,73$ )	Самостоятельное питание ( $p = 0,09$ )
Контрольная ( $n = 186$ )	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	14,0 [13,0; 14,0]	17,0 [16,0; 18,0]
Экспериментальная (1 поколение) ( $n = 335$ )	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	14,0 [13,0; 14,0]	17,0 [16,0; 18,0]
Экспериментальная (2 поколение) ( $n = 323$ )	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	14,0 [13,0; 15,0]	17,0 [17,0; 18,0]

*Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости критерия Краскелла-Уоллиса*

Как видно из приведенных значений, статистически значимых различий по перечисленным показателям между животными контрольной и экспериментальной групп нет.

**Заключение.** Проведенный эксперимент показал, что пероральное введение гидрозолей наноалмазов в концентрации 0,05 мас.% на протяжении 30 суток не вызывает гибели экспериментальных животных (как самцов, так и самок). Кроме того, не происходит изменений в таком важном показателе физического развития, как вес животного. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых было показано, что длительное пероральное введение различных гидрозолей наноалмазов концентраций 0,002; 0,01 и 0,05 мас.% не вызывают гибели животных и отклонений в таких физиологических показателях, как вес, потребление жидкости, общее состояние животных [7].

Кроме того, в ходе представленного эксперимента было установлено, что постоянное пероральное введение гидрозолей наноалмазов не сказывается на возможности получения потомства и плодовитости животных. Новорожденные мышата экспериментальной группы на протяжении двух поколений не имели каких-либо внешних уродств и пороков развития. Отмечается отсутствие статистически значимых различий по количеству новорожденных в одном помете и сроках появления признаков физиологического созревания у животных, родители которых в течение длительного времени перед наступлением беременности, а также на всем протяжении беременности и лактации употребляли гидрозоль наноалмазов по сравнению с контрольной группой животных. Выживаемость потомства на 30 сутки после рождения также не имеет сколько-нибудь существенных отличий между контрольной и двумя поколениями экспериментальной группы животных.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о том, что пероральное введение гидрозолей наноалмазов детонационного синтеза не оказывает токсического эффекта на организм экспериментальных животных и не влияет на развитие их потомства.

### Список литературы

1. Бондарь, В. С. Наноалмазы для биологических исследований / В. С. Бондарь, А. П. Пузырь // Физика твердого тела. – 2004. – Т. 46, вып. 4. – С. 698–701.

2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 460 с.
3. Долматов, В. Ю. Ультрадисперсные алмазы детонационного синтеза : свойства и применение / В. Ю. Долматов // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 7. – С. 687–708.
4. Медведева, Н. Н. Результаты действия наноалмазов и энтеросорбентов на организм экспериментальных животных / Н. Н. Медведева, Е. Л. Жуков // Вестник КрасГАУ. – 2010. – № 2. – С. 93–96.
5. Пузырь, А. П. Пат. 2258671 Рос. Федерация, МПК C01B31/06 Способ обработки наноалмазов / А. П. Пузырь, В. С. Бондарь; заявитель и патентообладатель А. П. Пузырь. – № 2003128010/15; заявл. 17.09.2003; опубл. 20.08.2005. Бюл. № 23.
6. Пузырь, А. П. Пат. 2252192 Рос. Федерация МПК C01B31/06 Способ получения наноалмазов взрывного синтеза с повышенной коллоидной устойчивостью / А. П. Пузырь, В. С. Бондарь; заявитель и патентообладатель А. П. Пузырь. – 2003119416/15; заявл. 26.06.2003; опубл. 20.05.2005. Бюл. № 14.
7. Пузырь, А. П. Динамика некоторых физиологических показателей лабораторных мышей при длительном пероральном введении гидрозолей наноалмазов / А. П. Пузырь, В. С. Бондарь, З. Ю. Селимханова, А. Г. Тянь, Е. В. Бортников, Е. В. Инжеваткин // Сибирское медицинское обозрение. – 2004. – Т. 33, № 4. – С. 19–23.
8. Пуртов, К. В. Модельная система адресной доставки лекарственных веществ на основе наноалмазов / К. В. Пуртов, А. И. Петунин, А. П. Пузырь, А. Е. Буров, В. С. Бондарь // Российские нанотехнологии. – 2011. – Т. 6, № 3–4. – С. 97–102.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 305 с.
10. Каркищенко, Н. Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль, 2010. – 358 с.
11. Freitas, R. A. Jr. What is nanomedicine? / R. A. Freitas Jr // Nanomedicine. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 2–9.
12. Ho, D. Nanodiamond-based chemotherapy and imaging / D. Ho // Cancer Treatment and Research. – 2015. – Vol. 166. – P. 85–102.
13. Paget, V. Carboxylated nanodiamonds are neither cytotoxic nor genotoxic on liver, kidney, intestine and lung human cell lines / V. Paget, J. A. Sergeant, R. Grall, S. Altmeyer-Morel, H. A. Girard, T. Petit, C. Gesset, M. Mermoux, P. Bergonzo, J. C. Arnault, S. Chevillard // Nanotoxicology. – 2014. – № 8. – P. 46–56.

### References

1. Bondar' V. S., Puzyr' A. P. Nanoalmazy dlya biologicheskikh issledovaniy [Nanodiamonds for Biological Investigations]. Fizika tverdogo tela [Physics of the Solid State], 2004, vol. 46, no. 4. pp. 698–701.
2. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]. Translated from English. Moscow, Praktika [Practice], 2007, 460 p.
3. Dolmatov V. Yu. Ul'tradispersnye almazy detonatsionnogo sinteza: svoystva i primeneniye [Detonation synthesis ultradispersed diamonds: properties and applications]. Uspekhi khimii [Russian Chemical Reviews], 2001, vol. 70, no. 7, pp. 706–708.
4. Medvedeva N. N., Zhukov E. L. Rezul'taty deystviya nanoalmazov i enterosorbentov na organizm eksperimental'nykh zhivotnykh [Results of nanodiamonds and enterosorbents influence on the experimental animals organism]. Vestnik KrasGAU [The Bulletin of KrasGAU], 2010, no. 2, pp. 93–96.
5. Puzyr' A. P., Bondar' V. S. Sposob obrabotki nanoalmazov [Nano-size diamond treatment method]. Patent RF, no. 2258671, 2005.
6. Puzyr' A. P., Bondar' V. S. Sposob polucheniya nanoalmazov vzryvnogo sinteza s povyshennoy kolloidnoy ustoychivost'yu [Method of production of nanodiamonds of explosive synthesis with an increased colloidal stability]. Patent RF, no. 2252192, 2005.
7. Puzyr' A. P., Bondar' V. S., Selimkhanova Z. Yu., Tyan A. G., Bortnikov E. V., Inzhevatkin E. V. Dinamika nekotorykh fiziologicheskikh pokazateley laboratornykh myshey pri dlitel'nom peroral'nom vvedenii gidrozoley nanoalmazov [Dynamics of some physiological indicators of laboratory mice at continuous oral introduction of hydrosols of nanodiamonds]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian medical review], 2004, vol. 33, no. 4, pp. 19–23.
8. Purtov K. V., Petunin A. I., Puzyr' A. P., Burov E. A., Bondar' V. S. Model'naya sistema adresnoy dostavki lekarstvennykh veshchestv na osnove nanoalmazov [Model drug delivery system based on nanodiamonds]. Rossiyskie nanotekhnologii [Nanotechnologies in Russia], 2011, vol. 6, no. 3–4, pp. 97–102.
9. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sfera, 2003, 305 p.
10. Karkishchenko N. N., Grachev S. V. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiyakh [The guide to laboratory animals and alternative models in biomedical researches]. Moscow, Profil', 2010, 358 p.
11. Freitas R. A. Jr. What is nanomedicine? Nanomedicine, 2005, vol. 1, no. 1, pp. 2–9.

12. Ho. D. Nanodiamond-based chemotherapy and imaging. *Cancer Treatment and Research*, 2015, vol. 166, pp. 85–102.

13. Paget V., Sergent J. A., Grall R., Altmeyer-Morel S., Girard H. A., Petit T., Gesset C., Mermoux M., Bergonzo P., Arnault J. C., Chevillard S. Carboxylated nanodiamonds are neither cytotoxic nor genotoxic on liver, kidney, intestine and lung human cell lines. *Nanotoxicology*, 2014, no. 8, pp. 46–56.

УДК 616.126-005.4:616.153.6

14.01.00 – Клиническая медицина

© Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,  
Л.П. Воронина, Л.В. Заклякова, 2016

**МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ:  
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ СИМПТОМОВ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

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

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

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

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

*Заклякова Людмила Владимировна*, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Обследовано 130 пациентов с ишемической кардиомиопатией (средний возраст составил  $56,5 \pm 2,1$  года) и 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Выявлено, что при обоих заболеваниях происходит перестройка компонентов межклеточного матрикса. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной систолической функцией левого желудочка изменения характеризуются смещением баланса коллагена в сторону фиброза. У больных с ишемической кардиомиопатией фиброзирование миокарда сочетается с еще большей активацией процессов деградации коллагена. Проведенное исследование показало, что выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности и степень ограничения физической активности у пациентов обеих групп напрямую связаны с содержанием интерстициального коллагена в миокарде.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия, биохимические маркеры коллагенообразования, объемная фракция коллагена, шкала оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности.

**MARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC  
CARDIOMYOPATHY: RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF SYMPTOMS  
OF CHRONIC HEART FAILURE**

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

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

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

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

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

We have examined 130 patients with ischemic cardiomyopathy (mean age of  $56.5 \pm 2.1$  years) and 110 patients with post-infarction cardiosclerosis in anamnesis and preserved systolic function of the left ventricle. It is revealed that there is a rearrangement of the components of the intercellular matrix in both diseases. In patients with post-infarction cardiosclerosis and preserved systolic function of the left ventricle changes are characterized by the shift of collagen balance towards fibrosis. In patients with ischemic cardiomyopathy myocardial fibrosis is combined with a greater activation of the degradation of collagen. The study showed that the severity of symptoms of chronic heart failure and the degree of restriction of physical activity of the patients in both groups is directly correlated with the content of interstitial collagen in the myocardium.

**Key words:** *ischemic cardiomyopathy, biochemical markers of collagenopathy, volume fraction of collagen, the scale of assessment of clinical status in chronic heart failure.*

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на последние достижения в ее диагностике и лечении, является одной из самых актуальных проблем современной медицины [12, 14]. Особое место среди различных форм ИБС занимает ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), которая является финальной стадией заболевания с высоким риском внезапной сердечной смерти [13, 17, 18].

Основным аспектом, интересующим клиницистов в настоящее время, является поиск новых методов оценки характера течения и выявление возможных предикторов тяжести ИКМП [2]. В этой связи к разряду приоритетных направлений относится изучение различных биологических маркеров, особенно молекул внеклеточного матрикса [1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 15, 16, 19, 20, 21].

**Цель:** выявить взаимосвязь сывороточных и функциональных маркеров коллагена с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 130 пациентов с ИКМП (средний возраст –  $56,5 \pm 2,1$  года). Диагноз ИКМП выставляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ), холтеровского мониторирования ЭКГ, коронарографии и др.) и лабораторных данных, согласно Клинических рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗ РФ (2013 г.) [8], и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра).

Группу сравнения составили 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИКС-СФВ) (средний возраст –  $56,3 \pm 1,7$  года). Группу контроля составили 50 соматически здоровых и сопоставимых по возрасту мужчин (средний возраст –  $54,6 \pm 1,7$  лет). Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) и классификацию Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко [10]. С целью оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация В.Ю. Мареева, 2000) [10]. Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Признак/группа	ИКМП	ПИКС-СФВ
Пол (м/ж), n (%)	130 (100 %) / 0 (0 %)	110 (100 %) / 0 (0 %)
Возраст, годы	56,5 [45;64]	55,6 [45;65]
Длительность ИБС, годы	4,9 [2;13]	5,1 [2;13]
Длительность артериальной гипертензии, годы	14,1 [2;25]	13,7 [3;30]
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	86 (72 %)	54 (68 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,5 [22,9;47,9]	32,8 [24,2;52,1]
Курение, n (%)	50 (42 %)	38 (47 %)

Определение содержания активности матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИММП-1), уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1) в образцах сыворотки крови осуществляли с помощью коммерческой тест-системы Bender MedSystems (Австрия), основанной на «сэндвич»-иммуоферментном анализе. Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭХО-КГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) (%) по методике J. Shirani и соавторов [22] на основании общего вольтажа комплекса QRS (мм) в 12 стандартных отведениях, роста (м), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г):  $ОФИК = (1-1,3 \times [\text{общий QRS} \times \text{рост}] / \text{ММЛЖ}) \times 100$  [20].

Данное клиническое исследование, осуществленное с информированного согласия пациентов, одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание от 06.11.2014 г., протокол № 11). Поправок к исходному протоколу не было.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 11.0 («StatSoft, Inc.», США). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели отличное от нормального распределение, то для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что у пациентов с ИКМП и ПИКС-СФВ выявлено статистически значимое повышение всех уровней сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), при этом показатели значительно варьировали.

Таблица 2

**Показатели ОФИК и сывороточных маркеров обмена коллагена практически здоровых лиц, больных ИКМП и ПИКС-СФВ**

Показатель/группа	Контроль (n = 50)	ПИКС-СФВ (n = 110)	ИКМП (n = 130)
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	32,5 [12,2; 55,7] $p_1 < 0,001$	24,2 [6,0; 45,5] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,003$
ММП-1, нг/мл	63,9 [49,0; 79,0]	471,8 [440,4; 579,9] $p_1 < 0,001$	564,4 [543,9; 598,3] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
ТИММП-1, нг/мл	807,0 [475,4; 1334]	1791,1 [1013,3; 2800,0] $p_1 < 0,001$	1462,1 [649,7; 2300,0] $p_1 = 0,02, p_2 = 0,004$
ММП/ ТИММП-1	0,08 [0,05; 0,13]	0,29 [0,16; 0,45] $p_1 < 0,001$	0,43 [0,24; 0,86] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	11,6 [7,1; 15,6] $p_1 < 0,001$	8,2 [1,4; 12,3] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

*Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой контроля, Mann-Whitney test;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса, Mann-Whitney test*

Медиана уровня ТФР- $\beta$ 1, отражающего пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты, у больных с ИКМП была статистически значимо ниже ( $p = 0,003$ ), чем у пациентов с ПИКС-СФВ и составила 24,2 против 32,5 нг/мл. Также отмечались более низкие значения 5 и 95 перцентилей уровня ТФР- $\beta$ 1 у больных с ИКМП по сравнению с группой больных с ПИКС-СФВ, составившие [6,0; 45,5] и [12,2; 55,7] нг/мл, соответственно.

При оценке уровня ММП-1, которая участвует в деградации коллагеновых нитей, у больных сравниваемых групп выявлены статистически значимые различия: наиболее высокий уровень – 564,4 нг/мл регистрировали у пациентов с ИКМП, что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) уровня ММП-1 у больных с ПИКС-СФВ – 471,8 нг/мл. Значения 5 и 95 перцентилей уровня ММП-1 составили у пациентов с ИКМП – [543,9; 598,3] нг/мл, у больных с ПИКС-СФВ – [440,4; 579,9] нг/мл.

Естественным антагонистом ММП-1 является ТИММП-1. В данном исследовании у пациентов сравниваемых групп выявлен высокий уровень ТИММП-1, превышающий референтные значения. При этом показатели уровня ТИММП-1 в группе пациентов с ПИКС-СФВ были статистически значимо выше ( $p = 0,004$ ), чем у пациентов с ИКМП и составили 1791,1 [1013,3; 2800,0] нг/мл против 1462,1 [649,7; 2300,0] нг/мл, соответственно.

Обращают на себя внимание статистически значимые различия в показателях баланса коллагена (ММП-1/ТИММП-1) у больных сравниваемых групп. Так, у пациентов с ИКМП медиана

и интерпроцентильные размахи соотношения ММП-1 (распад коллагена)/ТИМП-1 (синтез коллагена) составили 0,43 [0,24; 0,86], что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой пациентов с ПИКС-СФВ – 0,29 [0,16; 0,45]. Это говорит о том, что у пациентов с ПИКС-СФВ интенсивность утилизации внеклеточного коллагена снижена и недостаточно уравнивает повышенный синтез коллагена, что приводит к избыточному фиброзу сердца. В то время как у пациентов с ИКМП наблюдается обратная закономерность.

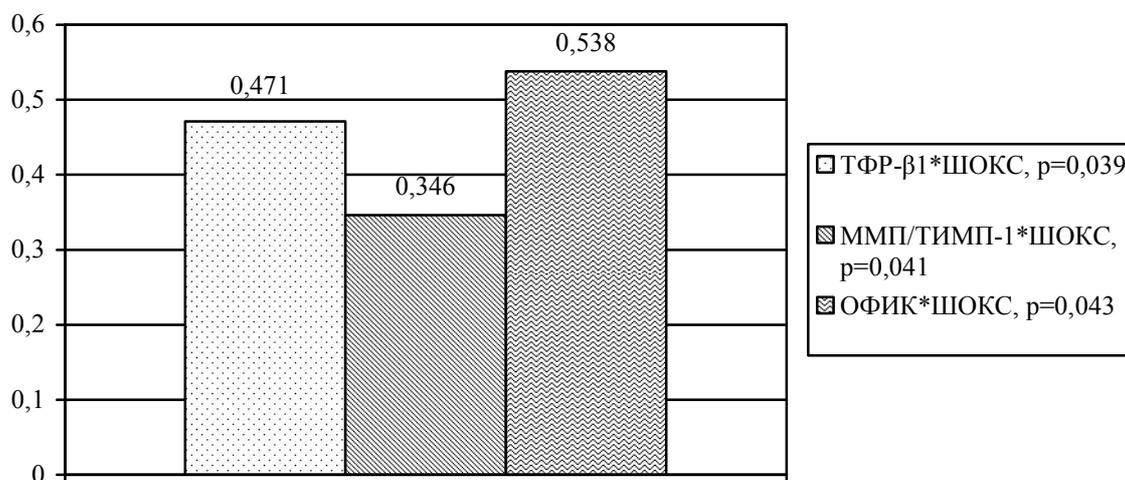
Как видно из таблицы 1, показатели ОФИК как у пациентов с ИКМП, так и у больных с ПИКС-СФВ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали показатель ОФИК у соматически здоровых лиц. В группе больных с сочетанием с ПИКС-СФВ медиана и интерпроцентильные размахи уровня показателя ОФИК составили 11,6 [7,1; 15,6] %, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИКМП – 8,2 [1,4; 12,3] %, ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИМП-1 происходит как при ИКМП, так и при ПИКС-СФВ. Однако у пациентов с ПИКС-СФВ изменения характеризуются смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР- $\beta_1$ , ТИМР-1, снижение соотношения ММП-1/ТИМП-1 и увеличение ОФИК). Фиброзирование миокарда, сочетающееся с еще большей активацией процессов деградации коллагена, характерно для больных с ИКМП и обусловлено повышением уровня ММП-1, смещением показателей соотношения ММП (распад коллагена)/ТИМП-1 (синтез коллагена) в сторону деградации белков межклеточного матрикса. Значительное увеличение показателя ОФИК в группе больных с ПИКС-СФВ относительно группы контроля и группы пациентов с ИКМП также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов.

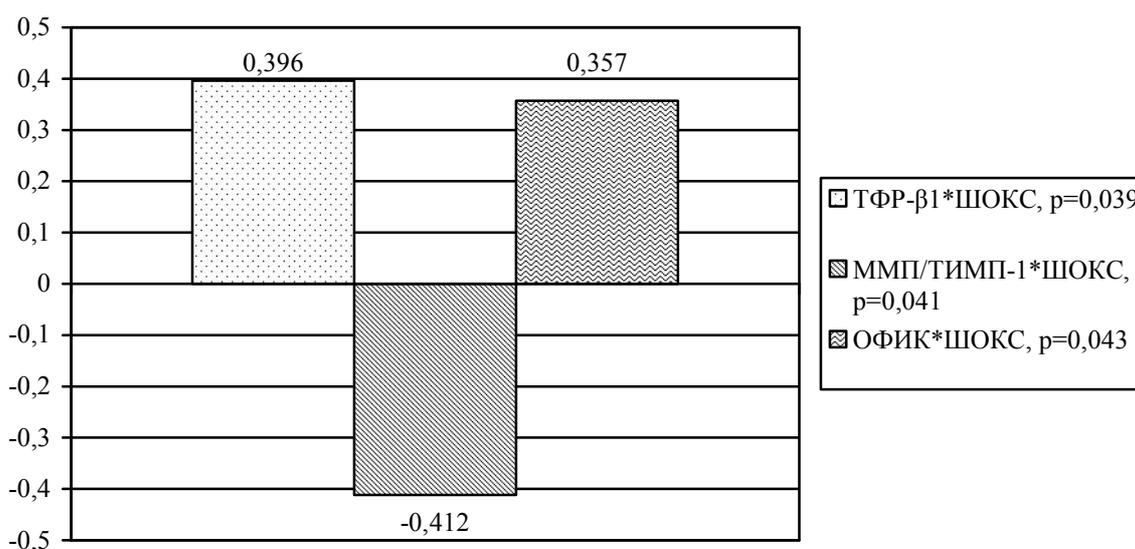
При проведении объективной оценки тяжести ХСН пациенты сравниваемых групп статистически значимо различались по количеству баллов по ШОКС (ИКМП – 9,19 [4; 15] балла, ПИКС-СФВ – 4,84 [1; 13] балла,  $p = 0,000$ ). Закономерно большие баллы были выявлены у пациентов с ИКМП, что объясняется более тяжелыми проявлениями ХСН при данном заболевании. Следует отметить, что суммарный балл по ШОКС коррелирует с классами классификации NYHA: I ФК – 3 балла и меньше; II ФК – 4–6 баллов; III ФК – 7–9 баллов; IV ФК – более 9 баллов. В данном исследовании ФК, верифицированные у пациентов с помощью классификации NYHA и рассчитанные с использованием бальной оценки ШОКС, совпали.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между уровнем маркеров коллагена и суммарным баллом по ШОКС у пациентов с ПИКС-СФВ выявили прямую статистически значимую связь баллов по ШОКС с уровнем ТФР- $\beta_1$ , соотношением ММП/ТИМП-1 и ОФИК (рис. 1).

В группе больных с ИКМП выявлены прямые корреляционные связи суммарного балла по ШОКС с уровнем ТФР- $\beta_1$  и ОФИК, обратная корреляционная связь соотношения ММП/ТИМП-1 и суммарного балла по ШОКС, при этом соотношение ММП/ТИМП-1 по мере прогрессирования ХСН у данных больных смещалось в сторону преобладания процессов коллагенообразования над процессами распада (рис. 2).



**Рис. 1. Коэффициенты корреляций уровней ТФР- $\beta_1$ , соотношения ММП/ТИМП-1 и ОФИК с суммарным баллом по ШОКС у пациентов с ПИКС-СФВ**



**Рис. 2. Коэффициенты корреляций уровней ТФР-β<sub>1</sub>, соотношения ММП/ТИМП-1 и ОФИК с суммарным баллом по ШОКС у пациентов с ИКМП**

**Вывод.** Проведенное исследование показало, что выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности и степень ограничения физической активности как у пациентов с ишемической кардиомиопатией, так и с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной систолической функцией левого желудочка напрямую связаны с содержанием интерстициального коллагена в миокарде.

#### Список литературы

1. Бершова, Т. В. Роль внеклеточного матрикса миокарда в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Бершова. – М. : Медицина, 2012. – 202 с.
2. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 96–98.
3. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса в сердечно-сосудистых заболеваниях / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155–168.
4. Драпкина, О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364–372.
5. Драпкина, О. М. Фиброз и активность ренин-ангиотензиновой-альдостероной системы / О. М. Драпкина, Ю. С. Драпкина // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 449–455.
6. Закирова, А. Н. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 43–49.
7. Калинин, М. Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Калинин, В. А. Соловьев, Т. В. Шинкаренко, Е. Н. Егорова, Е. С. Мазур // Вестник Тверского государственного университета. Серия : Биология и экология. – 2011. – № 22. – С. 64–76.
8. Карпов, Ю. А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев, В. П. Лупанов, Е. П. Панченко, А. Л. Комаров, М. В. Ежов, А. А. Ширяев, А. Н. Самко, Г. Н. Соболева, Е. В. Сорокин // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3–33.
9. Копица, Н. П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н. П. Копица, Н. И. Белая, Н. В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2 (2). – С. 12–15.
10. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37–48.
11. Медведев, Н. В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 326–330.

12. Митрохина, Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева, И. С. Белякова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31–38.
13. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
14. Полунина, Е. А. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Д. С. Тарасочкина, О. С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 1 (50). – С. 67–72.
15. Сафарова, А. Ф. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки / А. Ф. Сафарова, Р. Е. Ахметов, А. С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ю. В. Котовская // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 3 – С. 71–74.
16. Турна, А. А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А. А. Турна, Р. Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 532–538.
17. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 5–10.
18. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов, А. В. Концевая, А. Д. Деев, А. В. Капустина, М. Б. Худяков, Е. В. Шляхто, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 6–11.
19. Järveläinen, H. Extracellular matrix molecules : potential targets in pharmacotherapy / H. Järveläinen, A. Sainio, M. Koulu, T. N. Wight, R. Penttinen // Pharmacol. Rev. – 2009. – Vol. 61, № 2. – P. 198–223.
20. Kwong, R. Y. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling / R. Y. Kwong, M. A. Pfeffer // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 12. – P. 1431–1433.
21. Lehmann, S. Mechanical strain and the aortic valve : influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis / S. Lehmann, T. Walther, J. Kempfert, A. Rastan, J. Garbade, S. Dhein, F. W. Mohr // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 1476–1483.
22. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1502.

## References

1. Bershova T. V. Rol' vnekletchnogo matriksa miokarda v razvitii zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Role of the extracellular matrix of the myocardium in the development of diseases of the cardiovascular system]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2012, 202 p.
2. Volkova I. I. Remodelirovanie serdtsa i сосудов pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Remodeling of heart and vessels in ischemic heart disease]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery], 2010, no. 4. pp. 96–98.
3. Gasanov A. G., Bershova T. V. Rol' izmeneniy vnekletchnogo matriksa v serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh [The role of changes matrix metalloproteinase in cardiovascular diseases]. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]. 2009, vol. 55, no. 2. pp. 155–168.
4. Drapkina O. M., Dubolazova Yu. V. Primenenie biologicheskikh markerov v diagnostike diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The use of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure]. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2011, vol. 12, no. 6, pp. 364–372.
5. Drapkina O. M., Drapkina Yu. S. Fibroz i aktivnost' renin-angiotenzinovoy-al'dosteronoy sistemy [Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity. Reality and future prospects] Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension], 2012, vol. 18, no. 5, pp. 449–455.
6. Zakirova A. N., Fatkullina E. Z., Zakirova N. E. Markery fibroza miokarda i remodelirovanie levogo zheludochka u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [Markers of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. Problemy Zhenskogo Zdorov'ya [Women's Health Issues], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 43–49.
7. Kalinkin M. N., Solov'ev V. A., Shinkarenko T. V., Egorova E. N., Mazur E. S. Matriksnye metalloproteinazy i ikh rol' v patogeneze serdechno-sosudistyx zabolevaniy [Matrix metalloproteinases and their role in pathogenesis of cardiovascular diseases]. Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya [Herald of Tver State University. Series: Biology and Ecology], 2011, no. 22, pp. 64–76.
8. Karpov Yu. A., Kukharchuk V. V., Lyakishev A. A., Lupanov V. P., Panchenko E. P., Komarov A. L., Ezhov M. V., Shiryayev A. A., Samko A. N., Soboleva G. N., Sorokin E. V. Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease]. Kardiologicheskii vestnik [Cardiology Herald], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 3–33.

9. Kopitsa N. P., Belaya N. I., Titarenko N. V. Metody diagnostiki miokardial'nogo fibroza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey [Methods of diagnostics of myocardial fibrosis in hypertensive patients]. *Arterial'naya Gipertenziya* [Arterial Hypertension], 2008, no. 2 (2), pp. 12–15.
10. Larina V. N., Chukaeva I. I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (po rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 g.) [Diagnosis and treatment of chronic heart failure (as recommended by the European society of cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016)]. *Lechebnoe delo* [Medical business], 2016, no. 3, pp. 37–48.
11. Medvedev N. V., Gorshunova N. K. Apoptoz i interstitsial'nyy fibroz v razvitii remodelirovaniya miokarda u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noy gipertoniey [Apoptosis and interstitial fibrosis in development of myocardial remodeling in elderly patients with arterial hypertension]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2013, vol. 26, no. 2, pp. 326–330.
12. Mitrokhina D. S., Polunina E. A., Polunina O. S., Maslyayeva G. Yu., Belyakova I. S. Remodelirovanie razmerov levyykh otdelov serdtsa pri arterial'noy gipertenzii, stenokardii napryazheniya i pri ikh sochetanii [Size remodeling of the left heart sections in arterial hypertension, angina pectoris tension and their combination]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 31–38.
13. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demograficheskie tendentsii v Rossiyskoy Federatsii: vklad bolezney sistemy krovoobrashcheniya [Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2012, vol. 11, no. 1, pp. 5–10.
14. Polunina E. A., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V., Tarasochkina D. S., Polunina O. S. Analiz strukturno-funktsional'nykh pokazateley levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The analysis of structurally functional indicators of the left ventricle at the patients with the chronic heart insufficiency]. *Estestvennyye nauki* [Natural Science], 2015, no. 1 (50), pp. 67–72.
15. Safarova A. F., Akhmetov R. E., Klimentov A. S., Villeval'de S. V., Kotovskaya Yu. V. Rol' miokardial'nogo fibroza v razvitii remodelirovaniya levogo zheludochka i sovremennyye metody ego otsenki [The role and noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2011, vol. 20, no. 3, pp. 71–74.
16. Turna A. A., Toguzov R. T. Matriksnyye metalloproteinazy i serdechno-sosudistyye zabolevaniya [Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases]. *Arterial'naya Gipertenziya* [Arterial Hypertension], 2009, vol. 15, no. 5, pp. 532–538.
17. Shal'nova S. A., Deev A. D. Tendentsii smertnosti v Rossii v nachale XXI veka (po dannym ofitsial'noy statistiki) [Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2011, vol. 10, no. 6, pp. 5–10.
18. Shal'nova S. A., Konradi A. O., Karpov Yu. A., Kontsevaya A. V., Deev A. D., Kapustina A. V., Khudyakov M. B., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiyskoy Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii «Epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii» [Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions - participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2012, no. 5 (97), pp. 6–11.
19. Järveläinen H., Sainio A., Koulu M., Wight T. N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, 2009, vol. 61, no. 2, pp. 198–223.
20. Kwong R.Y., Pfeffer M. A. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling. *Eur. Heart J.*, 2009, vol. 30, no. 12, pp. 1431–1433.
21. Lehmann S., Walther T., Kempfert J., Rastan A., Garbade J., Dhein S., Mohr F. W. Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, vol. 88, no. 5, pp. 1476–1483.
22. Shirani J., Pick R., Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 69, pp. 1502.

## **ОСОБЕННОСТИ КОЛЛАГЕНОВОГО ОБМЕНА В СОПОСТАВЛЕНИИ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*Тарасова Людмила Геннадиевна*, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova\_lg@list.ru.

*Стрельцова Елена Николаевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, 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.

Проведено исследование особенностей иммунологического статуса посредством определения стандартной иммунограммы и содержания в сыворотке крови TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, а также аутоантител к коллагену I и III типов у 90 пациентов, больных активным туберкулезом легких и находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2014 г. Повышение содержания IL-10 у 50 % обследованных и IL-1 $\beta$  – у 29,9 % больных свидетельствует о том, что при туберкулезе гиперпродукция Т-лимфоцитов преимущественно Th2 звена возникает на фоне снижения фагоцитарной активности клеток. Увеличение уровня В-лимфоцитов ( $B_{отн}$  – 84,8 % случаев,  $B_{абс}$  – 43,5 % случаев) и циркулирующих иммунных комплексов (41,3 % случаев), в ряде случаев сочетающееся с повышением концентрации IL-10, направлены на компенсацию негативного воздействия микобактерий туберкулеза на организм больного. Наиболее высокая концентрация IL-10 и IL-1 $\beta$  отмечается при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани. Чем обширнее специфический процесс, тем интенсивнее идет стимуляция пролиферации фибробластов в зоне поражения, что подтверждается повышенным уровнем аутоантител к коллагену как I ( $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$ ), так и III типов ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,015$ ).

**Ключевые слова:** туберкулез, цитокины, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, коллаген I типа, коллаген III типа, аутоантитела.

## **FEATURES OF COLLAGEN EXCHANGE AS COMPARED TO IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

*Tarasova Lyudmila G.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova\_lg@list.ru.

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

We have studied the features of the immune status of 90 patients with active pulmonary tuberculosis undergoing treatment at the Regional Clinical TB Dispensary in 2014 by defining a standard immunogram and the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, as well as autoantibodies to type I and III collagen (ATC) in the blood serum. Elevated levels of IL-10 in 50 % of the patients, and IL-1 $\beta$  – in 29,9 % of the patients indicate that overproduction of T-lymphocytes (mainly Th2 level) at tuberculosis arises due to lower phagocytic cell activity. Increased levels of B-lymphocytes ( $B_{relative}$  – 84,8 %,  $B_{abs}$  – 43,5 %) and circulating immune complexes (41,3 %), in some cases combined with increased concentrations of IL-10, are aimed at compensating the negative impact of Mycobacterium tuberculosis on the organism of a patient. The highest concentration of IL-10 and IL-1 $\beta$  is observed at generalized processes with the destruction of lung tissue. The larger the specific process is, the more intense is the stimulation of the proliferation of fibroblasts in the affected area, which is proved by an increased level of autoantibodies to collagen of both Type I ( $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$ ) and Type III ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,015$ ).

**Key words:** tuberculosis, cytokines, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, type I collagen, type III collagen, autoantibodies.

**Введение.** Исход инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) определяется и антибактериальной активностью макрофагов, значительное влияние на которую оказывают Т-лимфоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины [1, 2, 3, 17]. Провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируя пролиферацию фибробластов [4, 6]. В присутствии культуры вирулентных штаммов МТБ (H37Rv) фибробласты усиленно синтезируют

коллагеназы (матриксные металлопротеазы – MMPs), тогда как авирулентные штаммы МБТ (H37Ra) стимулируют экспрессию коллагена [11]. То есть микобактерии туберкулеза способны запускать экспрессию MMPs [11, 14]. MMPs обязательно принимают участие в процессе деструкции тканей, так как могут разрушать фибриллярные коллагены при нейтральном pH среды [9, 10, 14]. МБТ индуцируют макрофаги, те секретируют повышенное количество MMPs. Воздействуя на моноциты, МБТ также активируют экспрессию MMPs. Продукция собственно MMPs может возрастать под воздействием цитокинов. Ингибция TNF- $\alpha$  и в меньшей степени IL-18 существенно снижает продукцию данных MMPs. Разнонаправленно участвуют в регуляции коллагенового обмена и другие цитокины. Одни индуцируют синтез других, такая каскадность действия необходима для развития воспалительных и иммунных реакций [12, 16]. IFN- $\gamma$  увеличивает секрецию TNF- $\alpha$  макрофагами, но снижает активность MMPs. IL-4 и IL-10, напротив, снижают в макрофагах содержание TNF- $\alpha$  [4, 6, 13]. Считается, что наиболее высокий уровень TNF- $\alpha$  и MMPs характерен для тяжелого течения туберкулеза независимо от конкретного штамма МБТ [15, 18].

Основу и прочность соединительной ткани обеспечивает коллаген, обмен которого осуществляется благодаря коллагеназам и их ингибиторам. На их содержание влияют продуцируемые макрофагами, лимфоцитами, мононуклеарами и моноцитами цитокины и рецепторные белки. В организме человека постоянно циркулируют в малых количествах аутоантитела, их избыточная или недостаточная продукция приводят к нарушению гомеостаза [5, 7]. В процессе обмена коллагена в организме человека образуются типоспецифические аутоантитела, уровень которых указывает на степень вовлеченности в процесс определенных типов коллагена [5, 7, 8]. Коллаген III типа («легочный» коллаген) обладает более слабыми иммуногенными свойствами по сравнению с I, II, IV и V типами [7].

**Цель:** определить особенности иммунного ответа у больных туберкулезом легких, изучив цитокиновый профиль и содержание аутоантител к коллагену I и III типов.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 90 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. Возраст обследованных составил от 18 до 86 лет ( $38,0 \pm 12,9$  лет), среди них городских жителей было 46 (51,1 %) человек, сельских – 44 (48,9 %) пациента. Официально неработающими трудоспособного возраста являлись 42 (46,7 %) пациента, пенсионерами – 9 (10 %) человек, студентами высших и средних профессиональных заведений – 5 (5,6 %) больных. Контакт с больными туберкулезом имел место в 19 случаях (21,1 %), из очага смерти – 3 (3,3 %) эпизода. Табакокурение отмечено в 32 (35,6 %) случаях. Заболевание выявлено по обращаемости: 44 (48,9 %) человека, флюорографически – 46 (51,1 %) пациентов.

Обострение туберкулезного процесса было констатировано у 3 (3,3 %) человек, рецидив заболевания – у 15 (16,7 %) пациентов. Находились на учете у фтизиатра (по поводу контакта, активного или неактивного туберкулеза) 26 (28,9 %) человек, в 5 (5,6 %) случаях был зафиксирован отрыв от лечения.

Среди клинических форм туберкулеза легких преобладал инфильтративный туберкулез легких – 54 (60 %) случая, диссеминированный туберкулез легких – 13 (14,4 %) наблюдений, туберкулема – 8 (8,9 %) эпизодов, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 4 (4,4 %) случая, туберкулез плевры – 4 (4,4 %) наблюдения, очаговый туберкулез легких – 3 (3,3 %) эпизода, кавернозный туберкулез легких – 3 (3,3 %) случая, цирротический туберкулез легких – 1 (1,1 %) эпизод.

Иммунологический статус оценивали посредством определения стандартной иммунограммы, а также содержания в сыворотке крови больных TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 (ИФА, «Цитокин», Россия), аутоантител к коллагену (АТК) I и III типов (ИФА, «Имтек», Россия). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести было зафиксировано у 26 (28,9 %) человек, удовлетворительное – у 64 (71,1 %) пациентов. Предъявляли жалобы на слабость 55 (61,1 %) больных, субфебрильную температуру – 20 (22,2 %) пациентов, фебрильную температуру – 10 (11,1 %) человек, кашель – 54 (60 %) больных, выделение скудной слизистой мокроты – 33 (36,7 %) пациента, выделение гнойной мокроты – 7 (7,8 %) пациентов, кровохарканье – 1 (1,1 %) человек.

Одышка при физической нагрузке была отмечена у 19 (21,1 %) больных, в покое – у 1 (1,1 %) пациента; боли в грудной клетке на стороне поражения зафиксированы у 8 (8,9 %) человек. При аускультации жесткое дыхание выслушивалось в 6 (6,7 %) случаях, ослабленное – в 17 (18,9 %) наблюдениях, влажные хрипы – в 7 (7,8 %) случаях, сухие – в 6 (6,7 %) эпизодах.

По данным спирометрии жизненная емкость легких (ЖЕЛ) была резко снижена у 12 (13,3 %) больных, умеренные изменения отмечены у 22 (24,4 %) обследованных (рис. 1).

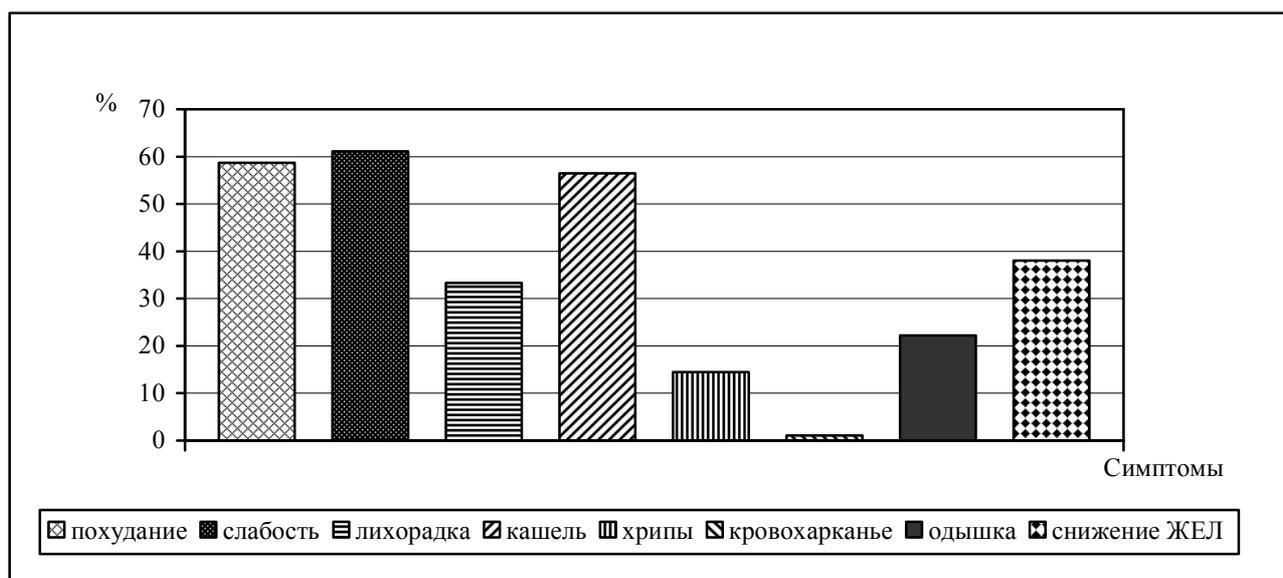


Рис. 1. Симптомы, характерные для больных туберкулезом

Диаскинтест (поставлен 80 из 90 пациентов) был отрицательный у 6 (7,5 %) человек, сомнительный – у 1 (1,2 %) пациента, положительный – у 41 (51,3 %) больного, гиперергический – у 32 (40 %) обследованных.

По площади поражения легочной ткани пациенты распределились следующим образом: 1 сегмент – 9 (10 %) человек, 2 сегмента – 31 (34,4 %) пациента, 3 сегмента – 24 (26,7 %) человека, 4 сегмента – 20 (22,2 %) больных, 5 сегментов – 2 (2,2 %) обследованных, туберкулез плевры – 4 (4,4 %) пациента. Деструкция легких выявлена в 40 (44,4 %) случаях, бактериовыделение – в 63 (70 %) наблюдениях.

Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам была констатирована в 30 случаях (монорезистентные штаммы МБТ – 6 (6,7 %) человек, полирезистентные – 12 (13,3 %) человек, множественная лекарственная устойчивость – 11 (12,2 %) человек, широкая лекарственная устойчивость – 1 (1,1 %) больной), в свою очередь, чувствительность к противотуберкулезным препаратам была сохранена в 21 (23,3 %) случае.

В иммунограмме фагоцитарное число у больных туберкулезом легких меньше нормы было у 4,3 %, но КАФ (коэффициент активных фагоцитов) у большинства (69,6 %) был снижен ( $1,98 \pm 1,07$  при норме 2,5–2,9), так же, как снижен и процент фагоцитоза (67,4 %), составивший в среднем  $56,35 \pm 13,89$  % при норме 65–95 % (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных туберкулезом

Показатель	Отклонения от нормы	Средние значения
Фагоцитарное число	Снижено у 4,3 %	$6,17 \pm 1,46$ , при норме 4,0–10,0
КАФ	Снижен у 69,6 %	$1,98 \pm 1,07$ , при норме 2,5–2,9
Процент фагоцитоза	Снижен у 67,4 %	$56,35 \pm 13,89$ %, при норме 65–95 %
IL-10	Повышен у 50 %	$13,15 \pm 10,03$ пг/мл
IL-1 $\beta$	Повышен у 29,9 %	$11,9 \pm 15,52$ пг/мл
TNF- $\alpha$	Повышен у 2,3 %	$5,96 \pm 1,69$ пг/мл
В <sub>отн</sub> -лимфоциты	Повышен у 84,8 %	$22,3 \pm 5,74$ у.е., при норме 11,9–15,9 у.е.
Циркулирующие иммунные комплексы	Повышены у 41,3 %	$58,15 \pm 33,19$ у.е., при норме 0–65 у.е.
АТК I типа	Повышен у 42,3 %	$0,1 \pm 0,05$ ед. опт. пл.
АТК III типа	Повышен у 21,6 %	$0,11 \pm 0,04$ ед. опт. пл.

Содержание IL-10 у больных туберкулезом легких составило  $13,15 \pm 10,03$  пг/мл, в 45 (50 %) случаев превысив референтные значения, причем наиболее высокие значения данного показателя

отмечены при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани, а также при туберкулезе плевры ( $r = 0,6$ ). Так как концентрация IL-1 $\beta$  у 63 (70,1 %) больных оставалась в пределах нормы, то, возможно, это связано с тем, что на фоне снижения активности фагоцитов и процента фагоцитоза наблюдается компенсаторная гиперпродукция Т-клеток, по-видимому, преимущественно Th<sub>2</sub> звена. Уровень IL-1 $\beta$  ( $11,9 \pm 15,52$  пг/мл) колебался в значимых пределах, достигая максимальных значений (214,93 пг/мл) при двухсторонней локализации специфического процесса с распадом легочной ткани.

TNF- $\alpha$  определяли в среднем на уровне  $5,96 \pm 1,69$  пг/мл. Отсутствие его возрастания у 97,7 % больных, возможно, свидетельствует об иммунологической недостаточности наблюдаемой группы (табл. 1).

Отмечено увеличение содержания относительного числа В-лимфоцитов в 84,8 % случаев ( $22,3 \pm 5,74$  у.е. при норме 11,9–15,9 у.е.), V<sub>абс</sub> – в 43,5 % случаев, циркулирующих иммунных комплексов – в 41,3 % случаев. Уровень АТК I типа у обследованных пациентов составил  $0,1 \pm 0,05$  ед. опт. пл., в 42,3 % случаев превысив референтные значения. Повышенное содержание АТК III типа констатировано в 21,6 % случаев при среднем значении  $0,11 \pm 0,04$  ед. опт. пл. (табл. 1). Установлено, что чем распространеннее был процесс, тем выше был уровень аутоантител к коллагену как I ( $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$ ), так и III типов ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,015$ ). Для цитокинов данная зависимость не выявлена (для IL-1 $\beta$   $p = 0,45$ ; IL-10  $p = 0,3$ ; TNF- $\alpha$   $p = 0,36$ ). Таким образом, у больных с более распространенными формами туберкулеза наблюдаются признаки стимуляции пролиферации фибробластов, что доказывается возрастанием уровня аутоантител к коллагену как I типа, так и III типов.

#### **Выводы:**

1. При туберкулезе легких гиперпродукция Т-лимфоцитов преимущественно Th<sub>2</sub> звена возникает на фоне снижения фагоцитарной активности клеток, о чем свидетельствует повышение содержания IL-10 у 50 % обследованных, и IL-1 $\beta$  – у 29,9 % больных.

2. Возрастание содержания В-лимфоцитов (V<sub>отн</sub> – 84,8 % случаев, V<sub>абс</sub> – 43,5 % случаев) и циркулирующих иммунных комплексов (41,3 % случаев), в ряде случаев сочетающееся с повышением концентрации IL-10, направлены на компенсацию негативного воздействия микобактерий туберкулеза на организм больного.

3. У больных туберкулезом легких, поступивших в стационар в удовлетворительном состоянии или средней степени тяжести, наиболее характерно увеличение уровня IL-10 и IL-1 $\beta$ , тогда как TNF- $\alpha$  остается в пределах нормы.

4. Наиболее высокая концентрация IL-10 и IL-1 $\beta$  отмечается при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани.

5. Чем обширнее специфический процесс, тем интенсивнее идет стимуляция пролиферации фибробластов в зоне поражения, что подтверждается повышенным уровнем аутоантител к коллагену как I ( $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$ ), так и III типов ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,015$ ).

#### **Список литературы**

1. Васильева, Е. В. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов для оценки активности туберкулезного процесса / Е. В. Васильева, В. Н. Вербов, И. Ю. Никитина, Н. Е. Любимова, Н. А. Арсентьева, А. В. Семенов, А. А. Тоголян // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 99–100.

2. Ерохин, В. В. Научные исследования во фтизиатрии : достижения и перспективы / В. В. Ерохин // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 16–23.

3. Полунина, О. С. Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой / О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, И. Н. Полунина, Н. Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 72–78.

4. Поспелов, А. Л. Уровень синтеза IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков / А. Л. Поспелов, М. М. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 36–40.

5. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общей практики) / под ред. В. И. Покровского. – М. : Триада, 2005. – 559 с.

6. Стройкова, Т. Р. Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, М. Г. Донская // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 84–88.

7. Ягода, А. В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 61–68.

8. Capossela, S. Degenerated human intervertebral discs contain autoantibodies against extracellular matrix proteins / S. Capossela, P. Schläfli, A. Bertolo, T. Janner, B. M. Stadler, T. Pötzel, M. Baur, J. V. Stoyanov // *Eur. Cell Mater.* – 2014. – Vol. 27. – P. 251–263.
9. Elkington, P. T. Matrix metalloproteinases in tuberculosis / P. T. Elkington, C. A. Ugarte-Gil, J. S. Friedland // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 456–464.
10. Elkington, P. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. P. Elkington, T. Shiomi, R. Breen, R. K. Nuttall, C. A. Ugarte-Gil, N.F. Walker, L. Saraiva, B. Pedersen, F. Mauri, M. Lipman, D. R. Edwards, B. D. Robertson, J. D'Armiento, J. S. Friedland // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1827–1833.
11. González-Avila, G. Mycobacterium tuberculosis effects on fibroblast collagen metabolism / G. González-Avila, C. Sandoval, M. T. Herrera, V. Ruiz, B. Sommer, E. Sada, C. Ramos, M. C. Sarabia // *Respiration.* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 195–202.
12. Price, N. M. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks / N. M. Price, R. H. Gilman, J. Uddin, S. Recavarren, J. S. Friedland // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 10. – P. 5579–5586.
13. Quiding-Järbrink, M. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection / M. Quiding-Järbrink, D. A. Smith, G. J. Bancroft // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, № 9. – P. 5661–5670.
14. Salgame, P. MMPs in tuberculosis : granuloma creators and tissue destroyers / P. Salgame // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1686–1688.
15. Sakamoto, K. Mycobacterial trehalosedimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases / K. Sakamoto, M. J. Kim, E. R. Rhoades, R. E. Allavena, S. Ehrh, H. C. Wainwright, D. G. Russell, K. H. Rohde // *Infect. Immun.* – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 764–776.
16. Schluger, N. W. The host immune response to tuberculosis / N. W. Schluger, W. N. Rom // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 3. – P. 679–691.
17. Wright, K. M. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis / K. M. Wright, J. S. Friedland // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 75, № 6. – P. 1086–1092.
18. Yorsangsukkamol, J. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes / J. Yorsangsukkamol, A. Chairasert, T. Palaga, T. Prammananan, K. Faksri, P. Palittapongarnpim, N. Prayoonwiwat // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 240–251.

## References

1. Vasil'eva E. V., Verbov V. N., Nikitina I. Y., Lyubimova N. E., Arsent'eva N. A., Semenov A. V., Totolyan A. A. Informativnost' opredeleniya spontannoy i spetsificheskoy produktsii tsitokinov dlya otsenki aktivnosti tuberkuleznogo protsessa [Significance detection of spontaneous and specific cytokine production to evaluating activity of tuberculosis process]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. [Bulletin of Ural Medical Academic Science]*, 2012, vol. 41, no. 4, pp. 99–100.
2. Erokhin V. V. Nauchnye issledovaniya vo ftiziatrii: dostizheniya i perspektivy [Researches in phthisiology: progress and promises]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2013, no. 5, pp. 16–23.
3. Polunina O. S., Voronina L. P., Sevostyanova I. V., Polunin I. N., Perova N. Y. Immuno-vospalitel'naya aktivatsiya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The immune-inflammatory mobilization in patients with bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 72–78.
4. Pospelov A. L., Averbakh M. M., Gubkina M. F. Uroven' sinteza IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-10 na raznykh etapakh lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov [The level of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 synthesis at different stages of treatment for tuberculosis in children and adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Disease]*, 2011, no 8, pp. 36–40.
5. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii i allergologii, immunogenetike, immunofarmakologii (dlya vrachey obshchey praktiki) [Guidance in Clinical Immunology and Allergology, Immunogenetics, Immunopharmacology (for general practitioners)] / Ed. V. I. Pokrovskiy, Moscow, Triada, 2005, 559 p.
6. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Donskaya M. G. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie plazmennogo endotelina-1 i faktora rosta fibroblastov u detey s tyazhelym techeniem bronkhial'noy astmy [Clinical diagnostic value of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with severe asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 84–88.
7. Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Autoimmunnye aspekty narusheniya kollagenovogo gomeostaza pri nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [Autoimmune aspects of collagen homeostasis disorder in undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Meditsinskaya immunologiya. [Medical immunology]*, 2007, vol. 9, no 1, pp. 61–68.
8. Capossela S., Schläfli P., Bertolo A., Janner T., Stadler B. M., Pötzel T., Baur M., Stoyanov J. V. Degenerated human intervertebral discs contain autoantibodies against extracellular matrix proteins. *Eur. Cell Mater.*, 2014, no. 27, pp. 251–263.
9. Elkington P. T., Ugarte-Gil C. A., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no 2, pp. 456–464.

10. Elkington P., Shiomi T., Breen R., Nuttall R. K., Ugarte-Gil C. A., Walker N. F., Saraiva L., Pedersen B., Mauri F., Lipman M., Edwards D. R., Robertson B. D., D'Armiento J., Friedland J. S. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1827–1833.
11. González-Avila G., Sandoval C., Herrera M. T., Ruiz V., Sommer B., Sada E., Ramos C., Sarabia M. C. Mycobacterium tuberculosis effects on fibroblast collagen metabolism. *Respiration*, 2009, vol. 77, no. 2, pp. 195–202.
12. Price N. M., Gilman R. H., Uddin J., Recavarren S., Friedland J. S. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculous granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 10, pp. 5579–5586.
13. Quiding-Järbrink M., Smith D. A., Bancroft G. J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect Immun.* 2001, vol. 69, no 9, pp. 5661–5670.
14. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.* 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686–1688.
15. Sakamoto K., Kim M. J., Rhoades E. R., Allavena R. E., Ehrt S., Wainwright H. C. Russell D. G. Rohde K. H. Mycobacterial trehalosedimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 3, pp. 764–776.
16. Schluger N. W., Rom W. N. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, vol. 157, no 3, pp. 679–691.
17. Wright K. M., Friedland J. S. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, no. 6, pp. 1086–1092.
18. Yorsangsuksamol J., Chairprasert A., Palaga T., Prammananan T., Faksri K., Palittapongarnpim P. Prayoon-wiat N. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2011 vol. 29, no. 3, pp. 240–251.

УДК 612.111.22

03.03.00 – Физиология

Л.Д. Цатурян, А.А. Шевякова, Е.О. Меликбекян,  
Р.Х. Кувандыкова, М.О. Цатурян, 2016

### **ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЮНОШЕЙ РАЗНОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С УЧЕТОМ ТИПОВ КОНСТИТУЦИИ**

*Цатурян Людмила Дмитриевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: 8-928-007-74-15, e-mail: L\_tsaturian@mail.ru.

*Шевякова Анна Анатольевна*, соискатель кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: 8-928-011-70-90, e-mail: anna-gsu@yandex.ru.

*Меликбекян Елена Олеговна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: (8652) 35-24-90, e-mail: E-tsaturian@yandex.ru.

*Кувандыкова Радмила Хамитовна*, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: (8652) 35-24-90, e-mail: rada.kuvandykova@gmail.com.

*Цатурян Маргарита Олеговна*, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, тел.: (8652) 35-24-90, e-mail: L\_tsaturian@mail.ru.

При использовании индивидуально-типологического подхода в ходе исследования установлены вариативные пределы изменчивости показателей клеточных элементов крови у юношей русской и армянской национальностей, проживающих в Ставропольском крае. Полученные данные с учетом типов конституции убедительно свидетельствуют о том, что морфофункциональные особенности гематологических параметров связаны с условиями окружающей среды, а также с этническими особенностями.

**Ключевые слова:** юноши, этнос, типы конституции, показатели периферической крови, эритроциты, эритроцитарные индексы.

## **FEATURES OF INDICES OF PERIPHERAL BLOOD CELLS IN YOUNG MEN OF DIFFERENT NATIONALITIES TAKING INTO ACCOUNT THEIR SOMATOTYPES**

*Tsaturyan Lyudmila D.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: 8-928-007-74-15, e-mail: L\_tsaturian@mail.ru.

*Shevyakova Anna A.*, External doctoral candidate, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: 8-928-011-70-90, e-mail: anna-gsu@yandex.ru.

*Melikbekyan Elena O.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: (8652) 35-24-90, e-mail: E-tsaturian@yandex.ru.

*Kuvandykova Radmila Kh.*, Assistant, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: (8652) 35-24-90, e-mail: rada.kuvandykova@gmail.com.

*Tsaturyan Margarita O.*, Assistant, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: (8652) 35-24-90, e-mail: L\_tsaturian@mail.ru.

When using an individual-typological approach to the study we have established variative limits of changeability indices of cellular elements of blood in young men of the Russian and Armenian nationality residing in the Stavropol Territory. The obtained data taking into account somatotypes convincingly demonstrate that morphofunctional features of hematological parameters are connected with environmental conditions and ethnic features as well.

**Key words:** young men, ethnos, somatotypes, indices of peripheral blood, erythrocytes, erythrocyte indices.

**Введение.** Систему крови можно рассматривать как своеобразную систему, в которой происходят различные типы колебаний физико-химических и морфологических параметров, протекающих в относительно узких границах, систему, остро реагирующую практически на любые воздействия, которым подвергается организм. Кроме того, система крови динамична, она постоянно обновляется, механизмы ее регуляции действуют в основном по принципу обратной связи. Любое отклонение этой системы от состояния динамического равновесия ведет к тяжелым последствиям для всего организма [1, 4, 6, 7]. Кровь, выполняя в организме важнейшие метаболические функции (дыхания, питания и экскреции), одновременно является носителем информации, позволяющим ей при необходимости включать адаптационные резервы организма [5]. Как свидетельствуют исследования последних лет, у представителей различных этнических групп имеются особенности периферической крови, которые являются следствием влияния условий среды и ответной реакции организма [8]. Учитывая, что морфологические показатели эритроцитов человека различаются в зависимости от пола и возраста, а также климато-географических условий проживания [3], исследование их метаболических процессов и механизмов регуляции на сегодняшний день все более актуализируется.

**Цель:** изучить особенности количественных и морфологических показателей клеток периферической крови у юношей разных национальностей, проживающих на территории Ставропольского края, с учетом типа конституции.

**Материалы и методы исследования.** В результате экспедиционных исследований проведено обследование практически здоровых юношей (17–21 год), обучающихся в вузах и средних специальных учебных заведениях и проживающих в Ставрополе, Пятигорске и Кисловодске. Критериями отбора послужили проживание обследуемых в разных природно-климатических условиях и их этническая принадлежность. На основании анкетного опроса в обследовании принимали участие юноши, имеющие в двух поколениях родителей одной национальности и проживающие на одной территории как минимум два поколения. Обследованные студенты, давшие письменное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (2015), были разделены на две группы: I группа – 78 русских юношей (Ставрополь), II группа – 56 юношей армянской национальности (Пятигорск, Кисловодск).

Морфологические параметры: рост тела (Р), вес тела (В), окружность грудной клетки (ОГК) оценивали с помощью антропометрического метода, используя медицинские весы, ростомер, сантиметровую ленту. Далее рассчитывали индекс Пинье ( $ИП = Р - (В + ОГК)$ ), который позволил выделить типы конституции: астенический, нормостенический и гиперстенический.

Изучение количественных параметров периферической крови проводили с применением кондуктометрического метода на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell-Din-1700» фирмы «Эббот» (США). Анализу подверглись следующие показатели периферической крови:

RBC (red blood cells) – общее количество эритроцитов ( $10^{12}/л$ ); WBC (white blood cells) – общее количество лейкоцитов ( $10^9/л$ ); PLT (platelet) – общее количество тромбоцитов в периферической крови ( $10^9/л$ ); HGB (hemoglobin) – концентрация гемоглобина в крови (г/л); эритроцитарные индексы: MCV (mean corpuscular volume) – средний корпускулярный объем эритроцита (фл); MCH (mean cell hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг); MCHC (mean cell hemoglobin concentration) – концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл); RDW (Red cell Distribution Width) – показатель, отражающий степень анизоцитоза (%). Анализ данных проводили с использованием описательной статистики прикладной программы «Microsoft Excel for Windows 2007» и «SPSS Statistics». Вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m). Статистическая значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. За критический уровень значимости различий принимали значение  $p \leq 0,05$  (95 %).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Распределение типов телосложения в группе русских и армянских юношей характеризовалось преобладанием нормостенического типа телосложения (66,7 % и 65,8 % соответственно). У 27,1 % русских и 20,5 % армянских юношей установлен гиперстенический тип телосложения. Выявленная астенизация в меньшей степени проявляется в группе русских студентов (6,2 %) в сравнении с армянскими (13,7 %). Далее нами проведен анализ основных показателей клеток периферической крови у юношей с учетом типа конституции (табл. 1).

Таблица 1

**Основные показатели периферической крови у юношей разной национальности**

Показатели (M ± m)	Типы телосложения		
	Русские юноши (n = 78)		
	астеники (n = 5)	нормостеники (n = 51)	гиперстеники (n = 22)
WBC, $10^9/л$	5,16 ± 0,54	6,18 ± 0,67	5,77 ± 0,26
RBC, $10^{12}/л$	3,31 ± 0,58	4,06 ± 0,42	4,81 ± 0,31
HGB, г/л	122,01 ± 7,23	123,63 ± 2,88	131,33 ± 3,87
PLT, $10^9/л$	270,03 ± 28,15	226,1 ± 23,41	321,05 ± 18,35
	Армянские юноши (n = 56)		
	астеники (n = 9)	нормостеники (n = 33)	гиперстеники (n = 14)
	WBC, $10^9/л$	7,10 ± 0,67	7,16 ± 0,52
RBC, $10^{12}/л$	5,18 ± 0,28	5,51 ± 0,11	5,74 ± 0,21
HGB, г/л	148,21 ± 6,13	157,25 ± 2,92	155,66 ± 4,78
PLT, $10^9/л$	255,14 ± 32,15	223,75 ± 21,88	224,66 ± 28,47
p			
WBC, $10^9/л$	$p_1 = 0,012$	$p_2 = 0,631$	$p_3 = 0,266$
RBC, $10^{12}/л$	$p_1 = 0,028$	$p_2 = 0,001$	$p_3 = 0,002$
HGB, г/л	$p_1 = 0,006$	$p_2 = 0,001$	$p_3 = 0,001$
PLT, $10^9/л$	$p_1 = 0,201$	$p_2 = 0,109$	$p_3 = 0,001$

*Примечание: значимость различий показателей:  $p_1$  – между астениками русской и армянской национальности;  $p_2$  – между нормостениками русской и армянской национальности,  $p_3$  – между гиперстениками русской и армянской национальности*

Как свидетельствуют данные таблицы 1, показатель реакции организма на действие различных экзо- и эндогенных факторов WBC оказался статистически значимо выше ( $p = 0,012$ ) между астениками русской и армянской национальности. Сравнительный анализ показателей RBC и HGB у юношей обеих групп всех трех типов телосложения выявил существенные различия. RBC у юношей армянской национальности всех трех типов телосложения оказались статистически значимо выше ( $p_1 = 0,028$ ;  $p_2 = 0,001$ ;  $p_3 = 0,002$ ) по сравнению со студентами русской национальности. HGB в группе у юношей армянской национальности всех трех типов телосложения имел аналогичную динамику распределения ( $p_1 = 0,006$ ;  $p_2 = 0,001$ ;  $p_3 = 0,001$ ). У гиперстеников русской национальности установлено статистически значимое повышение уровня PLT в сравнении с гиперстениками армянской национальности ( $p_3 = 0,001$ ).

Эритроцитарные индексы характеризуют морфологию эритроцитов. В данном исследовании рассмотрены эритроцитарные индексы и показатель анизоцитоза в группах юношей Ставропольского региона с учетом соматотипологической диагностики (табл. 2).

Морфометрические параметры эритроцитов у русских и армянских юношей

Показатели (M ± m)	Типы телосложения		
	Русские юноши (n = 78)		
	астеники (n = 5)	нормостеники (n = 51)	гиперстеники (n = 22)
MCV, фл	75,9 ± 1,01	73,3 ± 0,91	86,43 ± 1,70
MCH, пг	26,01 ± 0,98	25,02 ± 0,38	29,03 ± 1,14
MCHC, г/дл	28,01 ± 0,34	28,74 ± 0,31	33,63 ± 0,84
RDW, %	12,84 ± 0,58	12,61 ± 0,21	14,7 ± 1,08
	Армянские юноши (n = 56)		
	астеники (n = 9)	нормостеники (n = 33)	гиперстеники (n = 14)
	MCV, фл	82,11 ± 1,89	82,17 ± 1,12
MCH, пг	28,6 ± 0,91	27,56 ± 0,33	28,21 ± 0,69
MCHC, г/дл	32,14 ± 0,87	33,56 ± 0,43	33,07 ± 0,72
RDW, %	15,12 ± 0,68	15,26 ± 0,13	15,15 ± 0,34
P			
MCV, фл	p <sub>1</sub> = 0,018	p <sub>2</sub> = 0,001	p <sub>3</sub> = 0,093
MCH, пг	p <sub>1</sub> = 0,002	p <sub>2</sub> = 0,001	p <sub>3</sub> = 0,211
MCHC, г/дл	p <sub>1</sub> = 0,001	p <sub>2</sub> = 0,001	p <sub>3</sub> = 0,113
RDW, %	p <sub>1</sub> = 0,003	p <sub>2</sub> = 0,001	p <sub>3</sub> = 0,128

Примечание: значимость различий показателей: p<sub>1</sub> – между астениками русской и армянской национальностей, p<sub>2</sub> – между нормостениками русской и армянской национальностей, p<sub>3</sub> – между гиперстениками русской и армянской национальностей

Анализ эритроцитарных индексов среди юношей разных типов телосложения свидетельствует о неоднородном распределении данных показателей. В группе русских юношей нормостенического типа телосложения выявлены наименьшие значения MCV (73,3 ± 0,91 фл). Тенденция к увеличению данного показателя отмечается в группе гиперстеников русской национальности (86,43 ± 1,70 фл). При изучении индексов MCH и MCHC наибольшими значениями характеризовались русские юноши гиперстенического типа телосложения. Индекс RDW характеризует колебания объема эритроцитов, рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов. Среди армянских юношей в группе нормостеников установлен наибольший процент встречаемости гетерогенных эритроцитов (15,26 ± 0,13 %).

Анализ основных параметров периферической крови у юношей русской и армянской национальностей с учетом соматотипов иллюстрирует наличие существенных различий, в большей мере свойственных клеткам эритроидного ряда. У юношей армянской национальности всех трех типов телосложения наблюдается более выраженный диапазон распределения эритроцитов по объему, предполагающий наличие как макро-, так и микроцитов, что подтверждается более высокими значениями RDW. Данная тенденция, вероятно, обусловлена условиями проживания армянских юношей в условиях относительного высокогорья и влиянием пониженного барометрического атмосферного давления на процесс эритропоэза.

Кроме того, можно считать доказанным, что в определенных условиях как остро возникших, так и хронических, когда появляется потребность организма в клетках крови, наряду с основным фоновым кроветворением может включаться и параллельное – шунтовое кроветворение, образующее дополнительную популяцию клеток. В работах А.И. Воробьева [1] высказывается точка зрения о развитии шунтового кроветворения, механизм которого связан с исключением одного или нескольких циклов митотических делений эритроидных клеток в костном мозге. В результате чего большее количество делящихся клеток достигает дифференцированной стадии при меньшем числе митозов и, соответственно, имеют больший размер. Следовательно, повышение величины показателя RDW можно считать маркером гипоксического состояния тканей [2, 8, 9, 10, 11, 12].

**Заключение.** Проведенный анализ основных показателей клеточных элементов периферической крови среди юношей Ставропольского края с учетом типов телосложения и национальной принадлежности позволил установить вариативность изучаемых показателей. В большей мере различия касаются эритроцитов и эритроцитарных индексов. Выраженность адаптивных изменений периферической крови определяется особенностями природно-климатических условий. Из всех клеток периферической крови эритроциты наиболее чутко реагируют на действие внутренних и внешних

факторов. У армянских юношей по сравнению с юношами русской национальности изменения эритроцитов и эритроцитарных индексов связаны с опосредованным усилением процессов эритропоэза.

### Список литературы

1. Воробьев, А. И. Схема кроветворения / А. И. Воробьев, Н. И. Дризе, И. Л. Чертков // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1995. – № 1. – С. 7–14.
2. Егорова, Е. Н. RDW как маркер гипоксического состояния тканей / Е. Н. Егорова, Р. А. Пустовалова, М. А. Горшкова // Наука и образование в XXI веке : мат-лы Международной научно-практической конференции (г. Тамбов, 31 октября 2014 г.). – Тамбов : Изд-во ООО «Консалтинговая компания Юком», 2014. – Ч. 11. – С. 42–43.
3. Козинец, Г. И. Кровь и инфекция / Г. И. Козинец, В. В. Высоцкий, В. М. Погорелов, А. А. Еровиченков, В. А. Малов – М.: Триада-Фарм, 2001. – 456 с.
4. Козинец, Г. И. Физиологические системы организма человека, основные показатели / Г. И. Козинец. – М. : Триада-Х, 2000. – 336 с.
5. Козинец, Г. И. Кровь как индикатор состояния организма / Г. И. Козинец, В. В. Высоцкий. – М. : Практическая медицина, 2014. – 208 с.
6. Кривошапкина, З. Н. Биохимический спектр сыворотки крови как отражение адаптивных метаболических процессов у жителей высоких широт : дис. ... канд. биол. наук / З. Н. Кривошапкина. – Якутск, 2010. – 130 с.
7. Сарычева, Т. Г. Морфофункциональная характеристика эритрона в норме (обзор литературы) / Т. Г. Сарычева, Г. И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 5. – С. 3–8.
8. Цатурян, Л. Д. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Д. Цатурян. – М., 2009. – 41 с.
9. Braun, E. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia / E. Braun, E. Domany, Y. Kenig, Y. Mazor, B. F. Makhoul, Z. S. Azzam // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. R194.
10. Chen, B. RDW to platelet ratio : a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B / B. Chen, B. Ye, J. Zhang, L. Ying, Y. Chen // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e 68780.
11. Hunziker, S. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients / S. Hunziker, L. A. Celi, J. Lee, M. D. Howell // Clit Care. – 2012. Vol. 16, № 3. – P. R89.
12. Lou, Y. F. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B / Y. F. Lou, M. Y. Wang, W. L. Mao // PLoS One. – 2012. Vol. 7, № 5. – P. e 37644.

### References

1. Vorob'ev A. I., Drize N. I., Chertkov I. L. Skhema krovetvoreniya [Diagram of hemopoiesis]. Problemy gematologii i perelivaniya krovi [Problems of hematology and blood transfusion], 1995, no. 1, pp. 7–14.
2. Egorova, E. N., Pustovalova R. A., Gorshkova M. A. RDW kak marker gipoksicheskogo sostoyaniya tkaney [RDW as a marker of a hypoxic state of tissues]. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Nauka i obrazovanie v XXI veke 31 oktyabrya 2014 g. [Materials of the International Scientific and Practical Conference "Science and Education in the 21st century". October 31, 2014]. Tambov, Publishing house LLC "Yukom" Consulting Company", 2014, pp. 42-43.
3. Kozinets G. I., Vysotskiy V. V., Pogorelov V. M., Erovichenkov A. A., Malov V. A. Krov' i infektsiya [Blood and infection]. Moscow, Triada-Farm, 2001, 456 p.
4. Kozinets G. I. Fiziologicheskie sistemy organizma cheloveka, osnovnye pokazateli [Physiological systems of a human body, main indices]. Moscow, Triada-X, 2000, 336 p.
5. Kozinets, G. I., Vysotskiy V. V. Krov' kak indikator sostoyaniya organizma [Blood as an indicator of a condition of an organism]. Moscow, Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2014, 208 p.
6. Krivoshapkina Z. N. Biokhimicheskiy spektr syvorotki krovi kak otrazhenie adaptivnykh metabolicheskikh protsessov u zhiteley vysokikh shirot. Dissertatsiya kandidata biologicheskikh nauk [Biochemical range of blood serum as a reflection of adaptive metabolic processes at inhabitants of high latitudes. Thesis of Candidate of Biological Sciences]. Yakutsk, 2010, 130 p.
7. Sarycheva T. G., Kozinets G. I. Morfofunktsional'naya kharakteristika eritrona v norme (obzor literatury) [Normal morphofunctional characteristic of erythron (literature review)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics], 2001, no 5, pp. 3–8.
8. Tsaturyan L. D. Sravnitel'naya ekologo-fiziologicheskaya kharakteristika adaptivnykh reaktsiy organizma obsledovannykh raznykh etnicheskikh grupp. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Comparative ecological and physiological characterization of adaptive reactions of an organism of the surveyed different ethnic groups. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 41 p.
9. Braun E., Domany E., Kenig Y., Mazor Y., Makhoul B. F., Azzam Z. S. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. Crit. Care, 2011, vol. 15, no. 4, p. R194.

10. Chen B., Ye B., Zhang J., Ying L. Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. PLoS One, 2013, vol. 8, no. 7, p. e 68780.
11. Hunziker S., Celi L. A., Lee J., Howell M. D. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. Crit Care, 2012, vol. 16, no. 3, p. R89.
12. Lou Y. F., Wang M. Y., Mao W. L. Clinical Usefulness of Measuring Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Hepatitis B. PLoS One, 2012, vol. 7, no. 5, p. e 37644.

УДК 615.454.21

14.04.00 – Фармацевтические науки

© А.А. Цибизова, И.А. Брынцева, М.А. Самотруева,  
С.А. Тимошин, В.И. Войнова, 2016

## **РАЗРАБОТКА СОСТАВА РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТОМ СУЛЬФИДНО-ИЛОВОЙ ГРЯЗИ «ТИНАКСКАЯ»**

*Цибизова Александра Александровна*, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

*Брынцева Ирина Александровна*, директор, ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Тинаки», Россия, 416132, Наримановский район, с. Рассвет, тел.: (8512) 57-90-54; e-mail: info@tinaki.ru.

*Самотруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

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

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

Отражены вопросы разработки состава ректальных суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи «Тинакская». На основе оценки структурно-механических показателей экспериментальных суппозиторий выбрана наиболее перспективная основообразующая субстанция. Определена стабильность суппозиторий путем определения кислотного, перекисного и йодного чисел непосредственно после приготовления и в процессе хранения суппозиторий в течение 12 месяцев.

*Ключевые слова:* сульфидно-иловая грязь «Тинакская», масляный экстракт грязи, суппозитории.

## **FORMULATION DEVELOPMENT OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH OIL EXTRACT OF THE “TINAKSKAYA” SULFIDE-SILT MUD**

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

*Bryntseva Irina A.*, Director, Federal rehabilitation center “Tinaki”, Rassvet village, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

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

*Timoshin Sergey A.*, Deputy Director for medical work, Federal rehabilitation center “Tinaki”, Rassvet village, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

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

The article deals with formulation development of rectal suppositories with an oil extract of the “Tinakskaya” sulfide-silt mud. Based on the assessment of structural-mechanical characteristics of experimental suppositories the most promising underlying substance has been selected. The stability of the suppositories has been specified by determining acid, peroxide and iodine numbers directly after preparation of the suppositories and during their storage in for 12 months.

**Key words:** the “Tinakskaya” sulphide-silt mud, oil extract of mud, suppositories.

**Введение.** Поиск и создание новых средств, отличающихся высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью, является одной из актуальных задач современного здравоохранения. Значительный интерес в этой области вызывает создание препаратов природного происхождения при обязательном соблюдении рационального использования природных ресурсов [12, 13, 16].

Одним из богатых источников биологически-активных веществ является лечебная грязь. Согласно официальному определению, лечебные грязи – это природные коллоидальные органоминеральные образования (иловые, торфяные, сопочные и др.), обладающие пластичностью, высокой теплоемкостью и медленной теплоотдачей и содержащие биологически активные вещества (соли, газы, витамины, ферменты, гормоны и др.) и живые микроорганизмы. Лечебные грязи представляют собой природные образования (осадки различных водоемов, торфяные отложения болот, извержения грязевых вулканов и др.) [12, 13]. Пелоиды формируются под воздействием микроорганизмов, в результате чего они насыщаются биогенными компонентами (соединениями азота, серы, углерода и др.). Составными частями пелоидов являются грязевой раствор (вода с растворенными в ней солями, органическими веществами и газами), остов грязи (грубодисперсная ее часть, включающая в себя частицы глины и песка, слаборастворимые соли кальция и магния, грубые органические остатки) и коллоидный комплекс (тонкодисперсная ее часть) [21, 22].

Используемые в России лечебные грязи генетически подразделяются на 4 основные группы: торфяную, сапропелевую, сульфидно-иловую и сопочную. Каждая из них в зависимости от своих физических свойств и химического состава делится на типы и разновидности (по соотношению органической и минеральной частей, содержанию сульфидов железа, минерализации грязевого раствора, показателю рН), которые учитываются в методиках их применения – при определении объема процедурной грязи, площади ее наложения, температуры ее нагрева, длительности процедуры [16, 23, 24].

Причиной неиссякаемого интереса к лечебным грязям служит их высокая эффективность при различных заболеваниях. Грязевые процедуры оказывают на организм многостороннее действие, ни одно из современных лекарственных средств по широте биологического действия не может сравниться с активностью лечебной грязи, которая обусловлена температурным, химическим и механическим факторами. Важно отметить, что лечебная грязь проявляет не только локальное, но и системное воздействие, оказывая влияние на нейрогуморальные механизмы регуляции всех систем организма. Богатейший состав лечебных грязей способствует активизации процессов регенерации и репарации, коррекции иммунных нарушений, определяет выраженное обезболивающее, противовоспалительное, нейротрофическое и другие виды действия [23, 24].

Астраханская область – это регион многочисленных островов, степей и большого числа соленых озер. Если мысленно провести на карте окружность радиусом в 75–100 км, то на очерченной площади окажется основная группа соляных озер, известных в науке под названием Астраханские. На территории области насчитывается более 700 соляных озер и 1 300 солончаков, из которых многие имеют огромные запасы соли. Астраханские соляные озера разделены дельтой Волги на две группы: правобережную, юго-западную и левобережную или северо-восточную. В числе юго-западной группы есть несколько озер, находившихся в окрестностях старой татарской Астрахани и называемых Ханскими, которые нередко обозначались как «Тинакские» (что произошло от слова «тина» – толстый слой грязи на дне соляных озер) [6, 18].

«Тинакская» лечебная грязь, являющаяся визитной карточкой Центра реабилитации «Тинаки», расположенного на территории Астраханской области, отличается своим уникальным химическим составом. Так, «Тинакская» лечебная грязь месторождения «Озеро «Лечебное» относится к иловым среднесульфидным соленасыщенным бромным грязям, бальнеологическая ценность которых обусловлена хорошими вязко-пластичными свойствами, высоким содержанием сульфидов железа и водорастворимых солей. В состав грязей входят бишофит, бром и борная кислота, а также

биостимуляторы – гуматы, липиды, витамины, ферменты и гормоноподобные вещества<sup>1</sup>. Оригинальный состав «Тинакская» грязи обуславливает противовоспалительный, иммуномодулирующий, антибактериальный, анальгезирующий, нейротрофический, репаративный, трофический и спазмолитический эффекты [6]. Лечебная грязь используется в виде общих и местных аппликаций и электрогрязелечения. Разработана новая технология лечения «Тинакская» грязью, облегчающая ее использование в различных лечебно-профилактических учреждениях, а также в домашних условиях [19]. Это нативная сульфидно-иловая тинакская грязь в пакетированном виде, а также одноразовые грязевые аппликации, включая тампоны [2, 3, 4, 5].

Принимая во внимание тот факт, что современная фармация не только ориентирована на создание совершенно новых лекарственных препаратов, но и подчеркивает необходимость разработок по оптимизации лекарственных форм для уже известных средств, следует признать актуальными исследования, направленные на расширение возможности удобного применения пелоидов.

В настоящее время отмечается неуклонный рост проктологических, урологических и гинекологических заболеваний, являющихся нередко причиной мужского и женского бесплодия, что, безусловно, снижает репродуктивный потенциал населения и сохраняет демографический кризис [11, 15, 20, 25]. Практическая медицина в достаточной мере обеспечена применяемыми в данной области препаратами противомикробного и противовоспалительного действия, но, к сожалению, использование терапевтических средств, направленных на купирование только воспалительных изменений, не всегда приводит к желаемой цели. В связи с этим поиск новых средств, обладающих полифункциональной активностью в отношении различных этиологических факторов, имеет большое значение [12, 13]. Учитывая вышесказанное, значительный интерес вызывает создание удобных для практического применения препаратов на основе природного минерального сырья, а именно – лечебной грязи «Тинакская», добываемой на соляных озерах, расположенных на территории Астраханской области. Следует отметить, что лечебная грязь «Тинакская» доказала свою эффективность в лечении урологических, проктологических и гинекологических заболеваний достаточно давно. Ее применение в виде грязевых тампонов приводит к уменьшению воспалительного процесса, а также проявлений спаечной болезни, улучшается кровоснабжение органов малого таза, нормализуется гормональная активность половых желез [2, 3, 6, 14, 26, 27, 28, 29].

В настоящее время интерес представляют исследования, направленные на создание экстракционных препаратов грязи, которые по эффективности не уступают нативной и расширяют возможности их применения.

**Цель:** разработать состав ректальных суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой «Тинакской» грязи месторождения «Озеро Лечебное» Астраханской области.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились суппозитории, содержащие масляный экстракт сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро Лечебное» Астраханской области.

Для получения масляного экстракта сульфидно-иловая грязь была обезвожена и измельчена. После чего ее заливали маслом вазелиновым в соотношении 1 : 1. Затем настаивали при постоянном перемешивании и подогреве до 50° С в течение 12 часов [12].

В экспериментальной части работы были использованы липофильные суппозиторные основы: масло какао, витепсол W35, твердый жир, тип А. На основе перечисленных основ были получены суппозиторные модели.

Суппозитории готовили способом выливания в суппозиторные формы из дюралюминия. На один суппозиторий массой 3,0 вводили 1,0 масляного экстракта сульфидно-иловой грязи в расплавленную основу при температуре 50° С.

Разновидности экспериментальных моделей суппозиторий представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Составы суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи**

Название компонента	Состав суппозитория массой 3,0		
	№ 1	№ 2	№ 3
Масляный экстракт грязи	1,0	1,0	1,0
Масло какао	2,0		
Витепсол W35		2,0	
Твердый жир, тип А			2,0

<sup>1</sup> Бальнеологическое заключение на иловую сульфидную грязь месторождения «Озеро Лечебное» в Наримановском районе Астраханской области № 14/731 от 30.11.10.

Полученные суппозитории анализировали в соответствии с нормативной документацией (НД) по следующим показателям: описание (ОФС.1.4.1.0013.15), однородность массы (ОФС.1.4.1.0013.15), распадаемость (ОФС.1.4.2.0012.15), температура плавления (ОФС.1.2.1.0011.15), время полной деформации (ОФС.1.2.3.0005.15), рН (ГФ XII, ч.1, с.85), температура затвердевания (ОФС.1.2.1.0012.15). Стабильность суппозитория оценивали, определяя йодное (ОФС.1.2.3.0005.15), кислотное (ОФС.1.2.3.0005.15) и перекисное числа (ОФС.1.2.3.0007.15) [1, 7, 8, 9, 10, 17].

Распадаемость определяли в приборе, состоящем из стеклянного полого цилиндра, внутри которого было закреплено два перфорированных диска на расстоянии 3 см друг от друга и мешалка. На диск помещали суппозиторий. Прибор помещали в сосуд с дистиллированной водой, находившейся в движении, и с постоянной температурой около 36–37° С. Суппозиторий выдерживает испытание, если распадается в течение менее чем 30 мин.

Измерение температуры плавления суппозитория проводили открытым капиллярным методом, используя прибор, состоящий из термометра ртутного, пробирки, вставленной в круглодонную колбу, на  $\frac{3}{4}$  объема заполненную водой очищенной. Суппозиторий расплавляли на водяной бане. Суппозиторную массу набирали в капилляр длиной 6 см и внутренним диаметром 1 мм, открытый с обоих концов. Капилляр оставляли на 2 часа при температуре 0° С. Термометр с капилляром вносили в прибор при 27° С и продолжали нагревание со скоростью от 0,5 до 1° С в минуту. Фиксировали температуру, при которой столбик суппозиторной массы становился жидким и начинал подниматься по капиллярной трубке.

Замер времени полной деформации суппозитория проводили, используя прибор, который состоит из трубки, открытой с обеих сторон, с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня. Трубку с одного конца закрывали пробкой и заполняли водой очищенной с температурой  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ . В другой конец опускали стержень и весь прибор помещали в сосуд с водой при температуре  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ . Под стержень помещали суппозиторий, предварительно выдержанный при пониженной температуре в течение 15 мин. За период полной деформации принимали время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки.

Определение рН водной вытяжки из суппозитория проводили потенциометрическим методом согласно стандартам Государственной фармакопеи Российской Федерации [9]. В колбу вместимостью 50 мл помещали 1 суппозиторий массой 3,0, добавляли 30 мл воды очищенной с температурой  $60 \pm 5^\circ \text{C}$  и тщательно взбалтывали. Определение рН проводили после полного остывания.

При определении температуры затвердевания расплавленную при 50° С основу наливали в прибор на  $\frac{3}{4}$  его объема. Прибор закрывали пробкой, через которую проходил термометр с делением 0,1° С и помещали в сосуд с водой постоянной температуры. Затем перемешивали расплавленную основу до появления мути, после чего давали остыть без перемешивания. Температурой застывания считали ту, при которой помутнение основы сохранялось некоторое время.

При определении кислотного числа 3,0 суппозиторной массы помещали в коническую колбу на 50 см<sup>3</sup>, расплавляли на водяной бане с температурой 50° С и растворяли в 15 см<sup>3</sup> нейтральной спиртоэфирной смеси. К прозрачному раствору добавляли 3 капли фенолфталеина и при постоянном перемешивании по каплям титровали 0,1 н. спиртовым раствором гидроксида натрия до появления устойчивого слабо-розового окрашивания.

Кислотное число определяли по формуле:

$$K_{\text{ч}} = \frac{a \times 5,61}{b},$$

где  $a$  – количество мл раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование;

$b$  – навеска вещества, г;

5,61 – количество мг калия гидроксида, соответствующее 1 мл раствора натрия гидроксида (0,1 М).

Для определения йодного числа в сухую колбу со шлифом на 250 см<sup>3</sup> отвешивали 0,5 суппозиторной массы. Затем в колбу добавляли 25 см<sup>3</sup> этилового спирта для растворения массы. Колбу нагревали на водяной бане (опыт). Во вторую колбу приливали 25 см<sup>3</sup> спирта без суппозиторной массы (контроль). В обе колбы (опыт и контроль) добавляли по 12,5 см<sup>3</sup> 0,2 н. спиртового раствора йода и по 100 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и закрывали пробкой. Спустя 5 мин, содержимое колб оттитровывали 0,1 н. раствором тиосульфата до появления слабо-желтого окрашивания. Затем приливали 1 см<sup>3</sup> раствора крахмала и титровали до исчезновения синего окрашивания.

Йодное число рассчитывали по формуле:

$$I_{\text{ч}} = \frac{(a - б) \times 0,01269 \times 100}{в},$$

где а – количество мл раствора натрия тиосульфата, израсходованное на титрование в контрольном опыте;

б – количество мл раствора натрия тиосульфата, израсходованное на титрование исследуемого образца;

в – навеска основы, г.

При определении перекисного числа в колбу помещали 2,0 суппозиторной массы и прибавляли 20 мл кислоты уксусной, 1 мл насыщенного раствора калия йодистого. Через 30 мин йод титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводили контрольный опыт.

Перекисное число вычисляли по формуле:

$$П_{\text{ч}} = \frac{(a - б) \times К \times 28,05 \times 100}{в},$$

где а – количество мл раствора натрия тиосульфата, израсходованное на титрование в контрольном опыте;

б – количество мл раствора натрия тиосульфата, израсходованное на титрование навески основы;

в – навеска основы, г;

К – поправочный коэффициент титранта.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Визуальный осмотр экспериментальных суппозиторий показал, что все они имели одинаковую торпедообразную форму с гладкой поверхностью, были твердыми при комнатной температуре, на продольном разрезе – однородны, не содержали видимых механических включений.

Результаты анализа структурно-механических свойств суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Структурно-механические показатели суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи**

Наименование компонента	Норма по НД	Состав суппозитория массой 3,0		
		№ 1	№ 2	№ 3
Распадаемость	Не более 30 мин	18 мин	15 мин	17 мин
Температура плавления	Не более 37° С	33,8 ± 0,3	34,1 ± 0,4	35,2 ± 0,4
Температура затвердевания	Разность T <sub>плавления</sub> и T <sub>затвердевания</sub> , не более 5° С	27,9 ± 0,4	28,2 ± 0,3	29,9 ± 0,2
Время полной деформации	Не более 15 мин	7,6 ± 0,2	6,8 ± 0,3	7,8 ± 0,5
рН	5,0–7,0	6,3	6,8	6,5

Оценивая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что все экспериментальные образцы суппозиторий отвечают требованиям НД по показателям распадаемости, температуры плавления и времени полной деформации. Тем не менее суппозитории состава № 3 показали в ходе исследования самую высокую температуру плавления и время полной деформации. Показатели времени затвердевания суппозиторий составов № 2 и № 3 не отвечали требованиям НД, так как разность температуры затвердевания от температуры плавления составила более 5° С.

Определение стабильности суппозиторий состава № 1, где в качестве основы применялось масло какао, проводили путем определения кислотного, перекисного и йодного чисел непосредственно после приготовления и в процессе хранения суппозиторий при температуре 10° С в течение 12 месяцев.

Результаты определения стабильности суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи представлены в таблице 3.

Показатели стабильности суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи

Наименование компонента	Норма по НД	Результаты	
		В день приготовления	Через 12 мес. хранения при температуре 10° С
Йодное число, г I <sub>2</sub> /100 г	32–38	26,3 ± 0,6	27,8 ± 0,5
Перекисное число, ммоль/кг	Не более 2	0,023 ± 0,002	0,037 ± 0,004
Кислотное число, мг КОН	Не более 2,25	1,86 ± 0,05	1,91 ± 0,04

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что показатели йодного, перекисного и кислотного чисел суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи на основе масла какао оставались неизменными в течение срока хранения, подтверждая тем самым стабильность данных суппозиторий в течение 1 года естественного хранения.

**Заключение.** Таким образом, на основании результатов исследования было установлено, что экспериментальные суппозитории, содержащие в качестве активного компонента масляный экстракт сульфидно-иловой «Тинакской» грязи и липофильные суппозиторные основы (масло какао, витепсол W35, твердый жир, тип А), по биофармацевтическим характеристикам соответствуют нормативной документации, однако наиболее перспективной основой для суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи является масло какао.

#### Список литературы

1. Алексеева, И. В. Биофармацевтические аспекты создания суппозиторий с анилокаином / И. В. Алексеева, Т. Е. Рюмина, В. И. Панцуркин // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 1021.
2. Брынцева, И. А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное» / И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11–1. – С. 183–184.
3. Брынцева, И. А. Сульфидно-иловая грязь месторождения «Озеро «Лечебное» как основной компонент восстановительного лечения в центре реабилитации «Тинаки» / И. А. Брынцева, С. А. Тимошин, М. А. Самотруева // Курортные ведомости. – 2013. – № 4. – С. 31–33.
4. Войнова, В. И. Перспективы применения сульфидно-иловой грязи Астраханской области в качестве противовоспалительного средства / В. И. Войнова, М. А. Самотруева, И. А. Брынцева, А. А. Цибизова // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12–4. – С. 535–537.
5. Войнова, В. И. Создание инновационной композиции на основе лечебной грязи и бактериофагов / В. И. Войнова, И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, Е. О. Рубальский // Исследования молодых ученых – вклад в инновационное развитие России : доклады молодых ученых в рамках программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» / сост. М. В. Лозовская, А. Г. Баделин. – Астрахань : Нижневолжский экоцентр, 2015. – С. 62–63.
6. Гаврилов, А. Е. Тинаки / А. Е. Гаврилов; под ред. Л. А. Комаровой. – СПб. : Петроградский и К°, 1997. – 144 с.
7. Глижова, Т. Н. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование суппозиторий, содержащих ацетилсалициловую кислоту и дипиридамол / Т. Н. Глижова, Э. Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2010. – Т. 22, № 12–2. – С. 65–67.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. Двенадцатое издание : Ч. 2. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010. – 704 с.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Тринадцатое издание. – М. : Федеральная электронная медицинская библиотека, 2015. – 1294 с.
10. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание : Вып. 2 : Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
11. Евсеева, М. М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике / М. М. Евсеева // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1. – С. 54–59.
12. Карагулов, Х. Г. Выбор оптимальной технологии для масляного экстракта тамбуканских пелоидов / Х. Г. Карагулов, А. М. Темирбулатова, Э. Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2010. – Т. 22. – № 12–2. – С. 68–72.

13. Карагулов, Х. Г. Современные подходы к получению препаратов лечебных грязей (пелоидов) : обзор литературы / Х. Г. Карагулов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 4–2. – С. 215–219.
14. Кузьмина, М. А. Курортные факторы в системе восстановительного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненными синдромом тазовой боли : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Кузьмина. – М., 2009. – 24 с.
15. Мкртчян, А. М. Бальнеопелоидо- и лимфотропная терапия в медицинской реабилитации больных хроническим простатитом / А. М. Мкртчян, А. С. Кайсинова, Г. В. Кочарян // Курортная медицина. – 2015. – № 1. – С. 70–75.
16. Мурадов, С. В. Физико-химические свойства растворов лечебной грязи и основы технологии получения пелоидных препаратов / С. В. Мурадов, С. В. Рогатых // Научно-технический вестник Поволжья. – 2013. – № 3. – С. 214–217.
17. Полковникова, Ю. А. Биофармацевтические исследования суппозиторий с мексидолом / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, Н. П. Селина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 12. – С. 64–67.
18. Садомцева, О. С. Изучение физико-химических свойств грязи озера «Тинаки» Астраханской области / О. С. Садомцева, Е. П. Дивина // Геология, география и глобальная энергия. – 2009. – № 3. – С. 132–138.
19. Самотруева, М. А. Оптимизация способа получения экстракта лечебной грязи / М. А. Самотруева, Н. А. Мухамедова, И. А. Брынцева, А. Г. Тырков, С. А. Лужнова, Е. И. Кондратенко // Фармация. – 2012. – № 8. – С. 27–29.
20. Сатыбалдыев, Ш. Р. Лечение больных хроническим абактериальным простатитом с нарушением фертильности / Ш. Р. Сатыбалдыев, Е. Ш. Сатыбалдыев, В. В. Евдокимов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 43–47.
21. Ступникова, Н. А. Препараты лечебных грязей / Н. А. Ступникова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2006. – № 5. – С. 95–100.
22. Фізор, Н. С. Вивчення цілющих властивостей вітчизняних лікувальних грязей і перспективи створення нових лікарських форм на їх основі / Н. С. Фізор, К. В. Тарасова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 023–025.
23. Холопов, А. П. Грязелечение / А. П. Холопов, В. А. Шашель, Ю. М. Перов, В. П. Настенко. – М. : ООО «ЭКО НЕДРА», 2005. – 381 с.
24. Холопов, А. П. Сульфидная бальнеотерапия / А. П. Холопов, В. А. Шашель, В. П. Настенко, Ю. М. Перов. – Краснодар : Периодика Кубани. – 2002. – 150 с.
25. Хорошко, Е. В. Санаторно-курортное лечение больных хроническим абактериальным простатитом, осложненным доброкачественной гиперплазией предстательной / Е. В. Хорошко, В. В. Рубин // Курортная медицина. – 2012. – № 4. – С. 50–53.
26. Цуригова, З. А. Влияние грязи «Тинакская» на гормональный статус женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / З. А. Цуригова, О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 72, № 5. – С. 95–99.
27. Цуригова, З. А. Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы) / З. А. Цуригова, О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 123–127.
28. Черникина, О. Г. «Тинакская» грязь и перспективы ее применения в гинекологической практике / О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, З. М. Цуригова, С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, В. И. Войнова, К. Б. Адамадзе, Е. Е. Рубальская // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 48–55.
29. Эльдерова, К. С. Клиническая эффективность применения грязи «Тинакская» при бактериальном вагинозе у женщин с невынашиванием беременности / К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 8–3. – С. 146–150.

## References

1. Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Pantsurkin V. I. Biofarmatsevticheskie aspekty sozdaniya suppozitoriev s anilokainom [Biopharmaceutical aspects of creating suppositories with anilokain]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 6, pp. 1021.
2. Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A. Ratsional'noe ispol'zovanie astrakhanskoy sul'fidno-illovoy gryazi mestorozhdeniya "Ozero "Lechebnoe" [Rational use of the Astrakhan sulfide-silt mud from the "Lake "Lechebnoe" deposit]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International journal of experimental education], 2013, no. 11-1, pp. 183–184.
3. Bryntseva I. A., Timoshin S. A., Samotrueva M. A. Sul'fidno-illovaya gryaz' mestorozhdeniya "Ozero "Lechebnoe" kak osnovnoy komponent vosstanovitel'nogo lecheniya v tsentre rehabilitatsii "Tinaki" [Sulfide-silt mud from the "Lake "Lechebnoe" deposit as a major component of regenerative treatment in the "Tinaki" rehabilitation centre]. *Kurortnye vedomosti* [Resort Journal], 2013, no. 4, pp. 31–33.

4. Voynova V. I., Samotrueva M. A., Bryntseva I. A., Tsbizova A. A. Perspektivy primeneniya sul'fidno-illovoy gryazi Astrakhanskoj oblasti v kachestve protivovospalitel'nogo sredstva [Prospects of use of sulfide-silt mud of the Astrakhan region as an anti-inflammatory agent]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International journal of experimental education], 2015, no. 12-4, pp. 535–537.
5. Voynova V. I., Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Rubal'skiy E. O. Sozdanie innovatsionnoy kompozitsiy na osnove lechebnoy gryazi i bakteriofagov [Creation of innovative formulations based on medical mud and bacteriophages]. *Issledovaniya molodykh uchenykh – vklad v innovatsionnoe razvitie Rossii. Doklady molodykh uchenykh v ramkakh programmy “Uchastnik molodezhnogo nauchno-innovatsionnogo konkursa”* [In: Studies of young scientists - contribution to innovative development of Russia. Reports of young scientists within the “Member of the Youth Research and Innovation Competition” status]. Astrakhan', Nizhnevolzhskiy ekotsentr, 2015, pp. 62–63.
6. Gavrilov A. E. Tinaki. Saint Petersburg, Petrogradskiy and K<sup>o</sup>, 1997, 144 p.
7. Glizhova T. N., Stepanova E. F. Razrabotka tekhnologii i biofarmatsevticheskoe issledovanie suppozitoriev, sodержashchikh atsetilsalitsilovuyu kislotu i dipiridamol [The development of the technology and biopharmaceutical studies of suppositories containing acetylsalicylic acid and dipyrindamole]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.], 2010, vol. 22, no. 12–2, pp. 65–67.
8. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. Dvenadtsatoe izdanie: Chast' 2 [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The twelfth edition, Part 2]. Moscow, Nauchnyy tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya [Scientific Center for Expertise of Medical Products], 2010, 704 p.
9. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. Trinadtsatoe izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The thirteenth edition]. Moscow, Federal'naya elektronnyaya meditsinskaya biblioteka [Federal electronic medical library], 2015, 1294 p.
10. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Odinnadtsatoe izdanie: Vyp. 2. – Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e [State Pharmacopoeia of the USSR. The eleventh edition: vol. 2. General analysis methods. Medicinal plant material]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1989, 400 p.
11. Evseeva M. M. Peloidoterapiya v sovremennoy ginekologicheskoy praktike [Peloid in modern gynecological practice]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny* [Vestnik of regenerative medicine], 2008, no. 1. pp. 54–59.
12. Karagulov Kh. G., Temirbulatova A. M., Stepanova E. F. Vybor optimal'noy tekhnologii dlya maslyanogo ekstrakta tambukanskikh peloidov [Choosing of the right technology for oil extracts Tambukansky peloids] *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.], 2010, vol. 22, no. 12–2, pp. 68–72.
13. Karagulov Kh. G. Sovremennye podkhody k polucheniyu preparatov lechebnykh gryazey (peloidov): obzor literatury [Modern approaches to the production of preparations of therapeutic muds (peloids): review of literature] *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk* [Actual problems of the humanities and natural sciences], 2015, no. 4–2, pp. 215–219.
14. Kuz'mina M. A. Kurortnye faktory v sisteme vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza, oslozhnennymi sindromom tazovoy boli. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Resort factors in the system of regenerative treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, complicated with pelvic pain syndrome: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 24 p.
15. Mkrtychyan A. M., Kaysinova A. S., Kocharyan G. V. Bal'neopeloido- i limfotropnaya terapiya v meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh khronicheskim prostatitom [Balneopeloido- and lymphotropic therapy in medical rehabilitation of patients with chronic prostatitis]. *Kurortnaya meditsina* [Resort Medicine], 2015, no. 1, pp. 70–75.
16. Muradov S. V., Rogatykh S. V. Fiziko-khimicheskie svoystva rastvorov lechebnoy gryazi i osnovy tekhnologii polucheniya peloidnykh preparatov [Physicochemical properties of therapeutic mud solutions and basements of getting peloid preparations technology]. *Nauchno-tekhnicheskiiy vestnik Povolzh'ya* [Scientific and Technical Volga region Bulletin], 2013, no. 3, pp. 214–217.
17. Polkovnikova Yu. A., Slivkin A. I., Selina N. P. Biofarmatsevticheskie issledovaniya suppozitoriev s meksidolom [Biopharmaceutic studies of suppositories with mexidol]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Development and registration of medicinal products], 2015, no. 12, pp. 64–67.
18. Sadomtseva O. S., Divina E. P. Izuchenie fiziko-khimicheskikh svoystv gryazi ozera “Tinaki” Astrakhanskoj oblasti [Study of physical and chemical properties of the “Tinaki” lake mud of the Astrakhan region]. *Geologiya, geografiya i global'naya energiya* [Geology, geography and global energy], 2009, no. 3, pp. 132–138.
19. Samotrueva M. A., Mukhamedova N. A., Bryntseva I. A., Tyrkov A. G., Luzhnova S. A., Kondratenko E. I. Optimizatsiya sposoba polucheniya ekstrakta lechebnoy gryazi [Optimization of a procedure for preparing a therapeutic mud extract]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2012, no. 8, pp. 27–29.
20. Satybaldyev Sh. R., Satybaldyev E. Sh., Evdokimov V. V. Lechenie bol'nykh khronicheskimi abakterial'nym prostatitom s narusheniem fertil'nost [Treatment of the patients with chronic abacterial prostatitis and fertility disturbances]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and clinical urology], 2014, no. 4, pp. 43–47.

21. Stupnikova N. A. Preparaty lechebnykh gryazey [Peloid medical materials]. Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk [Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences], 2006, no. 5, pp. 95–100.
22. Fizor N. S., Tarasova K. V. Vivchennyya tsilyushchikh vlastivostey vitchiznyanikh likuval'nykh gryazey i perspektivi stvorennyya novykh likars'kikh form na ikh osnovi [The study of the medicinal properties of local medicinal muds and prospects of creating new formulations based on them]. Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoy i medichnoy nauki ta praktiki [Topical issues of pharmaceutical and medical science and practice], 2012, no. 3 (10), pp. 023–025.
23. Kholopov A. P., Shashel' V. A., Perov Yu. M., Nastenko V. P. Gryazelechenie [Mud therapy]. Moscow, Ekonedra, 2005, 381 p.
24. Kholopov A. P., Shashel' V. A., Nastenko V. P., Perov Yu. M. Sul'fidnaya bal'neoterapiya [Sulfide Balneotherapy]. Krasnodar, Periodika Kubani [Periodical of the Kuban], 2002, 150 p.
25. Khoroshko E. V., Rubin V. V. Sanatorno-kurortnoe lechenie bol'nykh khronicheskimi abakterial'nym prostatitom, oslozhnennym dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy [EHF therapy in the patents with the adenoma of the prostate gland complicated by chronic prostatitis in the health resort treatment]. Kurortnaya meditsina [Resort Medicine], 2012, no. 4, pp. 50–53.
26. Tsurigova Z. A., Chernikina O. G., El'derova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P. Vliyaniye gryazi “Tinakskaya” na gormonal'nyy status zhenshchin s khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza [Influence of mud “Tinakskaya” on the hormonal status of women with chronic inflammatory diseases of pelvic organs]. Vrach-aspirant [“Postgraduate Doctor” Journal], 2015, V. 72, no 5, pp. 95–99.
27. Tsurigova Z. A., Chernikina O. G., El'derova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P. Ispol'zovaniye gryazi “Tinakskaya” v meditsine (obzor literatury) [The use of mud “Tinakskaya” in medicine (literature review)]. Issledovaniya i praktika v meditsine [Research'n Practical Medicine Journal], 2015, T. 2, no 4, pp. 123–127.
28. Chernikina O. G., El'derova K. S., Tsurigova Z. M., Sinchikhin S. P., Mamiev O. B., Voynova V. I., Adamadze K. B., Rubal'skaya E. E. “Tinakskaya” gryaz' i perspektivy ee primeneniya v ginekologicheskoy praktike [Mud “Tinakskaya” and the prospects of its use in gynecological practice]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2016, vol. 11, no. 1, pp. 48–55.
29. El'derova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya gryazi “Tinakskaya” pri bakterial'nom vaginoze u zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti [Clinical efficacy of the “Tinakskaya” mud in bacterial vaginosis in women with miscarriage]. Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologiy [Modern trends in the development of science and technology], 2015, no. 8–3, pp. 146–150.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГИСТОХРОМ» В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТА В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ АНОМАЛЬНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

*Медведева Марина Викторовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: (4712) 58-81-32, e-mail: mari-la2003@mail.ru.

В условиях магнитного поля повышенной напряженности возникает недостаточная клинико-иммунологическая эффективность стандартной терапии у больных кератоконъюнктивитами. Действие препарата Пентагидроксиэтилнафтохинон («Гистохром», Россия) связано со способностью стабилизировать клеточные мембраны, взаимодействовать с активными формами кислорода, свободными радикалами. Исследование проведено на 40 пациентах, проживающих в административном центре Курской магнитной аномалии – городе Железногорске. Внутримышечное введение гистохрома в дополнение к стандартной терапии у указанных больных привело к выраженной коррекции нарушенных иммуно-метаболических показателей в крови, смешанной слюне и слезной жидкости, что обусловило более благоприятное течение воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** офтальмология, иммунология, бактериальный кератоконъюнктивит, аномальное магнитное поле, Гистохром.

### “HISTOCHROME” DRUG EFFICACY IN COMPLEX THERAPY OF BACTERIAL KERATOCONJUNCTIVITIS UNDER ANOMALOUS MAGNETIC FIELD

*Medvedeva Marina V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Ophthalmology Department, Kursk State Medical University, 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia, tel.: (4712) 58-81-32, e-mail: mari-la2003@mail.ru.

Insufficient clinical and immunological efficacy of standard therapy appears in patients with conjunctivitis under an increased magnetic field. Pentagidroksietilnaftokhinon (“Histochrome”, Russia) drug action is connected with the ability to stabilize cell membranes, to interact with reactive oxygen intermediate, free radicals. The study was conducted on 40 patients living in Zheleznogorsk – the administrative center of the Kursk Magnetic Anomaly. Intramuscular introduction of Histochrome in addition to standard therapy of the patients led to a significant correction of violated immune and metabolic parameters of blood, mixed saliva and tear fluid, which resulted in a more favorable course of the inflammatory process.

**Key words:** ophthalmology, immunology, bacterial keratoconjunctivitis, abnormal magnetic field, Histochrome.

**Введение.** Недостаточная эффективность стандартной терапии у больных кератоконъюнктивитами, особенно проживающих в регионе Курской магнитной аномалии (КМА), где зарегистрированы высокие показатели напряженности естественного геомагнитного поля, свидетельствует о необходимости использования в неблагоприятном в геомагнитном отношении регионе препаратов, обладающих выраженным действием, направленным на иммуно-метаболические факторы поддержания гомеостаза и антиинфекционной защиты организма [4].

Одним из препаратов, относящихся к антиоксидантным, является Пентагидроксиэтилнафтохинон («Гистохром», Россия). Его действие связано со способностью стабилизировать клеточные мембраны, взаимодействовать с активными формами кислорода, свободными радикалами, с хелатированием металлов переменной валентности, снижением количества продуктов перекисного окисления липидов.

**Цель:** оценить клинико-иммунологическую эффективность использования гистохрома в составе комплексной терапии больных региона Курской магнитной аномалии с кератоконъюнктивитами.

**Материалы и методы исследования.** В клиническом исследовании на основании информированного согласия приняло участие 40 человек, страдающих заболеваниями переднего отрезка глаза,

в возрасте 25–45 лет, проживающих в центре Курской магнитной аномалии – городе Железногорске (напряженность геомагнитного поля 3 эрстеда). Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев Железногорска. Исследования проводили на базе городской поликлиники Железногорска. Диагноз «Бактериальный кератоконъюнктивит» устанавливали на основании характерных жалоб пациентов и данных инструментального и бактериологического исследования.

Больные группы сравнения (20 человек) получали лечение по общепринятой методике ведения пациентов с заболеваниями переднего отрезка глаза. Пациенты исследовательской группы (20 человек) получали дополнительно курс лечения препаратом Пентагидроксиэтилнафтохинон («Гистохром», ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» Дальневосточного отделения РАН, Россия), который вводили внутримышечно по 0,5 мл раствора с концентрацией активного вещества 0,2 мг/мл ежедневно в течение 10 дней.

Для характеристики фагоцитарного звена иммунитета определяли фагоцитарный показатель (ФП) – процент активных фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число микробов, поглощенных одним фагоцитом из числа сосчитанных полиморфноядерных лейкоцитов [8]. Индекс активности фагоцитов (ИАФ) рассчитывали как число фагоцитированных частиц латекса, умноженное на процент фагоцитировавших клеток и разделенное на число подсчитанных клеток. Функциональную активность нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) определяли как разницу между диформаза-позитивными клетками в стимулированной реакции (НСТ-стимулированный) и диформаза-позитивными клетками в спонтанной реакции (НСТ-спонтанный) НСТ-теста. Индекс стимуляции нейтрофилов (ИСН) рассчитывали как отношение диформаза-позитивных клеток в стимулированной реакции к диформаза-позитивным клеткам в спонтанной реакции НСТ-теста. Уровень лизосомальных катионных белков (ЛКБ) определяли по М.Г. Шубичу [9]. Оценку завершенности фагоцитоза (ЗФ) проводили при подсчете числа бактерий, выживших в лейкоцитах после фагоцитоза [2]. Уровень миелопероксидазы определяли цитохимически по методу Грехема-Кнолля [8].

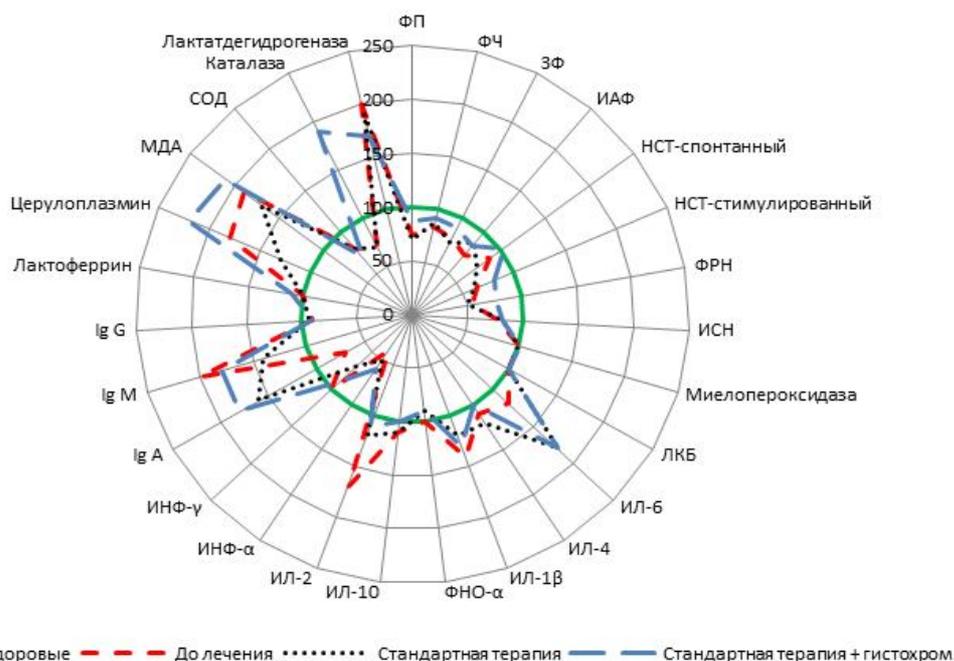
Количественную оценку уровней IgG, IgM, IgA, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), интерферонов (ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) проводили с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Оценку уровня лактатдегидрогеназы производили по В.В. Меньшикову [5], церулоплазмину – по методике, описанной В.С. Камышниковым [3], малонового диальдегида – по методу, предложенному В.Г. Гавриловым с соавторами [1], лактоферрина – методом твердофазного ИФА.

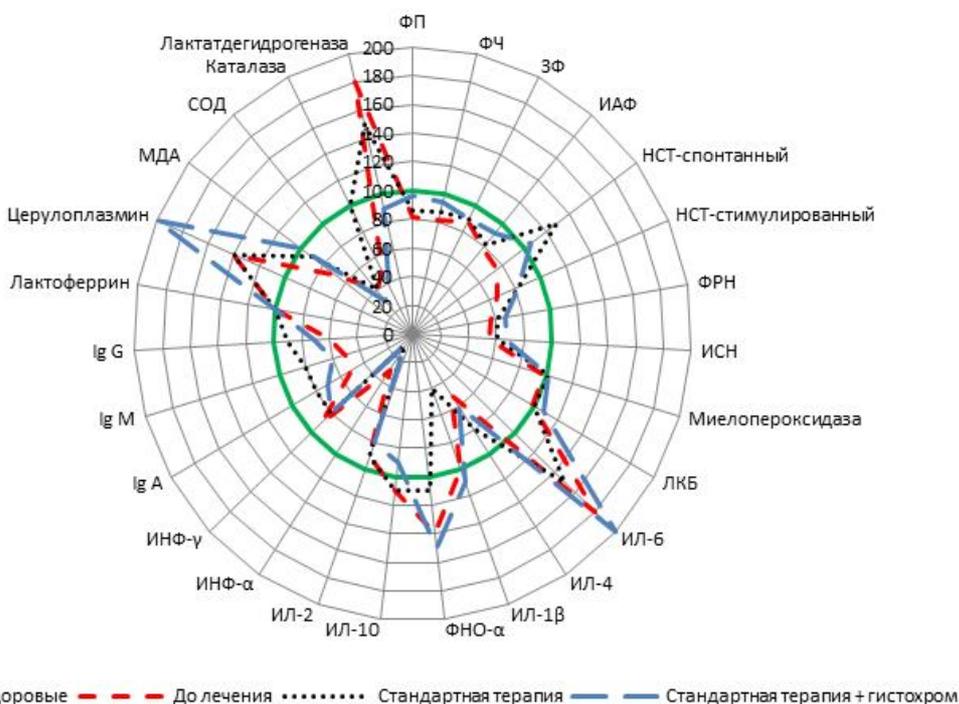
Обработку результатов исследования проводили методами непараметрической статистики. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни [6]. При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В условиях постоянного действия геомагнитного поля с аномальными характеристиками показатели состояния иммунной системы больных с воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаза по отношению к аналогичным показателям здоровых жителей города Железногорска характеризовались снижением в крови ФП и ФЧ, ИАФ, ЗФ, а также значений стимулированного НСТ-теста, ФРН и ИСН. При этом уровни ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, IgM, церулоплазмину, малонового диальдегида и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови были повышены, а концентрации ИНФ- $\alpha$ , IgA, IgG и каталазы – снижены (рис. 1).

В смешанной слюне отмечали достоверно более низкие значения ФП и ФЧ, ИАФ, ЗФ, показателя стимулированного НСТ-теста, ИСН и ФРН. Концентрации ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , церулоплазмину и лактатдегидрогеназы были выше, а ИЛ-4, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  IgA, IgM, IgG, малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы – ниже значений группы контроля (рис. 2).

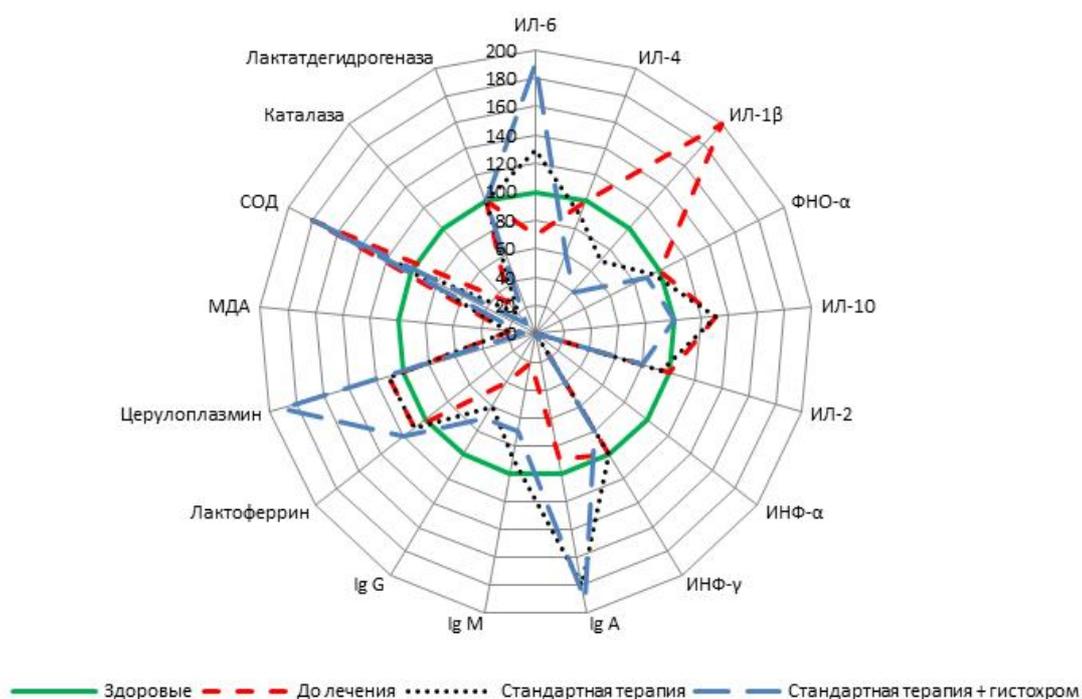


**Рис. 1. Показатели иммуно-метаболического статуса крови больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гинкго**  
*Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100 %*



**Рис. 2. Показатели иммуно-метаболического статуса смешанной слюны больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гинкго**  
*Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100 %*

Для слезной жидкости было характерно повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, супероксиддисмутазы и уменьшение – ИНФ- $\alpha$ , IgA, IgM, IgG, малонового диальдегида и каталазы (рис. 3).



**Рис. 3. Показатели иммуно-метаболического статуса слезной жидкости больных кератоконъюнктивитами на фоне стандартной терапии и терапии с использованием гистохрома**  
*Примечание: значения здоровых лиц приняты за 100 %*

Традиционная терапия больных с кератоконъюнктивитами, постоянно проживающих в Железногорске, привела к коррекции ИАФ крови (рис. 1). Что касается функционально-метаболической активности нейтрофилов, то значения ФП, стимулированного НСТ-теста, ФРН, ЗФ достоверно не изменились, однако разница с контролем увеличилась, а в отношении ФЧ и ИСН – уменьшилась. Уровни ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , IgA и IgG достоверно выросли, что привело к еще большему увеличению разницы с контролем (за исключением ИНФ- $\alpha$ ). Содержание же ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , церулоплазмينا и супероксиддисмутазы уменьшилось, причем нормализация показателя отмечалась только по ИЛ-2, тогда как по ИНФ- $\gamma$  сформировался дисбаланс. Необходимо отметить, что имевшийся до лечения дефицит IgA после терапии трансформировался в его избыток.

В слюне достоверные изменения касались только показателей спонтанного НСТ-теста и миелопероксидазы, значения которых увеличились, что, однако, не отразилось на отсутствии их отличий с контролем (рис. 2). Кроме того, хотя и не было достоверной динамики по отношению к показателям до лечения со стороны стимулированного НСТ-теста, но к концу терапии этот показатель нормализовался. Коррекция по отношению к показателям здоровых лиц отмечена в отношении ФП, ЗФ и ФРН. Уровни ИЛ-4, IgA, IgM, IgG и каталазы увеличились, в результате чего значения последней нормализовались. Снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  привело к еще большему увеличению различия по отношению к контролю, в то время как уменьшение содержания ФНО- $\alpha$  обусловило нормализацию показателя. Кроме того, от значений здоровых лиц не отличалось и содержание малонового диальдегида.

В слезной жидкости традиционная терапия привела к повышению содержания ИЛ-6, IgA, IgM, IgG с нормализацией уровня IgM и формированием избытка IgA вместо имевшего место дефицита (рис. 3). Снижился уровень супероксиддисмутазы и ИЛ-1 $\beta$  до нормализации последнего параметра. Кроме того, содержание ИЛ-2 достигло значений контрольных показателей при отсутствии достоверных изменений по сравнению со значениями этого показателя до лечения.

Со стороны фагоцитарного звена иммунной системы в ответ на комплексную терапию с гистохромом имело место увеличение в крови значений всех исследованных показателей за исключением уровня ЛКБ и миелопероксидазы (рис. 1). Корригировались значения ФП, ИАФ, стимулированного НСТ-теста, ФРН и ИСН, ЗФ. При этом была достигнута нормализация ФЧ и показателей спонтанного НСТ-теста. Увеличилась концентрация ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , IgA, IgG, церулоплазмينا, снизилась – супероксиддисмутаза, каталазы, лактатдегидрогеназы и уменьшилась – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-10.

В результате еще более увеличилась разница с контрольными значениями уровней ИЛ-6, супероксиддисмутазы, каталазы, появился дисбаланс концентраций ИНФ- $\gamma$ , имела место коррекция значений ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\alpha$ , лактатдегидрогеназы и нормализация содержания ИЛ-2 и ИЛ-10.

В фагоцитах слюны отмечали статистически достоверную стимуляцию всех показателей за исключением ЗФ и содержания ЛКБ и миелопероксидазы (рис. 2). Это привело к нормализации ФП, ФЧ, ИАФ и значений спонтанного НСТ-теста. Остальные показатели, параметры которых изменились в процессе терапии, подверглись коррекции. В слюне больных увеличилась концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$  и снизилась – ИЛ-10 и ИНФ- $\gamma$ . К концу лечения значения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ИНФ- $\alpha$  не отличались от контроля, но уменьшилась разница значений уровня ИЛ-4 по сравнению с данными здоровых лиц. Вместе с тем усилилась выраженность дисбаланса концентраций ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ . Дисбаланс появился у содержания ИЛ-2. Увеличение концентраций IgA, IgM и IgG хотя и уменьшило выраженность их отличий от показателей контроля, но не привело к нормализации. Увеличилось содержание лактоферрина, церулоплазмينا (вызвавшее рост имевших место различий с аналогичными показателями в группе здоровых лиц) и снизилась концентрация супероксиддисмутазы, каталазы и лактатдегидрогеназы. Уровень супероксиддисмутазы и каталазы еще больше уменьшился, а лактатдегидрогеназы нормализовался.

Использование в составе схемы терапии гистохрома привело к увеличению концентрации в слезной жидкости ИЛ-6 и снижению содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-10 и ИНФ- $\gamma$  (рис. 3). В результате усугубились различия с контролем содержания ИЛ (ИЛ-2), в ряде случаев изменилась и их направленность (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ). Кроме того, по ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИНФ- $\gamma$  появились достоверные различия концентраций с группой здоровых лиц, а уровень ИЛ-10, напротив, нормализовался. Повышение концентраций IgM и IgG привело к их коррекции.

Применение гистохрома привело к увеличению в слезной жидкости содержания церулоплазмينا, которое увеличилось до значений, превышающих зарегистрированные у здоровых лиц. Также имело место уменьшение концентрации супероксиддисмутазы, но не до уровня в контрольной группе.

В результате лечения пациентов с включением в схему терапии препарата «Гистохром» отмечено более благоприятное течение воспалительного процесса: в среднем пациенты отмечали улучшение субъективного статуса на 5 сутки лечения. Кроме того, клинически отмечалось менее выраженное количество отделяемого, уменьшилась рыхлость и гиперемия конъюнктивы, отсутствовало прокрашивание роговицы. По результатам проведенного лечения минимальные уровни дискомфорта отмечены у пациентов на 7 сутки на фоне лечения с использованием препарата «Гистохром», у этих же пациентов отмечено максимальное снижение выраженности признака по сравнению с первым днем лечения. Минимальная выраженность на 10 сутки лечения отмечена на фоне терапии с использованием гистохрома. К концу терапии на территории КМА минимальный уровень выраженности отечности конъюнктивы продемонстрировали пациенты, получавшие терапию с использованием гистохрома. Также у больных этой группы зарегистрированы минимальные значения выраженности гиперемии конъюнктивы и дефекта роговицы.

**Заключение.** По совокупности воздействия на показатели иммуно-метаболического статуса и клиническим результатам более эффективной у больных с кератоконъюнктивитами, проживающих в экологически неблагоприятном по геомагнитной обстановке регионе Курской магнитной аномалии, является схема лечения, сочетающая стандартную терапию с внутримышечным введением гистохрома.

### Список литературы

1. Гаврилов, В. Г. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуратовой кислотой / В. Г. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–121.
2. Иммунология : практикум : учеб. пособие / под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
3. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. / В. С. Камышников. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
4. Медведева, М. В. Биохимические показатели крови животных на фоне воздействия препарата полу-дан при экспериментальном конъюнктивите в магнитном поле повышенной напряженности / М. В. Медведева, Д. М. Ярмамедов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 1 (61). – С. 110–113.
5. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 240 с.

6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиафера, 2002. – 312 с.
7. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия : методические рекомендации / сост. М. Е. Виксман, А. Н. Маянский. – Казань : б.и., 1979. – 14 с.
8. Теплова, С. Н. Оценка факторов неспецифической защиты организма от инфекций в клинической практике : методические рекомендации / С. Н. Теплова. – Челябинск, 1978. – 57 с.
9. Шубич, М. Г. Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / М. Г. Шубич // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321–1322.

### References

1. Gavrilov V. G., Gavrilova A. R., Mazhul' L. M. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo oksleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbituratovoy kislotoy [Analysis of methods for the determination of lipid peroxidation products in blood serum by the test with thiobarbituric acid]. Voprosy meditsinskoj khimii [Problems of Medical Chemistry], 1987. no. 1, pp. 118–121.
2. Immunologiya: praktikum: ucheb. posobie [Immunology: manual for practical work]. Ed. L. V. Koval'chuk, G. A. Ignat'eva, L. V. Gankovskaya, Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 176 p.
3. Kamyshnikov V. S. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika: spravochnik: v 2 t. [Clinical and biochemical laboratory diagnostics. Reference book in 2 volumes.]. Minsk, Interpresservis, 2003, vol. 2, 463 p.
4. Medvedeva M. V., Yarmamedov D. M. Biokhimicheskie pokazateli krovi zhivotnykh na fone vozdeystviya preparata poludan pri eksperimental'nom kon'yunktivite v magnitnom pole povyshennoj napryazhennosti [Biochemical parameters of the blood of animals on the background of the impact of the Poludanum drug at experimental conjunctivitis in a magnetic field of high tension]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Bashkortostan medical journal], 2016, vol. 11, no. 1 (61), pp. 110–113.
5. Men'shikov V. V. Laboratornye metody issledovaniya v klinike [Laboratory research methods in clinical practice]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1987, 240 p.
6. Rebrova O. Yu. Statisticheskij analiz meditsinskikh dannyx. Primenenie paketa programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application of the software package Statistica], Moscow, Mediasfera, 2002. 312 p.
7. Sposob otsenki funktsional'noj aktivnosti neytrofilov cheloveka po reaktsii vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya: metodicheskie rekomendatsii [A method for evaluating the functional activity of human neutrophils by the reaction of nitro blue tetrazolium reduction. Guidelines]. Compiled by M. E. Viksman, A. N. Mayanskiy. Kazan', 1979, 14 p.
8. Teplova S. N. Otsenka faktorov nespetsificheskoy zashchity organizma ot infektsiy v klinicheskoy praktike : metodicheskie rekomendatsii [Evaluation of factors of nonspecific protection from infection in clinical practice. Guidelines], Chelyabinsk, 1978, 57 p.
9. Shubich M. G. Vyyavlenie kationnykh belkov v tsitoplazme leykotsitov s pomoshch'yu bromfenolovo sinego [Identification of cationic proteins in the cytoplasm of leukocytes using bromophenol blue]. Tsitologiya [Cytology], 1974, no. 10, pp. 1321–1322.

УДК 616.132.2-089.86-009.12-053.9

14.01.00 – Клиническая медицина

© Д.С. Тунгусов, А.В. Молочков, И.И. Чернов,  
С.А. Шашин, Д.А. Кондратьев, А.П. Мотрева,  
М.Н. Исаев, С.С. Екимов, Д.Г. Тарасов, 2016

## СПАЗМ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

**Тунгусов Дмитрий Сергеевич**, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-88, e-mail: dtungusov@hotmail.com.

**Молочков Анатолий Владимирович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2; заведующий кардиохирургическим отделением, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой управления делами президента Российской Федерации», Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, тел.: (495) 530-01-11, e-mail: amolochkov@gmail.com.

**Чернов Игорь Ионович**, кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, заместитель главного врача по хирургическим вопросам, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-57-05, e-mail: cherigor59@mail.ru.

**Шашин Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru.

**Кондратьев Дмитрий Анатольевич**, врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-04, e-mail: dm\_kond@list.ru.

**Мотрева Анна Павловна**, кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-88, e-mail: vcamlove@rambler.ru.

**Исаев Максим Николаевич**, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-88, e-mail: isaevmskm@mail.ru.

**Екимов Сергей Сергеевич**, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 311088, e-mail: ekimov.surgery83@mail.ru.

**Тарасов Дмитрий Георгиевич**, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru; главный врач ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Представлен сравнительный ретроспективный анализ непосредственных результатов коронарного шунтирования у пожилых пациентов с развившимся спазмом коронарных артерий, которым селективное введение раствора нитроглицерина в коронарные артерии производилось при проведении коронаро-шунтографии и интраоперационно. Результаты исследования показывают эффективность метода интраоперационного введения раствора нитроглицерина в корень аорты. Данный метод позволяет снизить частоту развития инфаркта миокарда, связанную с ним летальность, а также уменьшить сроки нахождения в отделении реанимации и стационаре.

**Ключевые слова:** спазм коронарных артерий, коронарное шунтирование, пожилые.

## **CORONARY ARTERY SPASM AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN ELDERLY PATIENTS**

**Tungusov Dmitriy S.**, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-88, e-mail: dtungusov@hotmail.com.

**Molochkov Anatoly V.**, Dr. Sci. (Med.), chief researcher, Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, 2 Abrikosovsky pereulok, Moscow, 119991; Head of Cardiac Surgery Department, Central Clinical Hospital and Polyclinics of Administration of the President, 15 Marshala Timoshenko Str., Moscow, 121359, Russia, tel.: (495) 530-01-11, e-mail: amolochkov@gmail.com.

**Chernov Igor I.**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief of Surgical Care, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-01, e-mail: cherigor59@mail.ru.

**Shashin Sergey A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

**Kondratyev Dmitriy A.**, cardiovascular surgeon, Head of Cardiac Surgery Department, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-04, e-mail: dm\_kond@list.ru.

**Motreva Anna P.**, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 311088, e-mail: vcamlove@rambler.ru.

**Isaev Maksim N.**, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-88, e-mail: isaevmskm@mail.ru.

**Ekimov Sergey S.**, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-88, e-mail: ekimov.sergery83@mail.ru.

**Tarasov Dmitriy G.**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Chief medical officer, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-01, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Retrospective comparative analysis of coronary artery bypass grafting of elderly patients who suffered from coronary artery spasm in postoperative term was performed. Coronary artery spasm treatment was based on selective injection of nitrates into coronary arteries during coronary angiography and during the operation.

The results of the investigation show intraoperative injection of nitroglycerin solution into aortic root on temporary cross-clamping of aorta to be more effective than the injection of nitrates into coronary arteries during coronary angiography in elderly patients. Injection of nitrates into aortic root enables to decrease the incidence of myocardium infarction, mortality and to decrease an intensive care period and hospital stay.

**Key words:** *coronary artery spasm, coronary artery bypass grafting, elderly patients.*

**Введение.** Интраоперационный спазм коронарных артерий является грозным осложнением в кардиохирургии и может привести к развитию обширного инфаркта миокарда (ИМ) и летальному исходу. Чаще всего остро развившийся спазм коронарных артерий (СКА) резистентен к любым вазодилататорам, которые вводятся внутривенно [6].

В течение нескольких десятилетий проводилось множество исследований, направленных на выявление причин развития данного осложнения, до сих пор этиология коронарного спазма не установлена. Однако были выявлены факторы, которые могут провоцировать спазм: дооперационный прием бета-блокаторов, больших доз нитроглицерина, интраоперационное введение норадреналина и адреналина при завершении искусственного кровообращения (ИК), введение катехоламинов, активация тромбоцитов вследствие повреждения эндотелия коронарных артерий, респираторный алкалоз (гипервентиляция, гипомагниемия, гипотермия) [5, 7, 8, 9, 10].

У пожилых пациентов после коронарного шунтирования (КШ) возникают традиционные осложнения – инфаркт миокарда, инсульт, кровотечение, легочная и почечная недостаточность, стерильная инфекция. Однако частота развития осложнений у них гораздо выше, чем у более молодых пациентов [1, 2].

Тяжелая дисфункция левого желудочка после операции на сердце – одна из основных причин возникновения ИМ и кардиогенного шока. Для такой ситуации характерно локальное преходящее нарушение сократимости миокарда («оглушенный» миокард) и/или значительные повреждения клеток, обусловленные воздействием ишемии [11].

В своей работе практически каждый кардиохирург сталкивался с развитием периоперационного ИМ, длительным и тяжелым отлучением пациента от ИК и даже с необходимостью подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации. Чаще всего данные катастрофы связывают с неадекватной защитой миокарда, неполной реваскуляризацией, нарушением коронарного кровотока вследствие технических ошибок при наложении анастомозов, перекрутов шунтов. Однако при дифференциальной диагностике СКА очень редко рассматривается как возможная причина описанной ситуации [4].

**Цель:** провести ретроспективный анализ частоты развития периоперационных спазмов коронарных артерий у пожилых пациентов после коронарного шунтирования.

**Материалы и методы исследования.** В течение 2013–2014 гг. в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России было выполнено 1 984 операции изолированного КШ. Среди них пожилых пациентов (в соответствии с классификацией ВОЗ, старше 60 лет) было 1 374 (67,9 %) человек.

СКА сопровождался ишемическими изменениями по электрокардиограмме, появлением новых зон гипокинезов стенок желудочков сердца (по данным эхокардиографии) и желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Пациенты с тромбозами шунтов и с компрометированным коронарным кровотоком вследствие хирургического вмешательства были исключены из исследования.

СКА был зарегистрирован у 44 (3,2 %) больных, из них 28 (2,0 %) человек были пожилыми.

Купирование СКА производилось по разработанному алгоритму действий при подозрении на СКА [3, 4]. Выбор метода купирования СКА производился хирургом в каждом случае индивидуально.

Представленный анализ носит ретроспективный характер.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 13 (46,4 %) пациентов, которые были транспортированы в рентгеноперационную и подвергнуты шунтографии с последующим селективным введением раствора нитроглицерина в коронарные артерии и шунты. Вторую группу составили 15 (53,6 %) больных, которым было произведено интраоперационное купирование СКА поперечным пережатием восходящей аорты и введением раствора нитроглицерина в корень аорты.

Результаты исследования статистически обработаны с определением средних величин и представлены как  $M \pm \sigma$ , достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента и критерию  $\chi^2$ . Статистическую достоверность присваивали при значении  $p < 0,05$ . Использован пакет компьютерной программы Microsoft Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст пациентов первой группы составил  $64,4 \pm 4,5$  лет, второй группы –  $66,3 \pm 4,7$  лет. Во второй группе достоверно меньше было мужчин по сравнению с первой (8 (61,5%) и 13 (86,7%), соответственно).

КШ на работающем сердце без ИК выполнено в 8 (61,5 %) случаях первой группы и в 2 (13,3 %) эпизодах второй группы. Достоверной разницы в частоте конверсий (экстренного подключения аппарата ИК) выявлено не было: первая группа – 1 (7,7 %) случай, вторая – 2 (13,3 %) эпизода ( $p > 0,05$ ).

Периоперационный ИМ чаще развивался у пациентов первой группы, которым введение нитроглицерина в КА производилось во время шунтографии, чем у пациентов с интраоперационным введением нитроглицерина в корень аорты. В первой группе ИМ зафиксирован у 9 (69,2 %) пациентов, во второй – у 2 (13,3 %) больных ( $p < 0,001$ ).

В первой группе скончался 1 (7,7 %) пациент, во второй группе летальных случаев не зарегистрировано.

После развития периоперационного ИМ в первой группе произошло снижение фракции выброса (ФВ): до операции  $52,1 \pm 9,3$  %, после операции –  $47,3 \pm 9,4$  % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе снижения ФВ у пациентов с развившимся ИМ не зарегистрировано: до операции –  $50,5 \pm 8,5$  %, после операции –  $50,6 \pm 7,7$  % ( $p > 0,05$ ). Период нахождения в отделении реанимации в первой группе составил  $171,9 \pm 238,4$  часов, во второй –  $72,9 \pm 102,7$  часов ( $p < 0,05$ ). Общий койко-день составил  $17,9 \pm 5,6$  дней и  $13,9 \pm 9,1$  дней, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Проведен анализ временного интервала между окончанием операции и началом проведения коронаро-шунтографии. В среднем пациенты подверглись исследованию в промежуток времени от 10 минут до 23 часов после окончания операции.

Сравнительный анализ результатов различных методов лечения СКА показал, что частота развития ИМ была достоверно ниже в группе пациентов, которым раствор нитроглицерина вводился в корень аорты. Этот эффект может быть объяснен тем, что данное осложнение было купировано в кратчайший срок, не допуская возможности развития инфаркта миокарда. Фактор времени в сочетании с компрометированным коронарным кровотоком играет немаловажную роль. Исходя из того, что пациентам первой группы коронаро-шунтография была выполнена в среднем через 10 мин – 23 ч после операции, очевидно, что в этот промежуток времени мог развиваться ИМ. Стоит отметить, что клиника коронарospазма проявилась у части пациентов в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации. На перемещение пациента из отделения реанимации в рентгеноперационную требуется определенное время – от 15 до 25 минут.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показывают эффективность метода интраоперационного введения раствора нитратов в корень аорты при развитии спазма коронарных артерий. Предложенный метод снижает частоту развития инфаркта миокарда, летальность и длительность нахождения в реанимации и стационаре.

#### Список литературы

1. Акчури́н, Р. С. Малоинвазивное коронарное шунтирование : операция по строгим показаниям, а не панацея / Р. С. Акчури́н, А. А. Ши́ряев, Т. В. Балахонова, И. В. Бурми́строва, Д. В. Черны́шев, С. В. Ветлужских, А. А. Беляев // Кардиология. – 1998. – № 8. – С. 32–37.
2. Работников, В. С. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца в различных группах больных / В. С. Работников, Р. А. Мовсесян, М. М. Алшибая, О. А. Коваленко, С. А. Вищипанов, Т. А. Румянцева, Б. Д. Богунович // Сердечно-сосудистые заболевания : бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2000. – № 2. – С. 55.

3. Тунгусов, Д. С. Пат. 2552890 Рос. Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 31/21, А61Р 9/10 Интраоперационный способ купирования спазма коронарных артерий в кардиохирургии / Тунгусов Д. С.; заявитель и патентообладатель Тунгусов Д. С. – № 2013151036/14; заявл. 15.11.2013; опубл. 10.06.2015. Бюл. № 16.
4. Тунгусов, Д. С. Купирование спазма коронарных артерий в кардиохирургии / Д. С. Тунгусов, Д. А. Кондратьев, И. И. Чернов, В. В. Пасюга, А. П. Мотрева, С. С. Екимов, М. Н. Исаев, Д. Г. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 6. – С. 39–42.
5. Buxton, A. E. Coronary-artery spasm immediately after myocardial revascularization : recognition and management / A. E. Buxton, S. Goldberg, A. Harken, J. Jr. Hirshfield, J. A. Kastor // *New England Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 304, № 21. – P. 1249–1253.
6. Caldeira, C. C. Internal mammary hypoperfusion syndrome—diagnosis and treatment / C. C. Caldeira, E. A. Char, A. S. Caldeira, C. E. Moreno-Cabral, J. J. McNamara // *Japan Journal of Circulation*. – 1997. – Vol. 61. – P. 1011–1014.
7. Kim, Y. H. Low cardiac output syndrome caused by a coronary artery spasm following CABG / Y. H. Kim, H. Kim, Y. S. Chung, J. H. Kang, W. S. Chung, S. H. Shinn // *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 40, № 9. – P. 633–636.
8. Lemmer, J. H. Jr. Coronary artery spasm following coronary artery surgery / J. H. Jr. Lemmer, M. M. Kirsh // *Annals of Thoracic Surgery*. – 1988. – Vol. 46. – P. 108–115.
9. Paterson, H. S. Lethal postoperative coronary artery spasm / H. S. Paterson, M. W. Jones, D. K. Baird // *Annals of Thoracic Surgery*. – 1998. – Vol. 65. – P. 1571–1573.
10. Schena, S. Successful management of unremitting spasm of the nongrafted right coronary artery after off-pump coronary artery bypass grafting / S. Schena, T. Wildes, M. A. Beardslee // *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133. – P. 1649–1650.
11. Taegtmeyer, H. Substrate metabolism as determinant for postischemic functional recovery of the heart / H. Taegtmeyer, G. W. Goodwin, T. Doenst, O. H. Frazier // *American Journal of Cardiology* – 1997. – Vol. 80. – P. 3A–10A.

### References

1. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Balakhonova T. V., Burmistrova I. V., Chernyshev D. V., Vetluzhskikh S. V., Belyaev A. A. Maloinvazivnoe koronarnoe shuntirovanie: operatsiya po strogim pokazaniyam, a ne panatseya [Minimally invasive coronary artery bypass grafting: a surgery on serious grounds, not a panacea]. *Kardiologiya [Cardiology]*, 1998, no. 8, pp. 32–37.
2. Rabotnikov V. S., Movsesyan R. A., Alshibaya M. M., Kovalenko O. A., Vishchipanov S. A., Rumyantseva T. A., Bogunovich B. D. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy bolezni serdtsa v razlichnykh gruppakh bol'nykh [The results of surgical treatment of ischemic heart disease in different age groups]. *Byulleten' Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolvaniya»*. [The Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences “Cardiovascular diseases”], 2000, no. 2, pp. 55.
3. Tungusov D.S. Intraoperatsionnyy sposob kupirovaniya spazma koronarnykh arteriy v kardiokhirurgii [The method of intraoperative coronary artery spasm treatment]. Patent RF, no. 2552890, 2015.
4. Tungusov D. S., Kondrat'ev D. A., Chernov I. I., Pasyuga V. V., Motreva A. P., Eкимov S. S., Isaev M. N., Tarasov D. G. Kupirovanie spazma koronarnykh arteriy v kardiokhirurgii [Coronary artery spasm management in cardiac surgery] *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Cardiology and cardiovascular surgery]*, 2015, no. 6, pp. 39–42.
5. Buxton A. E., Goldberg S., Harken A., Hirshfield J. Jr., Kastor J. A. Coronary-artery spasm immediately after myocardial revascularization: recognition and management. *N. Engl J Med.*, 1981, vol. 304, pp. 1249–1253.
6. Caldeira C. C., Char E. A., Caldeira A. S., Moreno-Cabral C. E., McNamara J. J. Internal mammary hypoperfusion syndrome – diagnosis and treatment. *Japan Journal of Circulation*, 1997, vol. 61, pp. 1011–1014.
7. Kim Y. H., Kim H., Chung Y. S., Kang J. H., Chung W. S., Shinn S. H. Low cardiac output syndrome caused by a coronary artery spasm following CABG. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007, vol. 40, no. 9. – P. 633–636.
8. Lemmer J. H. Jr., Kirsh M. M. Coronary artery spasm following coronary artery surgery. *Ann. Thorac Surg.* – 1988. – Vol. 46. – P. 108–115.
9. Paterson H. S., Jones M. W., Baird D. K. Lethal postoperative coronary artery spasm. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998, vol. 65, pp. 1571–1573.
10. Schena S., Wildes T., Beardslee M. A. Successful management of unremitting spasm of the nongrafted right coronary artery after off-pump coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007, vol. 133, pp. 1649–1650.
11. Taegtmeyer H., Goodwin G. W., Doenst T., Frazier O. H. Substrate metabolism as determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am. J. Cardiol.*, 1997, vol. 80, pp. 3A–10A.

## **РИТМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА КОЛЕБАНИЙ МИКРОКРОВотоКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Филиппова Мария Олеговна*, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: solnce75\_91@mail.ru.

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

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

Изучена ритмическая структура колебаний микрокровотока (эндотелиальные ритмы, вазомотии, дыхательные ритмы и кардиоритмы двух диапазонов) у 85 пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения. Выявлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий и стенокардией напряжения диагностируются изменения ритмической структуры колебательных движений в микрососудах – уменьшение амплитуды активных эндотелиальных и вазомоторных ритмов. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий присоединение стенокардии напряжения сопровождалось также увеличением амплитуды пассивных кардиореспираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя, что может являться основой для развития более глубоких гемодинамических расстройств.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, стенокардия напряжения, микроциркуляция.

## **THE RHYTHMIC STRUCTURE OF THE OSCILLATIONS OF THE MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

*Philippova Mariya O.*, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: solnce75\_91@mail.ru.

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

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

Was studied the rhythmic structure of the oscillations of the microcirculation (endothelial rhythms, vasomotion, respiratory rhythms, and cardiorythms of two ranges) in 85 patients with paroxysmal and permanent atrial fibrillation depending on the presence of angina pectoris. The result of the study revealed changes in the rhythmic structure of the vibrational motion in microvessels – a decrease in the amplitude of active endothelial and vasomotor rhythms – in patients with atrial fibrillation and angina pectoris. In patients with a permanent form of atrial fibrillation accession of exertional angina was accompanied by increased amplitude of passive cardio-respiratory rhythms, reflecting the worsening of disorders of micro hemodynamics with the development of stasis and stagnation that can be a basis for the development of more profound hemodynamic disorders.

*Key words:* atrial fibrillation, exertional angina, microcirculation.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смертности во многих экономически развитых странах. В России почти 10 млн трудоспособного населения страдает ИБС [13, 19]. Более трети из них имеют фибрилляцию предсердий (ФП) и стабильную стенокардию напряжения (СТ) [6, 7, 15, 21]. Следует отметить, что ФП и СТК как первая манифестация ИБС встречаются почти у 50 % больных [11, 14, 18, 22].

В патогенезе различных форм ИБС важное место занимают нарушения микроциркуляции (МЦ) [19]. Согласно современным представлениям процессы МЦ определяют конечную цель функционирования сердечно-сосудистой системы и играют ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма [2, 3, 9].

Ранее ученые исследовали преимущественно качественную, описательную характеристику выявляемых изменений МЦ без количественного анализа изменений в звене микроциркуляторного русла [5, 16, 20].

С наступлением текущего столетия благодаря значительному расширению технических возможностей научный и практический интерес исследователей к изучению МЦ прямыми методами стал существенно возрастать. Самым популярным и простым методом изучения МЦ в настоящее время является лазерная доплеровская флоуметрия [1, 4, 8, 17, 23].

Таким образом, изучение состояния МЦ у пациентов с разными формами ИБС с применением современных технических возможностей относительно методики регистрации и количественного анализа получаемых результатов, а также оценки влияния на МЦ коморбидных форм ИБС является актуальным и на сегодняшний день.

**Цель:** изучить ритмическую структуру колебаний микрокровотока у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения.

**Материалы и методы исследования.** В ходе работы обследовано 85 пациентов с ФП, которые были разбиты на 4 группы: 1) с пароксизмальной формой ФП без СТ (16 обследованных), 2) с пароксизмальной формой ФП + СТ (24 человек), 3) с постоянной формой ФП без СТ (15 больных), 4) с постоянной формой ФП + СТ (30 человек). Группу контроля составили 36 соматически здоровых лиц. Средний возраст обследованных больных составил 51,4 [40; 60] года. Средняя длительность ФП – 11,2 [3; 17] года. Средняя длительность СТ – 10 [4; 16] лет.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (РНЭК) (заседание от 02.11.2015, протокол № 6). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Критериями включения в исследование стали: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст пациентов > 18 лет; документированная на электрокардиограмме (ЭКГ) или с помощью мониторинга ЭКГ по Холтеру фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы), коронароангиография.

Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [12].

Электрокардиографию выполняли в 12 стандартных отведениях. Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью кардиомониторной установки «Кардиотехника-4000» («Инкарт», Россия) по стандартной методике. Суточное мониторирование артериального давления осуществляли с помощью аппарата «Кардиотехника» («Инкарт», Россия). Эхокардиографию выполняли на ультразвуковом сканере «Vivid 7» («GE Vingmed Ultrasound AS», Норвегия).

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата – лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации, изготавливаемого научно-производственным предприятием «Лазма» (Россия). Дана оценка амплитудам ритмических компонентов следующих частотных диапазонов: эндотелиальные ритмы ( $A_{\max}$  / M- $\alpha$ , частота 2–3 колебания в минуту), вазомоции (LF, частота 4–12 колебаний в минуту), дыхательные ритмы двух диапазонов (HF1, частота 13–30 колебаний в минуту и HF2, частота 31–49 колебаний в минуту), кардиоритмы двух диапазонов (CF1, частота 50–99 колебаний в минуту и CF2, частота колебаний 100–180 колебаний в минуту) [10].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Критический уровень статистической значимости принимали 5 % ( $p = 0,05$ ). Проверку нормальности распределения признака осуществляли с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы, медиана  $A_{\max} / M-\alpha$  у группы больных с пароксизмальной формой ФП без СТ составила 9,88 [3,86; 21,18] прф. ед., что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ( $p = 0,0323$ ), где медиана  $A_{\max} / M-\alpha$  составила 10,65 [4,74; 23,22] прф. ед. В группе больных с пароксизмальной формой ФП + СТ медиана  $A_{\max} / M-\alpha$  составила 6,17 [3,09; 20,02] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0027$ ) и статистически значимо ниже по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,0091$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана  $A_{\max} / M-\alpha$  составила 7,39 [2,75; 18,63] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,001$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,0043$ ). В группе больных с постоянной формой ФП + СТ медиана  $A_{\max} / M-\alpha$  составила 4,31 [2,54; 15,46] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,001$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП + СТ ( $p = 0,0071$ ) и группой с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,002$ ).

Таблица

**Ритмические компоненты частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия стенокардии напряжения (медиана [5 процентиль; 95 процентиль])**

Показатель	Контроль, n = 36	Пароксизмальная фибрилляция предсердий без стенокардии напряжения, n = 16	Пароксизмальная фибрилляция предсердий + стенокардия напряжения, n = 24	Постоянная фибрилляция предсердий без стенокардии напряжения, n = 15	Постоянная фибрилляция предсердий + стенокардия напряжения, n = 30
$A_{\max} / M-\alpha$ , прф. ед.	10,65 [4,74; 23,22]	9,88 [3,86; 21,18] $p_1 = 0,323$	6,17 [3,09; 20,02] $p_1 = 0,0027$ $p_2 = 0,0091$	7,39 [2,75; 18,63] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,0043$	4,31 [2,54; 15,46] $p_1 = < 0,001$ $p_3 = 0,0071$ $p_4 = 0,002$
LF, прф. ед.	7,49 [4,07; 14,89]	6,34 [4,06; 13,42] $p_1 = 0,0752$	4,72 [2,64; 11,83] $p_1 = 0,0074$ $p_2 = 0,0286$	4,06 [3,3; 12,34] $p_1 = < 0,001$ $p_2 = 0,0043$	2,22 [1,9; 9,58] $p_1 = < 0,001$ $p_3 = 0,0027$ $p_4 = 0,0024$
HF1, прф. ед.	3,39 [1,7; 5,48]	3,13 [1,38; 4,27] $p_1 = 0,0823$	3,23 [1,88; 7,47] $p_1 = 0,0711$ $p_2 = 0,3791$	3,35 [2,25; 5,8] $p_1 = 0,9$ $p_2 = 0,2543$	4,86 [1,46; 19,4] $p_1 = 0,0025$ $p_3 = 0,0152$ $p_4 = 0,0234$
HF2, прф. ед.	1,77 [0,94; 3,2]	1,79 [0,81; 2,99] $p_1 = 0,062$	1,9 [0,83; 3,99] $p_1 = 0,0541$ $p_2 = 0,055$	1,89 [0,95; 13,22] $p_1 = 0,7576$ $p_2 = 0,2543$	2,68 [0,97; 8,19] $p_1 = 0,005$ $p_3 = 0,003$ $p_4 = 0,0076$
CF1, прф. ед.	1,4 [0,94; 3,88]	1,39 [0,6; 0,39] $p_1 = 0,3393$	2,29 [0,6; 3,93] $p_1 = 0,0227$ $p_2 = 0,0123$	1,97 [0,62; 4,46] $p_1 = 0,0097$ $p_2 = 0,0013$	2,3 [0,67; 5,37] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0568$ $p_4 = 0,0023$
CF2, прф. ед.	0,65 [0,41; 1,37]	0,63 [0,46; 0,9] $p_1 = 0,0559$	0,68 [0,36; 1,46] $p_1 = 0,5557$ $p_2 = 0,2951$	0,69 [0,54; 4,76] $p_1 = 0,9$ $p_2 = 0,2543$	0,76 [0,37; 2,8] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0019$ $p_4 = 0,0026$

*Примечания:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой контроля;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без ишемической болезни сердца;  $p_3$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и ишемической болезнью сердца;  $p_4$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с постоянной формой фибрилляции предсердий без ишемической болезни сердца*

Таким образом, у больных как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопряжено с разбалансировкой эндотелиальной активности микрососудов, проявляющейся снижением амплитуды активных эндотелиальных ритмов, более выраженным в группе больных с постоянной формой фибрилляции предсердий и стенокардией напряжения.

Значение медианы LF в группе больных с пароксизмальной ФП без СТ составило 6,34 [4,06; 13,42] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц

( $p = 0,0752$ ). В группе больных с пароксизмальной формой ФП + СТ медиана LF составила 4,72 [2,64; 11,83] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0074$ ) и с группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,0286$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана LF составила 4,06 [3,3; 12,34] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,001$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,0043$ ). В группе больных с постоянной формой ФП + СТ медиана LF составила 2,22 [1,9; 9,58] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,001$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП + СТ ( $p = 0,0027$ ) и группой больных с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,0024$ ).

Таким образом, развитие стенокардии напряжения у больных как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП сопряжено со снижением активной ритмической составляющей флуксуций, а именно – с уменьшением амплитуды активных вазомоторных ритмов, усугубляющим нарушенную атеросклеротическим процессом перфузию тканей и органов и способствующим клиническим проявлениям ИБС с развитием болевых форм.

Медиана HF1 в группе больных с пароксизмальной ФП без СТ составила 3,13 [1,38; 4,27] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0823$ ). В группе больных с пароксизмальной формой ФП + СТ медиана HF1 составила 3,23 [1,88; 7,47] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0711$ ) и с группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,3791$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана HF1 составила 3,35 [2,25; 5,8] прф. ед., что было статистически незначимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,9$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,2543$ ). В группе больных с постоянной формой ФП + СТ медиана HF1 составила 4,86 [1,46; 19,4] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0025$ ), так и с группой больных с пароксизмальной ФП + СТ ( $p = 0,0152$ ) и группой больных с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,0234$ ).

Значение медианы HF2 в группе больных с пароксизмальной ФП без СТ составило 1,79 [0,81; 2,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,062$ ). В группе больных с пароксизмальной формой ФП + СТ медиана HF2 составила 1,9 [1,12; 3,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0541$ ) и с группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,055$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана HF2 составила 1,89 [0,95; 13,22] прф. ед., что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,7576$ ), так и с группой больных с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,2543$ ). В группе больных с постоянной формой ФП + СТ медиана HF2 составила 2,68 [0,97; 8,19] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,005$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП + СТ ( $p = 0,003$ ) и группой больных с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,0076$ ).

Таким образом, у больных с постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопровождалось увеличением амплитуды пассивных дыхательных ритмов. При этом в группе пациентов с пароксизмальной ФП увеличения амплитуды дыхательных ритмов при присоединении СТ проследить не удалось.

Медиана CF1 в группе больных с пароксизмальной ФП без СТ составила 1,39 [0,6; 0,39] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ( $p = 0,0559$ ), где медиана CF1 составила 1,4 [0,94; 3,88] прф. ед. В группе больных с пароксизмальной формой ФП + СТ медиана CF1 составила 2,29 [0,6; 3,93] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0227$ ) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,0123$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана CF1 составила 1,97 [0,62; 4,46] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,0097$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,0013$ ). В группе больных с постоянной формой ФП + СТ медиана CF1 составила 2,3 [0,67; 5,37] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), так и с группой с группой с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,0023$ ) и статистически незначимо выше по сравнению с группой с пароксизмальной ФП + СТ ( $p = 0,0568$ ).

Значение медианы CF2 в группе больных с пароксизмальной ФП без СТ составило 0,63 [0,46; 0,9], что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ( $p = 0,3393$ ). В группе больных с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана CF2 составила

0,68 [0,36; 1,46] прф. ед., что было статистически незначимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,5557$ ) и группой больных с пароксизмальной формой ФП без СТ ( $p = 0,2951$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без СТ медиана CF2 составила 0,69 [0,54; 4,76] прф. ед., что было статистически незначимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p = 0,9$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,2543$ ). В группе больных с постоянной формой ФП без ИБС медиана CF2 составила 0,76 [0,37; 2,8] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), так и с группой с пароксизмальной ФП без СТ ( $p = 0,0019$ ) и группой с постоянной ФП без СТ ( $p = 0,0026$ ).

Таким образом, в группе больных с постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопровождалось увеличением амплитуды пассивных кардиоритмов. В группе больных с пароксизмальной формой ФП данной тенденции проследить не удалось.

**Заключение.** Развитие стенокардии напряжения у больных с фибрилляцией предсердий сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах. Так, у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий отмечалось уменьшение амплитуды активных эндотелиальных ритмов, отражающее разбалансировку эндотелиальной активности микрососудов, и амплитуды активных вазомоторных ритмов. Это может усугублять нарушенную атеросклеротическим процессом перфузию тканей и органов и способствовать клиническим проявлениям ишемической болезни сердца с развитием болевых форм. Кроме того, у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий присоединение стенокардии напряжения сопровождалось также увеличением амплитуды пассивных кардиореспираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя. Данные процессы могут быть отражением уже имеющейся у пациентов недостаточности кровообращения, а также быть плацдармом для развития более глубоких гемодинамических расстройств и осложнений.

#### Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 19–21.
2. Богоявленский, В. Ф. Клинические аспекты изучения микроциркуляции : итоги и перспективы / В. Ф. Богоявленский, О. В. Богоявленская // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 145–151.
3. Воронина, Л. П. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко, Г. Е. Панцулая // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 12. – С. 46–47.
4. Гаджиева, П. Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. З. Давыдова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 81–89.
5. Голубятникова, Г. А. Состояние микроциркуляции у больных сахарным диабетом (по данным конъюнктивальной биомикроскопии) / Г. А. Голубятникова, К. А. Соколовский, В. Г. Кукес // Советская медицина. – 1978. – № 6. – С. 41–47.
6. Деревнина, Е. С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Деревнина, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович, Н. С. Макаров, Л. Е. Коньшина, Ю. Г. Шварц // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 87–94.
7. Климчук, Д. О. Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза / Д. О. Климчук, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, Т. В. Прокофьева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 74–76.
8. Козлов, В. И. Исследование микроциркуляции крови в коже различных областей тела методом ЛДФ / В. И. Козлов, О. А. Гурова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 3-4. – С. 75–78.
9. Крыжановский, С. А. Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / С. А. Крыжановский, Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий, С. Ю. Крыжановская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 6–9.
10. 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. : Медицина, 2005. – 256 с.

11. Напалков, Д. А. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца : как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? / Д. А. Напалков, А. А. Соколова, А. В. Родионов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191–195.
12. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
13. Оганов, Р. Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца / Р. Г. Оганов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–14.
14. Подзолков, В. И. Изменение локальной сократимости миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при выборе различной стратегии лечения аритмии / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2 – С. 160–165.
15. Сычев, О. С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. Н. Безюк // Здоровье Украины. – 2009. – № 18/1. – С. 20–21.
16. Токарь, А. В. Капиллярное кровообращение у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / А. В. Токарь, В. Л. Кучер // Кардиология. – 1978. – № 12. – С. 20–23.
17. Уклиястая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклиястая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
18. Филатов, А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – № 2. – С. 5–13.
19. Boytsov, A. A. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women / A. A. Boytsov // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 639–644.
20. Çekiç, E. G. Cutaneous microvascular reactivity and aortic elasticity in coronary artery disease: Comparison of the laser Doppler flowmetry and echocardiography / E. G. Çekiç, Ö. Başaranb, N. F. Başarana // Microvasc. Res. – 2016. – № 109. – P. 19–25.
21. Curtis, J. P. A Fresh Perspective on Atrial Fibrillation / J. P. Curtis, J. G. Akar // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68, № 9. – P. 905–907.
22. Iqbal, A. Antiplatelet Therapy During PCI for Patients with Stable Angina and Atrial Fibrillation / A. Iqbal, F. Rodriguez, H. Schirmer // Curr. Cardiol. Rep. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 465–473.
23. Tran, B. D. Exercise and Repeated Testing Improves Accuracy of Laser Doppler Assessment of Microvascular Function Following Shortened (1-minute) Blood Flow Occlusion / B. D. Tran, A. Chiu, C. Tran, D. R. Rogacion, N. Tfaye, G. Ganesan G., P. R. Galassetti // Microcirculation. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 293–300.

## References

1. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S. Natriy·ureticheskiy peptid tipa C i vyrazhennost' disfunktsii endoteliya pri bronkhial'noy astme v sochetanii s arterial'noy gipertenziyey [The natriuretic peptide of type C and severity of endothelial dysfunction at bronchial asthma combined with arterial hypertension]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. [Kuban Scientific Medical Journal], 2012, no. 2, pp. 19–21.
2. Bogoyavlenskiy V. F., Bogoyavlenskaya O. V. Klinicheskiye aspekty izucheniya mikrotsirkulyatsii: itogi i perspektivy [Clinical aspects of microcirculation research: achievements and perspectives]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal], 2011, vol. 92, no. 2, pp. 145–151.
3. Voronina L. P., Polunina O. S., Yatsenko M. K., Pantsulaya G. E. Rezul'taty kompleksnogo issledovaniya pokazateley kozhnoy mikrotsirkulyatsii i urovnya plazmennogo endotelina-1 u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Results of complex research parameters of skin microcirculation and level of the plasma endothelin-1 in patients with bronchial asthma]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences], 2006, no. 12, pp. 46–47.
4. Gadzhizheva P. Kh., Dikareva L. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Davydova I. Z. Primeneniye metoda lazernoy dopplerovskoy floumetrii dlya otsenki sostoyaniya mikrotsirkulyatsii fetoplatsentarnogo kompleksa na fone tabakokureniya [The application of the method of laser doppler flowmetry to assess microcirculation of the fetoplacental complex on the background of tobacco smoking]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 1, pp. 81–89.
5. Golubyatnikova G. A., Sokolovskiy K. A., Kukes V. G. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii u bol'nykh sakharnym diabetom (po dannym kon'yunktival'noy biomikroskopii) [The state of microcirculation in patients with diabetes (data of conjunctival biomicroscopy)]. Sovetskaya meditsina [Soviet medicine], 1978, no. 6. pp. 41–47.
6. Derevnina E. S., Akimova N. S., Martynovich T. V., Makarov N. S., Kon'shina L. E., Shvarts Yu. G. Kognitivnye narusheniya pri fibrillyatsii predserdiy na fone serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Cognitive impairments in atrial fibrillation associated with cardiovascular diseases]. Annaly aritmologii [Chronicles of Arrhythmology], 2013, vol. 10, no. 2, pp. 87–94.

7. Klimchuk D. O., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P., Polunina E. A., Prokof'yeva T. V. Otsenka urovnya C-kontsevoogo telopeptida kollagena I tipa u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone fibrillyatsii predserdiy i postinfarktynogo kardioskleroza [The evaluation of C-terminal telopeptide of type-I collagen level in patients with chronic heart failure along with atrial fibrillation and postinfarction cardiosclerosis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. [Kuban Scientific Medical Journal], 2016, no. 1 (156), pp. 74–76.
8. Kozlov V. I., Gurova O. A. Issledovaniye mikrotsirkulyatsii krovi v kozhe razlichnykh oblastey tela metodom LDF [The study of blood microcirculation in the skin of different areas of the body by LDF]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* [International research journal], 2015, no. 3–4, pp. 75–78.
9. Kryzhanovskiy S. A., Sirotnin B. Z., Zhmerenetskiy K. V., Kryzhanovskaya S. Yu. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii u patsiyentov s paroksizmal'noy i postoyannoy formami fibrillyatsii predserdiy [Study of microcirculatory functions in patients with paroxysmal and constant atrial fibrillation]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far Eastern medical journal], 2012, no. 4, pp. 6–9.
10. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Julov V. V., Karpov V. N., Lyubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasil'yev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Polyanskiy M. V., Fedorova T. A., Masyakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermol'yev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. *Moscow, Medicine*, 2005, 256 p.
11. Napalkov D. A., Sokolova A. A., Rodionov A. V. Fibrillyatsiya predserdiy i ishemicheskaya bolezn' serdtsa: kak sochetat' antiagregantnuyu i antikoagulyantnuyu terapiyu v zavisimosti ot klinicheskoy situatsii? [Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation?]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2016, vol. 12, no. 2, pp. 191–195.
12. Oganov R. G., Mamedov M. N. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda [The National clinical guidelines of the All-Russia Scientific Society of Cardiology. Review 2009]. *Moscow, Medi Expo*, 2009, 389 p.
13. Oganov R. G. Novyye vozmozhnosti uluchsheniya kachestva i prodolzhitel'nosti zhizni bol'nykh stabil'noy ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [New opportunities to improve the quality and length of life in patients with stable ischemic heart disease]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. [Atmosphere. News of Cardiology], 2015, no. 1, pp. 11–14.
14. Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. Izmeneniye lokal'noy sokratimosti miokarda u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa s paroksizmal'noy formoy fibrillyatsii predserdiy pri vybore razlichnoy strategii lecheniya aritmii [Change of local myocardial contractility due to selection of different arrhythmia treatment strategies in patients with ischemic heart disease and paroxysmal atrial fibrillation]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2014, vol. 10, no. 2, pp. 160–165.
15. Sychev O. S., Bezyuk N. N. Fibrillyatsiya predserdiy – potentsial'no letal'naya aritmiya. Rasprostranennost', prichiny razvitiya i posledstviya fibrillyatsii predserdiy [Atrial fibrillation - a potentially lethal arrhythmia. The prevalence, causes, development and consequences of atrial fibrillation]. *Zdorov'ye ukrainy* [Health of the Ukraine], 2009, no. 18/1, pp. 20–21.
16. Tokar' A. V., Kucher V. L. Kapillyarnoye krovoobrashcheniye u bol'nykh arterial'noy gipertoniyei pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Capillary circulation in patients with arterial hypertension of elderly and senile age]. *Kardiologiya* [Cardiology], 1978, no. 12, pp. 20–23.
17. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov H. M. Vliyaniye polimorfizma gena katalazy na razvitiye serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy boleznii legkikh [The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [BULLETIN of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine], 2012, no. 4, pp. 53–58.
18. Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiologiya i sotsial'naya znachimost' fibrillyatsii predserdiy [Epidemiology and social significance of atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii* [Chronicles of Arrhythmology], 2012, no. 2, pp. 5–13.
19. Boytsov A. A. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 639–644.
20. Çekiç E. G., Başaranb Ö., Başarana N. F. Cutaneous microvascular reactivity and aortic elasticity in coronary artery disease: Comparison of the laser Doppler flowmetry and echocardiography. *Microvasc Res.*, 2016, no. 109, pp. 19–25.
21. Curtis J. P., Akar J. G. Fresh Perspective on Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, vol. 68, no. 9, pp. 905–907.
22. Iqbal A., Rodriguez F., Schirmer H. Antiplatelet Therapy During PCI for Patients with Stable Angina and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.*, 2015, vol. 17, no. 8, pp. 465–473.
23. Tran B. D., Chiu A., Tran C., Rogacion D. R., Tfaye N., Ganesan G., Galassetti P. R. Exercise and Repeated Testing Improves Accuracy of Laser Doppler Assessment of Microvascular Function Following Shortened (1-minute) Blood Flow Occlusion. *Microcirculation*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 293–300.

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.1-036.88-097

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Д.В. Богомолов, П.Г. Джувалыков, Б.Н. Кульбицкий,  
Ю.В. Збруева, В.А. Путинцев, 2016

### ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ И ПОЛЯРИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ КАРДИОМОРФОЛОГИИ

*Богомолов Дмитрий Валериевич*, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13, тел.: (495) 571-20-80, e-mail: bogomolov@rc-sme.ru.

*Джувалыков Павел Георгиевич*, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; Министр здравоохранения Астраханской области, Министерство здравоохранения Астраханской области, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16 В, тел.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

*Кульбицкий Борис Николаевич*, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129336, Россия, г. Москва, ул. Стартовая, д. 4, тел.: 8-916-775-62-35, e-mail: kulbitskiybn@mail.ru.

*Збруева Юлия Владимировна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины, ФГБОУ ВО «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.

*Путинцев Владимир Александрович*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13, тел.: + 7-916-578-84-43, e-mail: pv963@rambler.ru.

Использование методов иммуногистохимического исследования в современной кардиоморфологии является рутинным, тогда как в судебно-медицинской танатологии оно не нашло широкого применения. Такая же ситуация сложилась и в области использования методов поляризации и фазового контраста. Исследование данного актуального направления призвано восполнить этот пробел, тем более что вопрос о смертности от острой сердечной недостаточности не теряет своей насущности и в современном здравоохранении. Алгоритм изучения сердечного танатогенеза непременно должен включать в себя этапы исследования, которые позволят сформулировать точное танатогенетическое суждение в случае сердечной смерти.

*Ключевые слова:* иммуногистохимический метод, поляризационный метод, кардиоморфология, маркер, проводящая система сердца, танатогенез, темп смерти, алгоритм.

### THE USE OF CERTAIN IMMUNOHISTOCHEMICAL AND POLARIZATION TECHNIQUES IN FORENSIC CARDIO MORPHOLOGY

*Bogomolov Dmitriy V.*, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Russian Center for Forensic Medicine, 12/13 Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia, tel.: (495) 571-20-80, e-mail: Bogomolov@rc-sme.ru.

*Dzhuvalyakov Pavel G.*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Minister of Health of the Astrakhan region, Ministry of Health of the Astrakhan Region, 16 B Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, tel.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

*Kul'bitskiy Boris N.*, anatomic pathologist, Hospital for War Veterans № 3, Moscow Health Department, 4 Startovaya St., Moscow, 129336, Russia, tel.: 8-916-775-62-35, e-mail: kulbitskiybn@mail.ru.

*Zbrueva Yuliya V.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: 8-906-458-51-38, e-mail: z\_b\_r@mail.ru.

*Putintsev Vladimir A.*, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Russian Center for Forensic Medicine, 12/13 Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia, tel.: + 7-916-578-84-43, e-mail: pv963@rambler.ru.

The use of immunohistochemical study in modern cardio morphology is a routine, though it is not widely used in forensic thanatology. This aspect is relevant in relation to the polarization and phase contrast techniques. The study of this actual trend is intended to make up for this shortcoming. The problem of mortality from acute heart failure is still urgent in modern health care. The algorithm of study of cardiac thanatogenesis must necessarily include the research steps that will allow formulating a precise thanatogenetic judgment in case of cardiac death.

**Key words:** immunohistochemical method, polarization method, cardio morphology, marker, cardiac conduction system, thanatogenesis, rate of death, algorithm.

Одной из самых частых причин смерти населения как в Российской Федерации, так во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания. Показатели догоспитальной смертности превышают таковые в стационарах в 1,5 раза [1, 8].

Использование методов иммуногистохимии (ИГХ) в современной кардиоморфологии является рутинным [4], тогда как в судебно-медицинской танатологии такой подход не нашел широкого применения. Подобная ситуация сложилась и в области использования методов поляризации и фазового контраста [3, 6, 9], которые освещают природу танатогенетически значимых нарушений ритма. В то же время методы ИГХ позволяют оценивать инотропную функцию миокарда и состояние сосудистой проницаемости в сердечной мышце [7].

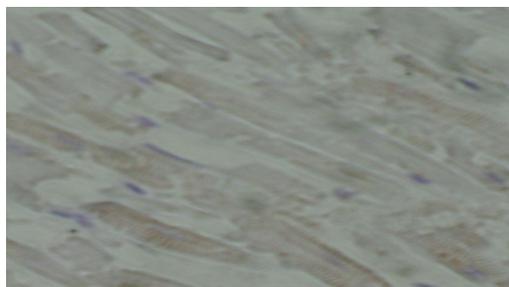
Как известно, сократительный аппарат сердца обладает двойным лучепреломлением, что позволяет использовать методы поляризационной и/или фазово-контрастной микроскопии, визуализирующие такие структуры [9]. Например, при поляризационной или фазово-контрастной микроскопии могут быть обнаружены такие относительно неспецифические феномены, как контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Большее диагностическое значение имеют относительно специфические признаки:

- зернисто-глыбчатый распад – относительный признак ишемического поражения;
- миоцитоллизис – признак острого алкогольного поражения;
- гиперрелаксация, которая характерна для рефлекторной остановки сердца;
- фрагментация, которая определяет любую форму фибрилляции желудочков сердца.

Эти методы в совокупности позволяют оценить танатогенетические механизмы сердечной недостаточности.

Особенно трудно подтвердить факт наличия острой сердечной недостаточности как при ишемической болезни сердца (ИБС), так и при алкогольной кардиомиопатии, закономерно сопровождающей хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ). В то время как факт хронической недостаточности насосной функции сердца может быть надежно документирован классической морфологической картиной венозного застоя по органам.

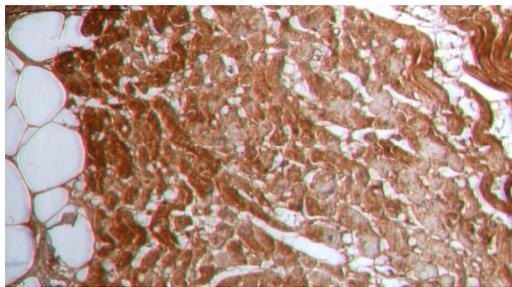
Для того чтобы оценить сократительную способность миокарда, в целях осуществления методов ИГХ достаточно использовать три его фрагмента – кусочки стенок обоих желудочков и фрагмент межжелудочковой перегородки. Применение окраски с антителами к сократительным филаментам (наиболее эффективно к актину, миозину и тропонину) позволит выявить их состоятельность (рис. 1). Кроме того, следует провести контрольное исследование заведомо состоятельного миокарда на эти же маркеры.



**Рис. 1. Снижение экспрессии саркомерного актина в кардиомиоцитах при смерти от острой сердечной недостаточности. Антитела к саркомерному актину. ИГХ, увеличение  $\times 400$**

При анализе сердечной смерти часто возникает вопрос о ее пусковых механизмах. Недавние исследования показали значительную роль поражения проводящей системы сердца (ПСС)

в иницировании танатогенеза [5]. В целях решения поставленного вопроса необходимо извлечь фрагменты миокарда, содержащие основные узлы ПСС. Для этого следует вырезать фрагмент между устьями полых вен, затем между ними с помощью лупы или стереомикроскопа отыскать синоатриальный узел ПСС (рис. 2).



**Рис. 2. Фибриноген в синоатриальном узле при смерти от острой сердечной недостаточности с исходом в фибрилляцию. Антитела к фибриногену. ИГХ, увеличение  $\times 300$**

Использование плазменных субстанций как маркеров повышения сосудистой проницаемости в области структур ПСС позволяет выявить пусковые механизмы фатальных нарушений ритма. Из таких плазменных субстанций в исследовании применяли фибриноген, так как повышение его содержания в строме, а иногда и в паренхиме, говорит о повреждении, сопровождающемся транс-, а вскоре и экссудацией компонентов плазмы. Нередко такое поражение наблюдается на фоне подострого отека стромы миокарда, сопровождающего водно-электролитные расстройства, характерные для абстинентного синдрома или запойной формы ХАИ.

Маркеры фибрилляции, ишемии, очаги цитолиза, ушибов, признаки асистолии, которые могут быть выявлены при поляризационном и фазово-контрастном исследовании, подробно описаны в литературе [2, 3, 6, 9].

Таким образом, алгоритм изучения сердечного танатогенеза должен непременно включать в себя три этапа, отражающих не только вид смерти, но и ее темп:

1) поляризационная и/или фазово-контрастная микроскопия сократительного миокарда с установлением типа остановки сердца (фибрилляция с глыбчатым распадом, в исходе гиперрелаксации, асистолия иного генеза при наличии контрактурных повреждений или без таковых и др.);

2) ИГХ сократительного миокарда на предмет выяснения состоятельности контрактильного аппарата сердца;

3) изучение ПСС с целью установления пусковых механизмов сердечной катастрофы.

Приведем пример использования представленного алгоритма в экспертной практике. Из обстоятельств дела известно, что труп гр. Х. (58 лет) обнаружен в квартире без видимых признаков насильственной смерти. Установлено, что при жизни гр. Х. страдал ишемической болезнью сердца (ФК 2) в виде стабильной стенокардии, а также накануне употреблял крепкие алкогольные напитки.

При секционном исследовании обнаружено следующее. Труп мужчины на вид среднего возраста, правильного телосложения, повышенного питания, длина трупа 182 см. Труп на ощупь холодный. Кожные покровы обычной окраски, имеется цианоз носогубного треугольника и кончиков пальцев кистей. На время секции трупные пятна хорошо выражены по задней поверхности тела, темно-фиолетового цвета, слившиеся с четкими контурами, при дозированном надавливании 2 кг/см<sup>2</sup> цвет их не изменяется. В области сдавления (лопаток, ягодиц, икроножных мышц) кожа бледновато-сероватая с синюшным оттенком. Трупное окоченение хорошо выражено в области лица, шеи, рук, груди, живота и ног. При резком ударе рукояткой ножа по плечу «мышечной опухоли» (идиомускулярной опухоли) не появляется. Голова не деформирована, правильной конфигурации. Волосы на голове темно-русые, местами с проседью в височных областях и длиной до 6 см в теменных областях. Кости черепа на ощупь целы. Лицо симметричное. Наружные отверстия слуховых и носовых ходов свободны. Глаза закрыты веками, роговица прозрачная. Зрачки округлой формы, равновеликие, диаметром по 0,4 см. Глаз на ощупь слегка мягковат. При сдавлении его пальцем (по боковым поверхностям) форма зрачка меняется, он приобретает овальную форму в вертикальном направлении, длиной 0,7 см (признак Белоглазова). Рот закрыт, губы сомкнуты, язык находится за линией смыкания неповрежденных зубов. Слизистая оболочка преддверия полости рта подсохшая, буровато-синюшного цвета, без повреждений и кровоизлияний. В области рта имеются подсохшие выделения слюны.

Кости лица, хрящи и кости носа на ощупь целы. Шея пропорциональна туловищу, грудная клетка правильной анатомической формы, симметричная, упругая при сдавлении. Живот правильной конфигурации, передняя брюшная стенка расположена выше уровня грудины. Наружные половые органы сформированы правильно, соответственно полу и возрасту, язв и рубцов нет. При сдавливании головки полового члена каких-либо выделений из наружного отверстия мочеиспускательного канала не имеется. Задний проход сомкнут, кожа вокруг него не загрязнена.

Каких-либо других повреждений, изменений и особенностей при наружном исследовании трупа не обнаружено.

Внутреннее исследование. Внутренняя поверхность кожно-мышечного лоскута головы влажная, полнокровная. Кости свода и основания черепа целы. Толщина костей свода черепа в месте секционного распила: лобная – 0,8 см; височные – 0,4 см; теменная – 0,8 см; затылочная – 1,1 см. Твердая мозговая оболочка напряжена, серо-розовая, гладкая блестящая, в синусах – желтая прозрачная жидкость. Масса головного мозга 1 600 г. После извлечения головного мозга из полости черепа обнаружены вдавления в области полушарий мозжечка и выбухание его миндалин (странгуляция стволых отделов в отверстие намета мозжечка).

Мягкие мозговые оболочки эластичные, тонкие, прозрачные, блестящие, с сетью мелких, заполненных кровью сосудов. Ткань головного мозга на разрезах с четким рисунком белого и серого вещества, рисунок подкорковых центров отчетливый. Внутренняя поверхность желудочков гладкая, блестящая, с поверхности разрезов стекает прозрачная жидкость. Сосудистые сплетения полнокровны, умеренно отечны. Варолиев мост, продолговатый мозг и мозжечок на разрезах обычного строения. Сосуды основания головного мозга имеют очаговые атеросклеротические поражения с умеренным стенозом до 30 % (2 степень, II стадия). Внутренние органы груди и живота расположены правильно. Толщина подкожной жировой основы на груди – 2 см, на животе – до 4 см. Переднее средостение без особенностей.

Легкие полностью занимают объем плевральных полостей. Плевральные листки гладкие, блестящие, сероватого цвета. Брюшина гладкая, влажная, прозрачная, бледно-синюшного цвета, органы брюшной полости расположены правильно, без постороннего содержимого, петли кишечника в спавшемся состоянии. Вход в гортань свободен. Подъязычная кость и хрящи гортани целы. В просвете трахеи и крупных бронхов постороннего содержимого не обнаружено, слизистая оболочка их серо-розовая, блестящая, влажная. Лимфатические узлы ворот легких обычной величины, темно-красные на разрезах. Легкие размерами и массой: левое – 25 × 20 × 13 × 6 см, 1 035 г; правое – 29 × 17 × 14 × 9 см, 1 290 г. Легкие на ощупь тестоватой консистенции, при надавливании пальцем на их поверхности в нижних отделах остаются длительно не восполняющиеся ямки. На разрезах ткань правого и левого легкого темно-красного цвета, с поверхности разрезов стекает небольшое количество жидкой крови и розоватой пенистой жидкости. Из перерезанных бронхов при надавливании постороннего содержимого не вытекает. В перерезанных сосудах легких много жидкой темно-красной крови. Кусочки ткани легких не тонут в воде.

В полости сердечной сорочки содержится около 5 мл прозрачной желтоватой жидкости. Сердце размерами 14 × 13 × 7 см, массой 540 г. Наружная оболочка сердца с умеренным количеством жировой ткани. Внутренняя и наружная оболочки сердца влажные, блестящие, полупрозрачные, гладкие. В полостях сердца видны следы темной жидкой крови и смешанные свертки. Клапаны сердца и крупных сосудов полупрозрачные, тонкие, эластичные. Толщина мышц стенки левого желудочка составляет 1,9 см, правого – 0,3 см. Сердечная мышца на разрезах неравномерного кровенаполнения с чередованием светлых малокровных светло-серо-красных участков и полнокровных красно-коричневых участков. Местами в миокарде встречаются белесоватые тяжистые мелкие участки размерами до 0,3 см. Устья коронарных артерий свободные. Интима коронарных артерий с плоскими фиброзными бляшками и липидными пятнами, нестенозирующими просвет (2 степень, II стадия, площадь поражения до 25 %). Тромбов в венечных артериях не обнаружено. Аорта с несколько плотноватой стенкой, в ней обнаружилось небольшое количество темной жидкой крови. Внутренняя поверхность аорты светло-желтого цвета с умеренным количеством желтых и желто-белесоватых бляшек, расположенных преимущественно в брюшном отделе. Периметр аорты на границе грудного и брюшного отделов 6,5 см, расхождение краев при поперечном разрезе 4 см. Устья почечных и брыжеечных артерий хорошо проходимы.

Язык с хорошо выраженными сосочками, ткань языка на разрезах красно-коричневая, однородная. В пищеводе – без постороннего содержимого, слизистая оболочка его серовато-синюшная, блестящая с выраженной продольной складчатостью. В полости желудка находится около 100 мл

желтоватой мутноватой жидкости с запахом алкоголя. Слизистая оболочка желудка сглаженная, сероватая, блестящая, влажная. В просвете 12-перстной кишки обнаружилось около 100 мл полужидкого содержимого. При сдавливании стенок желчного пузыря в просвет кишки из фатерова соска свободно поступает светло-желтая желчь. В тонком и толстом отделе кишечника свойственное им содержимое в виде мягких светло-коричневых каловых масс, большей частью оформленных в толстой кишке. Слизистая оболочка кишечника серовато-синюшная, с выраженной складчатостью, без язв и кровоизлияний. Печень размерами 34 × 27 × 20 × 9 см, массой 2 700 г, поверхность ее гладкая, желто-коричневая. На разрезах ткань ее обычного строения, желто-коричневая, в перерезанных сосудах находится умеренное количество жидкой темно-красной крови. В желчном пузыре обнаружилось до 3 мл светло-желтой желчи, слизистая оболочка его бархатистая, окрашена желчью. Поджелудочная железа в виде уплощенного тяжа, размерами 20 × 3 × 2 см, умеренной плотности. На разрезах ткань ее сероватого цвета, с четким рисунком дольчатого строения. Надпочечники листовидной формы, размерами по 4 × 3 см, с четким рисунком коркового и мозгового вещества, желто-коричневого цвета. Околопочечная клетчатка выражена хорошо. Почки симметричные. Капсула снимается легко, обнажая мелкозернистую поверхность. На разрезах ткань сохранной паренхимы с хорошо выраженными корковым и мозговым веществами. Просветы лоханок свободны от мочи. Слизистая лоханок светло-серого цвета, гладкая, блестящая. Мочеточники свободно проходимы. Мочевой пузырь пуст, слизистая его складчатая, серовато-беловатая, без кровоизлияний. Предстательная железа не увеличена, эластической консистенции. Яички в мошонке. Щитовидная железа обычной формы, размеры ее долей по 5 × 3 × 1,5 см. Ткань железы на разрезах серо-красноватая, мелкозернистая. Селезенка – размерами 14 × 9 × 4 см, массой 230 г, со сглаженной капсулой, на разрезах темно-вишневая, полнокровная, мелкозернистая. В соскобе с поверхности разрезов большое количество крови с примесью пульпы.

При судебно-химическом исследовании обнаружено наличие в крови 2,3 промилле этанола.

Гистологическая картина:

- **ГОЛОВНОЙ МОЗГ.** Кора. Умеренно выраженный периолигоглиальный отек на фоне дистонии сосудов. Артериосклероз. Ишемические изменения нейронов коры с полями сморщивания выпадения. Местами глиальные узелки.

- **ЛЕГКОЕ.** Умеренно выраженная очаговая centroacinарная эмфизема чередуется с полями ателектаза. Резкое полнокровие микроциркуляции, сладж в венах, стромальный и очаговый интраальвеолярный отек на 1/2 среза. В венах сладж крови. Артериосклероз. Бронхи дистоничны, эпителий десквамирован. Местами в альвеолах обнаруживается примесь свежих эритроцитов, а также катар альвеолярных макрофагов. Очаговый перибронхиальный антракоз.

- **СЕРДЦЕ.** Малокровие сосудов микроциркуляции. Диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз с липоматозным компонентом. Гипертрофия кардиомиоцитов очагово, накопление бурого пигмента в цитоплазме перинуклеарно. Очаги контрактурных повреждений кардиомиоцитов 2–3 ст., значительные поля фрагментации. Мелкие ветви коронарных артерий с явлениями артериосклероза и диффузного интимального утолщения.

- **ПЕЧЕНЬ.** Гистоархитектоника нарушена очаговыми септами. Строма портальных трактов умеренно инфильтрирована лимфо-макрофагальными клеточными элементами. Неравномерное кровенаполнение с тенденцией к малокровию. Очаговая крупно- и средневакуольная жировая дистрофия с фокусами липофуциноза и гидропической дистрофии. Явления умеренного анизокариоза.

- **ПОЧКА.** Очаговое малокровие сосудов микроциркуляции коры. Артериосклероз. Капсулы клубочков пусты. Отек и фиброз интерстиция мозгового слоя очагово. Очаговый гломерулологлиоз. Очаговая гиалиновокапельная и гидропическая дистрофия эпителия канальцев. Крупная ретенционная киста.

- **СЕЛЕЗЕНКА.** Фиброз трабекул и артерий. Полнокровие очагово. Атрофия фолликулов. Миелоз и очаговый сидероз иной пульпы.

Таким образом, очевидно, имелись признаки ИБС и алкогольной кардиомиопатии при наличии умеренной алкоголемии. Темп умирания можно оценить как умеренно быстрый, так как уже имелся отек легких и мозга. Возник вопрос о приоритете причины смерти. Применяв представленный выше алгоритм, обнаружили, что при поляризационной микроскопии преобладали явления контрактур 2–3 ст. с полями фрагментации. При ИГХ с антителами к саркомерному актину обнаружено значительное снижение экспрессии (рис. 1). При исследовании ПСС выявлен умеренный фиброз синоатриального узла и экспрессия в его структурах фибриногена (рис. 2).

Из сказанного следует такая последовательность танатогенетически значимых событий – гр. X.

страдал сочетанием атеросклеротической болезни сердца и алкогольного поражения сердца, при этом инотропные резервы были почти исчерпаны, что видно по низкой экспрессии саркомерного актина в кардиомиоцитах. Алкоголизация вызвала повышение проницаемости сосудов микроциркуляции, что привело к транссудации фибриногена в структуры ПСС с дальнейшей фибрилляцией камер сердца (фрагментация кардиомиоцитов). Таким образом, смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, а не от отравления алкоголем или приступа ИБС.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что использование методов иммуногистохимического исследования в современной кардиоморфологии остается актуальным, что позволяет сформулировать точное танатогенетическое суждение в случае сердечной смерти.

#### Список литературы

1. Афанасьева, Г. Н. Структура догоспитальной смертности от основных сердечно-сосудистых заболеваний в г. Астрахани за 15 лет (1991–2005 гг) / Г. Н. Афанасьева, Т. Н. Панова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. № 4. – С. 124–128.
2. Збруева, Ю. В. Иммуногистохимическое исследование ушиба сердца / Ю. В. Збруева, Б. Н. Кульбицкий, С. С. Кабакова, П. Г. Джувалыков, Д. В. Богомолов, М. В. Федуллова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – Т. 56, № 1. – С. 54–56.
3. Иванов, И. Н. Подходы к выбору контрольной группы при патоморфологическом исследовании сердца / И. Н. Иванов, А. Г. Резник // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 4. – С. 3–7.
4. Коржевский, Д. Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии : руководство / Д. Э. Коржевский. – СПб. : Спецлит, 2012. – 111 с.
5. Кульбицкий, Б. Н. Некоторые перспективы иммуногистохимического изучения миокарда в судебной медицине / Б. Н. Кульбицкий, Д. В. Богомолов; под ред. А. И. Авдеева. – Хабаровск : СевРус, 2012. – 144 с.
6. Порсуков, Э. А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти / Э. А. Порсуков // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 4. – С. 7–11.
7. Хитров, Н. К. Адаптация сердца к гипоксии / Н. К. Хитров, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1991. – 238 с.
8. Полунина, Е. А. Варианты гипертрофии левого желудочка при сочетании артериальной гипертензии и стенокардии напряжения / Е. А. Полунина, Д. С. Тарасочкина, И. В. Севостьянова, И. Н. Полунин, Н. Ю. Перова, Л. В. Замятова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 79–85.
9. Целлариус, Ю. Г. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова. – Новосибирск : Наука, 1972. – 212 с.

#### References

1. Afanas'eva G. N., Panova T. N. Struktura dogospital'noy smertnosti ot osnovnykh serdechno-sosudistykh zabolevaniy v g. Astrakhani za 15 let (1991-2005 gg) [The structure of pre-hospital death rate from main cardiovascular diseases in the city of Astrakhan for 15 years (1991-2005)]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 4, pp. 124–128.
2. Zbrueva Yu. V., Kul'bitskiy B. N., Kabakova S. S., Dzhuvalyakov P. G., Bogomolov D. V., Fedulova M. V. Immunogistokhimicheskoe issledovanie ushiba serdtsa [Immunohistochemical investigations of myocardial contusion], Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Medical Examination], 2013, vol. 56, no. 1, pp. 54–56.
3. Ivanov I. N., Reznik A. G. Podkhody k vyboru kontrol'noy gruppy pri patomorfologicheskom issledovanii serdtsa [Approaches to the choice of control group for pathomorphological study of the heart]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Medical Examination], 2009, vol. 52, no. 4, pp. 3–7.
4. Korzhevskiy D. E. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye metodov immunogistokhimii: rukovodstvo [Theoretical bases and practical application of immunohistochemical methods: guidance], Saint Petersburg, SpetsLit, 2012, 111 p.
5. Kul'bitskiy B. N., Bogomolov D. V. Nekotorye perspektivy immunogistokhimicheskogo izucheniya miokarda v sudebnoy meditsine [Some prospects for immunohistochemical study of myocardium in legal medicine]. Ed. A. I. Avdeev. Khabarovsk, SevRus, 2012, 144 p.
6. Porsukov E. A. Sovremennyye morfologicheskie kriterii vnezapnoy serdechnoy smerti [Up-to-date criteria for sudden cardiac death]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Medical Examination], 2009, vol. 52, no. 4, pp. 7–11.
7. Khitrov N. K., Paukov V. S. Adaptatsiya serdtsa k gipoksii [Adaptation of the heart to hypoxia]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1991, 238 p.
8. Polunina E. A., Tarasochkina D. S., Sevost'yanova I. V., Polunin I. N., Perova N. Yu., Zaklyakova L. V. Varianty gipertrofii levogo zheludochka pri sochetanii arterial'noy gipertenzii i stenokardii napryazheniya [Variants of left ventricular hypertrophy at the combination of arterial hypertension and exertional angina]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 79–85.
9. Tsellyariy Yu. G., Semenova L. A. Gistopatologiya ochagovykh metabolicheskikh povrezhdeniy miokarda [Histopathology of focal metabolic myocardial injury]. Novosibirsk, Nauka [Science], 1972, 212 p.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

УДК 616.316+616-07;616.7

© А.К. Иорданишвили, А.А. Сериков, 2016

### МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

*Иорданишвили Андрей Константинович*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, 198302, г. Санкт-Петербург, ул. Маршала Казакова, 14, корп. 3, тел.: (812) 275-18-47.

*Сериков Антон Анатольевич*, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, 198302, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6, тел.: 8-981-897-83-58, e-mail: mdgrey@bk.ru.

Представлены результаты опроса 150 врачей-стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, а также врачей стоматологов-ортопедов, работающих в амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждениях по всей территории Российской Федерации на предмет использования ими классификаций при диагностировании заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. Показано, что перечень используемых врачами-стоматологами различной специализации и челюстно-лицевыми хирургами основных нозологических форм патологии височно-нижнечелюстного сустава в клинической практике челюстно-лицевой хирургии, хирургической и ортопедической стоматологии, а также стоматологической артрологии зависит от стажа работы по специальности, высшего учебного заведения, которое окончили врачи, где проходили специализацию, переподготовку или усовершенствование по специальности.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, вывих, подвывих, артрит, артроз, артрозо-артрит, анкилоз, опухоли височно-нижнечелюстного сустава, патология височно-нижнечелюстного сустава, классификация заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, МКБ-10.

### METHODOLOGY OF DIAGNOSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASES

*Iordanishvili Andrey K.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Prosthetic Dentistry, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 14, Bldg. 3 Marshal Kazakov St., St. Petersburg, 198302, Russia, tel.: (812) 275-18-47.

*Serikov Anton A.*, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Ak. Lebedev St., St. Petersburg, 198302, Russia, tel.: 8-981-897-83-58, e-mail: mdgrey@bk.ru.

The paper presents the results of a survey of 150 dentists, oral surgeons and prosthodontists working in outpatient and inpatient health care facilities throughout the territory of the Russian Federation for the use of classifications for the diagnosis of temporomandibular disorders. It is shown that the list of main nosological forms of pathology of the temporomandibular joint in the clinical practice of oral and maxillofacial surgery, surgical and prosthetic dentistry and dental arthrology used by dentists of various specializations and maxillofacial surgeons depends on the relevant professional experience, higher educational institution where the doctors received their degree, took specialization, retraining or improvement in the specialty.

**Key words:** temporomandibular joint, dysfunction, dislocation, subluxation, arthritis, arthrit, ankylosis, tumors of the temporomandibular joint, pathology of the temporomandibular joint, the classification of diseases of the temporomandibular joint, ICD -10.

**Введение.** В практической деятельности врача-стоматолога заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) встречаются довольно часто, плохо поддаются лечению и при длительно сохраняющейся артралгии мучительны для больных [3, 4, 15, 16]. Несмотря на то, что пациенты с заболеваниями ВНЧС в большинстве своем требуют многоуровневого обследования и лечения, они редко находятся на стационарном лечении в специализированных отделениях

челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных лечебно-профилактических учреждений. Чаще такие пациенты проходят диагностические мероприятия в амбулаторном порядке [6]. После завершения клиничко-рентгенологического и лабораторного обследования больным с патологией ВНЧС осуществляется постановка диагноза [3]. После этого в зависимости от патологии ВНЧС пациентов могут направлять на госпитализацию. Однако зачастую больные получают последующие консультации у врачей-интернистов и лечение в условиях амбулаторно-поликлинического звена [12]. В связи с этим врачи-стоматологи первичного звена практического здравоохранения должны иметь представление о методике обследования пациентов с патологией ВНЧС, так как при обследовании таких больных анамнез заболевания и использованные методы диагностики имеют большое, а иногда и решающее значение для установления точного диагноза [14].

Изучение амбулаторных карт стоматологических больных в ряде стоматологических поликлиник, кабинетов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, анализ талонов и направлений на консультации к врачам-специалистам или госпитализацию в специализированные стоматологические отделения многопрофильных стационаров, а также историй болезни пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС и проходящих стационарное лечение в ряде многопрофильных учреждений здравоохранения Минздрава страны, а также ведомственных госпиталей, показало, что для обозначения одной и той же патологии ВНЧС врачи-стоматологи и челюстно-лицевые хирурги часто используют различную терминологию [9]. Несмотря на то, что термин «артрит» введен Гиппократом, много позже по предложению Р.Л.К. Вирхова заболевания суставов, протекающие с заметными изменениями его формы, стали обозначать «arthritus deformans», а в 1913 г. по предложению И.Г. Мюллера на Международном конгрессе врачей в Лондоне были четко разграничены воспалительные артриты и дегенеративные артрозы, до сих пор в стоматологической артрологии отсутствует единая терминология патологии ВНЧС.

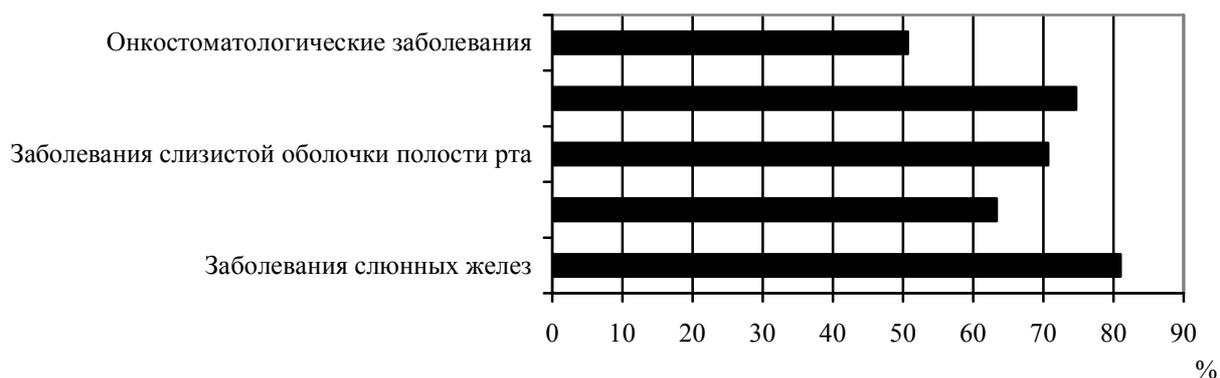
Классификация заболеваний ВНЧС разрабатывалась многими зарубежными и отечественными учеными-стоматологами. Поэтому представляло интерес провести анкетирование врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов для выяснения того, какой классификацией заболеваний ВНЧС они пользуются в повседневной работе для уточнения перечня основных нозологических форм этой патологии, а также при постановке диагноза и ведении первичной медицинской документации.

**Цель:** изучить вопрос о диагностике заболеваний ВНЧС врачами-стоматологами амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев лечебно-профилактических учреждений различных регионов Российской Федерации на предмет используемой ими классификации при диагностировании и регистрации этой патологии в первичной медицинской документации: амбулаторной карте стоматологического больного, истории болезни, направлении на консультацию или консультативном заключении.

**Материалы и методы исследования.** Для выполнения поставленной цели было проведено анкетирование 150 врачей-стоматологов в возрасте от 22 до 75 лет, имевших стаж работы по специальности от 2 до 50 лет по общей стоматологии, хирургической и (или) ортопедической стоматологии, а также челюстно-лицевой хирургии. В ходе анкетирования врачей просили ответить на следующие вопросы: возраст, специализация, стаж работы по специальности, название законченного ими вуза, а также учреждений, где врачи проходили специализацию, переподготовку и усовершенствование. Просили отметить наиболее сложные разделы специальности, вызывающие у них затруднения при выявлении патологии, формулировании диагноза и назначении лечебно-профилактических мероприятий. Просили указать на классификацию заболеваний ВНЧС, которую врачи применяют в своей клинической деятельности при постановке и формулировании диагноза при выявлении ими заболеваний ВНЧС. Полученный в результате исследования цифровой материал был обработан с использованием специализированного пакета для статистического анализа Statistica for Windows v. 6.0 («StatSoft, Inc.», США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный анализ анкет позволил установить, что по ряду разделов специальности большинство врачей испытывает серьезные затруднения при диагностике, постановке диагноза, а также планировании необходимого дальнейшего обследования или лечебно-профилактических мероприятий у стоматологических пациентов. Это наблюдается при обращении к ним (рис. 1) больных с патологией слюнных желез (122 (81,33 %) респондента), заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (95 (63,33 %) опрошенных), заболеваниями слизистой оболочки полости рта (106 (70,67 %) врачей), предраковыми заболеваниями челюстно-лицевой области (112 (74,67 %) врачей) и онкостоматологическими заболеваниями (76 (50,67 %) опрошенных). Сравнение полученных данных с результатами аналогичного исследования, проведенного ранее [8, 9],

позволило выявить следующее. Если в связи с патологией слюнных желез и ВНЧС количество врачей, испытывающих трудности в диагностике и лечебной тактике при указанной патологии, несколько уменьшилось, что можно связать с наличием большого количества публикаций, а также научно-практических конференций и мероприятий с врачами-стоматологами другого уровня, то количество врачей, испытывающих трудности в связи с диагностикой и лечебной тактикой при патологии слизистой оболочки полости рта, а также предраковых и злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, возросло. В то же время при уменьшении числа врачей, испытывающих трудности при диагностике патологии ВНЧС, исследование позволило выявить различные взгляды врачей на формулировку диагноза при заболеваниях ВНЧС, что зависело от их возраста, а также места обучения, последующих специализаций, переподготовок и усовершенствований.



**Рис. 1. Заболевания, при которых врачи-стоматологи разной специализации и челюстно-лицевые хирурги испытывают затруднения при диагностике и планировании лечебно-профилактических мероприятий, %**

Известно, что для установления точного диагноза и направления пациента для дальнейшего обследования важным моментом является знание не только клинических проявлений различной патологии ВНЧС, но и классификации заболеваний ВНЧС, которые отличаются большим многообразием. Среди патологии ВНЧС в клинической практике наиболее часто встречаются дисфункции, артрозы, вывихи нижней челюсти, реже артриты, анкилозы и опухоли ВНЧС [10]. Именно эти нозологические формы патологии ВНЧС отражены в классификации профессора В.А. Хватовой [18], которая выделяет следующие нозологические формы заболеваний ВНЧС: артриты (острые и хронические), артрозы (склерозирующие и деформирующие, в хронической стадии и стадии обострения), мышечно-суставные дисфункции, анкилозы, опухоли. Именно этой классификацией пользуется подавляющее большинство опрошенных врачей, не зависимо от стажа работы и оконченого высшего учебного заведения (табл. 1, 2).

Следует отметить, что, кроме перечисленных нозологических форм патологии ВНЧС, принято выделять вывихи и подвывихи, контрактуры нижней челюсти (сведение челюстей), а также параличи жевательных и мимических мышц [2, 13, 18].

Из 35 врачей старшего поколения 30 (85,71 %) человек в своей работе пользовались классификацией В.А. Хватовой (рис. 2). Несколько реже данную классификацию использовали врачи среднего возраста, а именно – в 77,61 % случаев, то есть 52 врача из 67. Врачи молодого возраста указали на оптимальность и знание классификации В.А. Хватовой в 31,25 % случаев (15 врачей из 48). Следует отметить, что классификацией В.А. Хватовой пользуются в научных исследованиях и при выполнении диссертационных работ [15, 16], а также написании методических рекомендаций и учебных пособий, руководств для врачей и монографий [1, 5, 7, 11].

Молодые врачи в большей мере указывали на классификацию заболеваний ВНЧС профессора А.С. Иванова [2], а именно – в 39,58 % случаев. Видимо, это связано с тем, что подавляющее большинство врачей, принявших участие в исследовании, обучалось или проходило переподготовку и усовершенствование в вузах, в которых работает профессор А.С. Иванов (Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, Новгородский государственный университет, Институт стоматологии последипломного образования, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова). Отметим, что

в 1984 г. А.С. Ивановым была предложена клиническая классификация вывихов нижней челюсти (табл. 3), а также заболеваний ВНЧС, в которой автор выделил две основные группы: первая – внесуставные заболевания мягких тканей ВНЧС; вторая – воспалительные и дистрофические заболевания ВНЧС (табл. 4).

Таблица 1

**Использование врачами-стоматологами классификации заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в зависимости от оконченного ими медицинского вуза, n (%)**

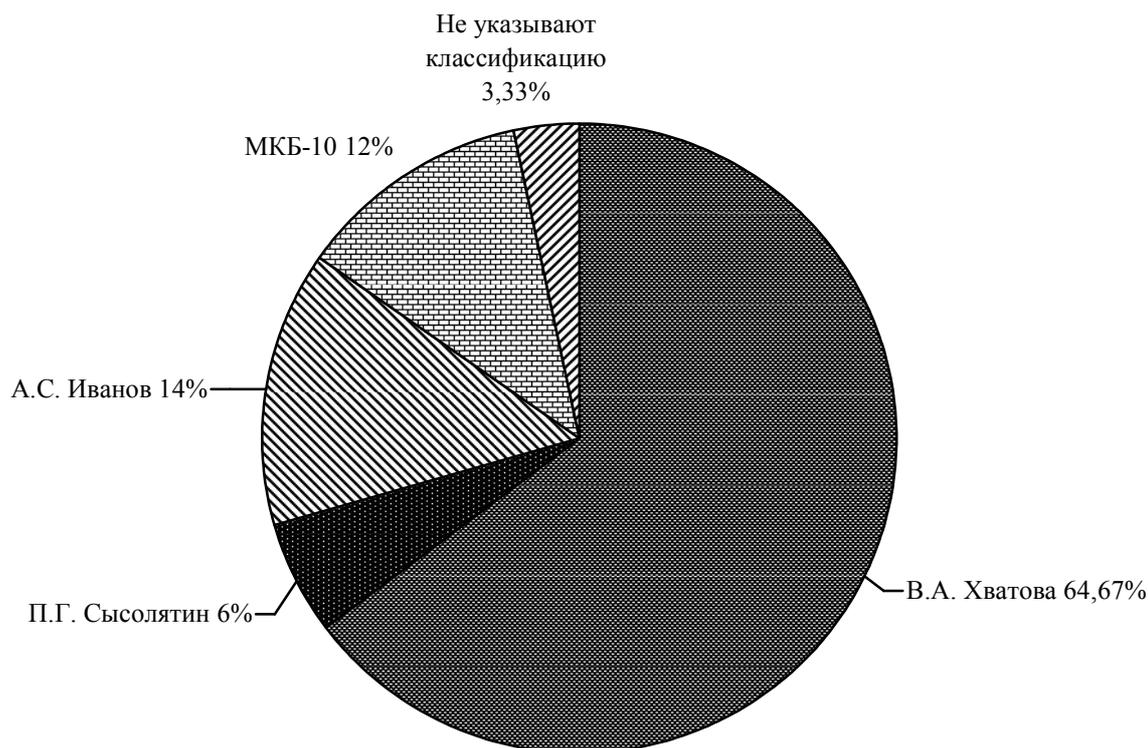
Вуз	Автор классификации заболеваний височно-нижнечелюстного сустава					Всего
	В.А. Хватова	П.Г. Сысолятин и соавторы	А.С. Иванов	МКБ-10	Не указали используемую классификацию	
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова	32 (21,33)	-	5 (3,33)	6 (4)	4 (2,66)	47 (31,33)
СПбГУ	6 (4)	-	4(2,66)	4(2,66)	-	14 (9,33)
ГМУ, г. Тверь	1(0,67)	1 (0,67)	-	1 (0,67)	-	3 (2,0)
НГУ им. Я. Мудрого	1 (0,67)	-	10 (6,68)	1 (0,67)	-	12 (8,8)
ВмедА им. С.М. Кирова	45 (30)	2 (1,33)	2 (1,33)	2 (1,33)	1 (0,67)	52 (34,67)
МГМСУ	6 (4)	-	-	3 (2)	-	9 (6,01)
ГМУ, г. Самара	4 (2,66)	-	-	1(0,67)	-	5 (3,33)
ГМУ, г. Пермь	1 (0,67)	2 (1,33)	-	-	-	3 (2,0)
ГМУ, г. Владивосток	1 (0,67)	2 (1,33)	-	-	-	3 (2,0)
ГМУ, г. Иркутск	-	2 (1,33)	-	-	-	2 (1,33)
Итого	97 (64,67)	9 (6)	21 (14)	18(13)	5(3,33)	150 (100)

Таблица 2

**Использование врачами-стоматологами классификации заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в зависимости от возраста (стажа работы по специальности), n (%)**

Возраст врачей	Стаж работы по специальности	Автор классификации заболеваний височно-нижнечелюстного сустава					Всего
		В.А. Хватова	П.Г. Сысолятин и соавторы	А.С. Иванов	МКБ-10	Не указали используемую классификацию	
Молодой (22–39 лет)	до 10 лет	15 (10)	5 (3,34)	19 (12,66)	5 (3,34)	4 (2,66)	48 (32)
Средний (40–60 лет)	от 10 до 20 лет	52 (34,67)	2 (1,33)	1 (0,67)	11 (7,33)	1 (0,67)	67 (44,67)
Старшие возрастные группы (61–75 лет)	более 20 лет	30 (20)	2 (1,33)	1 (0,67)	2(1,33)	-	35 (23,33)
Итого	от 2 до 50 лет	97 (64,67)	9 (6)	21 (14)	18(12,0)	5 (3,33)	150 (100)

Безусловно, классификация заболеваний ВНЧС А.С. Иванова достаточно удобна для клинического применения, точно характеризует часто встречающиеся нозологические формы патологии ВНЧС. Очевидно поэтому 21 (14 %) респондент независимо от стажа работы применяет эту классификацию в своей клинической практике.



**Рис. 2. Частота использования классификаций заболеваний височно-нижнечелюстного сустава различных авторов, %**

Таблица 3

**Классификация вывихов нижней челюсти**

	Причина	Течение	Распространенность	Соотношение суставной головки		Объем процесса	Характер
				к суставному бугорку	к суставной ямке		
	Врожденная	Хроническое	Одно-, двусторонний	Передние Задние Боковые	В суставной ямке Вне суставной ямки	Полные Неполные	Вправляемый Не вправляемый
Приобретенная	Нетравматическая	Острое Хроническое	Одно-, двусторонний	Передние Боковые Задние Нижние	В суставной ямке Вне суставной ямки	Полные Неполные	Вправляемый
	Травматическая	Острое Хроническое	Одно-, двусторонний	Передние Боковые Задние	В суставной ямке Вне суставной ямки	Полные Неполные	Не вправляемый

На использование классификации П.Г. Сысолятина, А.А. Ильина и А.П. Дергилова [17] указали только 9 (6 %) опрошенных врачей, что связано с малым количеством респондентов, которые обучались в регионах Российской Федерации, где чаще работают врачи, обучающиеся или проходящие переподготовку в вузе, где работают авторы классификации. По данным исследования, эту классификацию использовали выпускники Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, а также стоматологических факультетов Пермского, Тверского, Иркутского и Владивостокского вузов (табл. 1).

Классификация клинических форм воспалительных и дистрофических заболеваний ВНЧС

Клиническая форма	Причинно-следственная связь	Характер заболевания	Распространенность процесса	Клиническое течение
Артриты	1. Самостоятельные нозологические формы 2. Связанные с другими заболеваниями 3. Травматические	Острый Хронический Обострение хронического	Ограниченный Распространенный	Неосложненный Осложненный: синовитом, евстахиитом, отитом, невралгией тройничного нерва, невритом ушно-восточного нерва, повреждением суставного диска, вывихами и подвывихами нижней челюсти, анкилозом, неоартрозом
Артрозы	Первичный Вторичный	Хронический Обострение хронического	Ограниченный Распространенный	Неосложненный Осложненный: синовитом, невралгией тройничного нерва, повреждением суставного диска, вывихами и подвывихами нижней челюсти

Классификация, предложенная П.Г. Сысолятиным и соавторами [17], включает в себя две большие группы заболеваний ВНЧС: артикулярные, или собственно поражения сустава, и неартикулярные, при которых страдает, прежде всего, мышечный аппарат.

1. Артикулярные:

1.1. Воспалительные – артриты (специфические и неспецифические);

1.2. Невоспалительные:

- внутренние нарушения;
- остеоартрозы (первичный, не связанный с внутренними нарушениями ВНЧС, и вторичный, связанный с внутренними нарушениями);

- врожденные аномалии;

- опухоли;

- анкилозы.

2. Неартикулярные:

- бруксизм;

- синдром болевой дисфункции ВНЧС;

- контрактуры жевательных мышц.

В представленной классификации внутренние нарушения ВНЧС разделены по структурному принципу на 9 форм и рассматриваются вне связи с мышечными дисфункциями, хотя и имеют с последними определенное патогенетическое родство.

Достаточно часто врачи (18 (12 %) человек из опрошенных) для постановки диагноза используют международную классификацию болезней МКБ-10, хотя все медики отметили ее неудобство в связи с большим числом нозологических форм, а также терминологии, которая не всегда отвечает этиологическому и патогенетическому принципу построения, что удобно для практического врача. В современной международной классификации болезней МКБ-10 заболевания ВНЧС представлены в разделах XII (болезни органов пищеварения) и XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани), а именно:

K07.6 Болезни ВНЧС:

K07.60 Синдром болевой дисфункции ВНЧС (синдром Костена);

K07.61 «Щелкающая» челюсть;

K07.62 Рецидивирующий вывих и подвывих ВНЧС;

K07.63 Боль в ВНЧС, не классифицированная в других рубриках;

K07.64 Тугоподвижность ВНЧС, не классифицированная в других рубриках;

K07.65 Остеофит ВНЧС;

K07.68 Другие уточненные болезни ВНЧС;

K07.69 Болезнь ВНЧС не уточненная.

M19 Другие артрозы:

M19.0 Первичный артроз других суставов;

M19.1 Посттравматический артроз других суставов;

M19.2 Вторичный артроз других суставов;

M19.8 Другой уточненный артроз;

M19.9 Артроз неуточненный.

Следует согласиться с мнением опрошенных врачей в том, что использование МКБ-10 в клинической практике неудобно и трудоемко. Кроме того, согласно этой классификации, бывает сложно планировать лечебно-профилактические мероприятия при ряде нозологических форм патологии ВНЧС. По данным стоматологов-артрологов, наиболее часто для постановки диагноза врачами используются такие формы патологии ВНЧС из МКБ-10, как «Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена)» (K07.60), «шелкающая» челюсть (K07.61) и варианты позиции M19, включающие в себя остеоартрозы.

Из опрошенных врачей-стоматологов 5 (3,33 %) человек затруднились с ответом на поставленный вопрос и указали, что с такой патологией в своей клинической практике они встречаются крайне редко и таких пациентов направляют для обследования и определения лечебной тактики в консультативно-диагностические центры или профильные стационары.

Использование врачами-стоматологами той или иной классификации заболеваний ВНЧС в значительной степени определялось стажем их работы по специальности и высшим учебным медицинским заведением, которое они закончили (табл. 1, 2). Среди опрашиваемых врачей были выпускники вузов Санкт-Петербурга (Ленинграда), Самары, Великого Новгорода, Москвы, Твери, Иркутска, Владивостока, Перми. Например, если выпускники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова чаще применяли в клинической практике классификацию заболеваний ВНЧС В.А. Хватовой (68,09 %), то представители стоматологической школы Великого Новгорода использовали классификацию заболеваний ВНЧС А.С. Иванова [2] (83,33 %). Также широко классификацию В.А. Хватовой используют представители Московской стоматологической школы (66,67 %), Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (86,54 %), а также Самарской стоматологической школы (80,0 %). Стаж работы врачей по специальности также оказывал влияние на используемую ими терминологию в аспекте заболеваний ВНЧС (табл. 2). В определенной степени этот факт объясняют сроки окончания учебного заведения по специальности опрошенных врачей, а также место прохождения ими переподготовки или специализации по специальности.

**Заключение.** Подводя итоги проведенного исследования, следует указать на необходимость использования в повседневной амбулаторной и стационарной клинической практике врачами-стоматологами и челюстно-лицевыми хирургами единого перечня нозологических форм патологии височно-нижнечелюстного сустава, что позволит осуществлять реальный учет заболеваемости людей с указанной патологией в Российской Федерации. В то же время, опираясь на мнение как молодых, так и достаточно опытных врачей, продолжительное время работающих в практическом здравоохранении, следует отметить, что нозологические формы патологии височно-нижнечелюстного сустава, представленные с соответствующими кодами в Международной классификации болезней (МКБ-10) в подавляющем большинстве неудобны в повседневном использовании.

Большинство медиков придерживается мнения о том, что для практического применения удобна классификация заболеваний височно-нижнечелюстного сустава по В.А. Хватовой, что позволяет сформулировать понятный и доступный для понимания коллег разного профиля диагноз. Для осуществления реального учета существующей в стране заболеваемости людей патологией височно-нижнечелюстного сустава, безусловно, необходимо одновременно с диагнозом выставлять в первичной медицинской документации соответствующие коды по МКБ-10, наиболее отвечающие диагностированной нозологической форме патологии височно-нижнечелюстного сустава. Учитывая результаты проведенного исследования, следует более тщательно освещать раздел «Заболевания и повреждения височно-нижнечелюстного сустава» в процессе последипломной подготовки (клиническая ординатура, переподготовка и усовершенствование) врачей-стоматологов различной специализации, а также челюстно-лицевых хирургов.

### Список литературы

1. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: рук-во для врачей / под ред. Проф. А. К. Иорданишвили. – СПб.: СпецЛит, 2007. – С. 255–294.
2. Иванов, А. С. Артриты и артрозы височно-нижнечелюстного сустава / А. С. Иванов. – Л.: Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, 1984. – 32 с.
3. Иванов, А. С. Основы стоматологии: учебное пособие / А. С. Иванов, – Великий Новгород, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, 2006. – 134 с.
4. Иорданишвили, А. К. Геронтостоматология / А. К. Иорданишвили. – СПб.: Изд-во «Человек», 2015. – 214 с.
5. Иорданишвили, А. К. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста / А. К. Иорданишвили, Л. Н. Солдатова, Г. А. Рыжак. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 134 с.
6. Иорданишвили, А. К. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторно-поликлинических учреждениях / А. К. Иорданишвили, Н. А. Удальцова, В. В. Самсонов, А. А. Сериков, Г. А. Рыжак. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 132 с.
7. Иорданишвили, А. К. Лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста: методич. рекомендации / А. К. Иорданишвили, Г. А. Рыжак, В. В. Самсонов, Л. Н. Солдатова. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 10 с.
8. Иорданишвили, А. К. Некоторые аспекты диагностики сиалолитиаза в стоматологических лечебно-профилактических учреждениях / А. К. Иорданишвили, М. В. Жмудь, В. В. Лобейко, Г. А. Рыжак // Биомедицинский журнал Медлайн.ру. – 2012. – Т. 13, ст. 60. – С. 726–734.
9. Иорданишвили, А. К. Некоторые методические аспекты диагностики заболеваний слюнных желез / А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко, А. А. Поленс, М. В. Жмудь // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 2 (63). – С. 71–75.
10. Иорданишвили, А. К. Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике / А. К. Иорданишвили, К. А. Овчинников, Л. Н. Солдатова, А. А. Сериков, В. В. Самсонов // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 31–37.
11. Иорданишвили, А. К. Прогнозирование, оценка степени тяжести течения и эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава: учебное пособие / А. К. Иорданишвили, Н. А. Удальцова, Л. Н. Солдатова, А. А. Сериков, В. В. Самсонов, Г. А. Рыжак. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 30 с.
12. Иорданишвили, А. К. Стоматологическая артрология: учебное пособие / А. К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат., 2005. – 42 с.
13. Иорданишвили, А. К. Клиническая ортопедическая стоматология / А. К. Иорданишвили. – М.: Мед-Пресс, 2008. – 208 с.
14. Клиническая стоматология: официальная и интегративная: рук-во для врачей / под ред. проф. А. К. Иорданишвили. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 431 с.
15. Самсонов, В. В. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста в амбулаторно-поликлинических учреждениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Самсонов. – СПб., 2012. – 27 с.
16. Сериков, А. А. Анатомические предпосылки возникновения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в различные возрастные периоды у взрослого человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Сериков. – СПб., 2013. – 20 с.
17. Сысолятин, П. Г. Классификация заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава / П. Г. Сысолятин, А. А. Ильин, А. П. Дергилев. – М.: Мед. книга – Нижний Новгород : Нижегородская государственная медицинская академия, 2001. – 79 с.
18. Хватова, В. А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / В. А. Хватова. – М. : Медицина, 1982. – 157 с.

### References

1. Zabolevaniya, povrezhdeniya i opukholi chelyustno-litsevoy oblasti: ruk-vo dlya vrachey [Diseases, injuries and tumors of the maxillofacial region: a guide for physicians]. Ed. A.K. Iordanishvili. Saint Petersburg, SpetsLit, 2007, pp. 255–294.
2. Ivanov A. S. Artrity i artrozy visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Arthritis and arthrosis of the temporomandibular joint], Leningrad, Leningrad Medical Institute of Sanitary and Hygiene, 1984, 32 p.
3. Ivanov A. S. Osnovy stomatologii: uchebnoye posobiye [Basics of dentistry: a tutorial]. Velikiy Novgorod, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, 2006, 134 p.
4. Iordanishvili A. K. Gerontostomatologiya [Gerontostomatology]. Saint Petersburg, Chelovek [Human], 2015, 214 p.

5. Iordanishvili A. K., Soldatova L. N., Ryzhak G. A. Diagnostika i lecheniye zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava i zhevatel'nykh myshts u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles in elderly and senile]. Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2011, 134 p.
6. Iordanishvili A. K., Udaltsova N. A., Samsonov V. V., Serikov A. A., Ryzhak G. A. Diagnostika i lecheniye zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh [Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint in outpatient facilities]. Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2012, 132 p.
7. Iordanishvili A. K., Ryzhak G. A., Samsonov V. V., Soldatova L. N. Lecheniye zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta: metodich. rekomendatsii [Treatment of diseases of the temporomandibular joint in elderly people and people of senile age: guidelines]. Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2012, 10 p.
8. Iordanishvili A. K., Zhmud' M. V., Lobeyko V. V., Ryzhak G. A. Nekotoryye aspekty diagnostiki sialolitiaz v stomatologicheskikh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh [Some aspects of diagnosis of sialolithiasis in dental health care facilities]. Bio-meditsinskiy zhurnal Medlayn.ru [Bio-Medical journal Medline.ru], 2012, vol. 13, pp 726–734.
9. Iordanishvili A. K., Lobeyko V. V., Polens A. A., Zhmud' M. V. Nekotoryye metodicheskiye aspekty diagnostiki zabolevaniy slyunnykh zhelez [Some methodological aspects of the salivary glands diseases diagnosis]. Parodontologiya [Parodontology], 2012, vol. 17, no. 2 (63), pp. 71–75.
10. Iordanishvili A. K., Ovchinnikov K. A., Soldatova L. N., Serikov A. A., Samsonov V. V. Optimizatsiya diagnostiki i otsenki effektivnosti lecheniya zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava i zhevatel'nykh myshts v stomatologicheskoy praktike [Optimization of diagnostics and evaluation of treatment of disorders of the temporomandibular joint and masticatory muscles in dental practice] Vestnik Severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Bulletin of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov], 2015, vol. 7, no. 4, pp 31–37.
11. Iordanishvili A. K., Udaltsova N. A., Soldatova L. N., Serikov A. A., Samsonov V. V., Ryzhak G. A. Prognozirovaniye, otsenka stepeni tyazhesti techeniya i effektivnosti lecheniya zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava: uchebnoye posobiye [Prediction, assessment of severity and effectiveness of treatment of diseases of the temporomandibular joint: a tutorial] Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2012, 30 p.
12. Iordanishvili A. K. Stomatologicheskaya artrologiya: uchebnoye posobiye [Dental arthrology: a tutorial], Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2005, 42 p.
13. Iordanishvili A. K. Klinicheskaya ortopedicheskaya stomatologiya [Clinical Orthopedic Stomatology], Moscow, MedPress, 2008, 208 p.
14. Klinicheskaya stomatologiya: ofitsial'naya i integrativnaya: ruk-vo dlya vrachey [Clinical Dentistry: official and integrative: A Guide for Physicians]. Ed. Prof. A.K. Iordanishvili. Saint Petersburg, SpetsLit, 2008, 431 p.
15. Samsonov V. V. Diagnostika i lecheniye zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint in elderly and senile in outpatient facilities. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Saint Petersburg, 2012, 27 p.
16. Serikov A. A. Anatomicheskiye predposylki vozniknoveniya disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava v razlichnyye vozrastnyye periody u vzroslogo cheloveka. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Anatomical preconditions of dysfunction of the temporomandibular joint in different age periods of an adult. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Saint Petersburg, 2013, 20 p.
17. Sysolyatin P. G., Il'in A. A., Dergilev A. P. Klassifikatsiya zabolevaniy i povrezhdeniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Classification of diseases and injuries of the temporomandibular joint], Moscow, Med. kniga [Med. book]. Nizhny Novgorod, Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2001, 79 p.
18. Khvatova V. A. Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Diseases of the temporomandibular joint], Moscow, Medicine, 1982, 157 p.

## **DIVERSITY OF PLANT RESOURCES USED IN SOUTHERN BENIN IN THE TREATMENT OF GASTROENTERITIS (DIARRHOEA, VOMITING AND ABDOMINAL CRAMPS)**

**Ayena A.C.**, Laboratory Standards and Microbiological, Nutritional and Pharmacological Quality Control (LNCQ<sup>MNP</sup>), Faculty of Science and Technology (FAST); University of Abomey Calavi (UAC), 01BP526 Cotonou, 01 / 01BP1636RP Cotonou, Benin; Laboratory of Genetics and Biotechnology, FAST, Cotonou or 01BP526 01.

**Agassounon Djikpo Tchibozo M.**, Laboratory Standards and Microbiological, Nutritional and Pharmacological Quality Control (LNCQ<sup>MNP</sup>), Faculty of Science and Technology (FAST); University of Abomey Calavi (UAC), 01BP526 Cotonou, 01 / 01BP1636RP Cotonou, Benin; Laboratory of Genetics and Biotechnology, FAST, Cotonou or 01BP526 01.

**Chegnimonhan V.**, Laboratory of Process and Technology Innovations (LaPIT), University Institute of Technology Lokossa, BP 133, Benin.

**Guidi T.C.**, Laboratory of Process and Technology Innovations (LaPIT), University Institute of Technology Lokossa, BP 133, Benin.

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

**Baba-Moussa S.L.**, Laboratory of Biology and Microbiology Molecular Typing, FAST, UAC, Cotonou, Benin.

*Ethnopharmacological relevance:* Benin's population has indigenous knowledge that allows using medicinal plants for health care. The objective of this study is to take stock of the species utilized in South Benin to treat gastroenteritis manifested by diarrhoea, vomiting and abdominal cramps.

*Materials and Methods:* Through an extensive questionnaire, interviews with 180 professional healers have been performed for the collection of ethnobotanical and sociodemographic data in southern Benin. The most credible recipes (herbal preparations) were compiled from recipes frequency (Fr) and citations (quotations) frequency (Fcr).

*Results:* A total of 28 species belonging to 27 genera and 22 families have been identified to treat diarrhoea, vomiting and abdominal cramps. The most represented family is that of Euphorbiaceae (10.71 %), followed by Asteraceae (7.14 %), Leguminosae (7.14 %), Sterculiaceae (7.14 %) and finally Zingiberaceae (7.14 %). *Momordica charantia* (12.52 %), *Pterocarpus santalinoides* (5.66 %), *Phyllanthus amarus*, *Ocimum gratissimum* and *Mallotus oppositifolius* (3.66 %) are the most mentioned plants in the constitution of recipes. The plants that have contributed to the development of the most credible recipes are *P. amarus* and *O. gratissimum* against vomiting; *Momordica charantia* and *Pterocarpus santalinoides* against especially diarrhoea and abdominal cramps. The decoction is the most used dosage form (44.12 %). For the treatment of vomiting only 9 medicinal species divided into 9 genera and 8 families were identified as credible. These are *Gomphrena celosioides*, *Manihot esculenta*, *Mallotus oppositifolius*, *Carica papaya*, *Sansevieria liberica*, *Musa paradisiacal*, *Argemone mexicama*, *Zea mays*, *Vernonia amygdalina*. The most represented family is Euphorbiaceae (22.22 %).

*Conclusion:* The study reveals the deep local Beninese knowledge about medicinal plants having gastroenteritis properties (diarrhoea, vomiting and abdominal cramps) and specifically, plants capable to stop vomiting. This fact deserves an appropriate pharmacological research to be conducted of the identified species to validate scientifically the virtues empirically assigned to them.

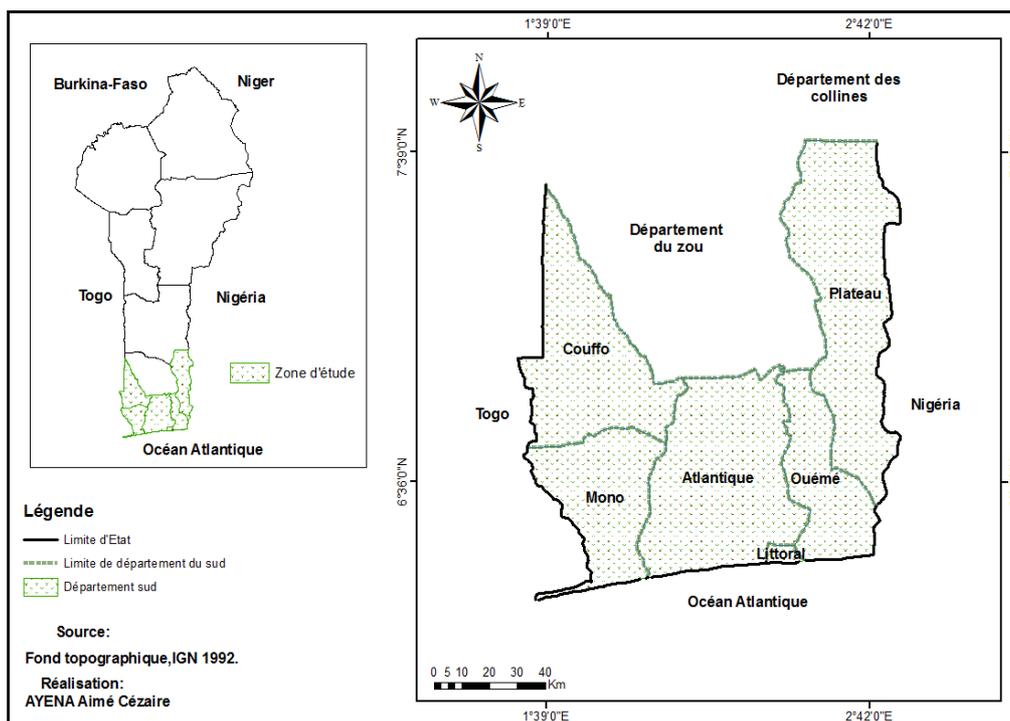
**Key words:** biodiversity, ethno medicine, gastroenteritis, South Benin, sustainable development.

**Introduction.** Apart from endemic diseases, Africa is the victim of other affections caused by microorganisms including bacteria playing a key role (OMS, 2011). Enteric diseases are often linked to the sanitary state of foods (Cuq, 2007), especially the water used (Taban and Halkman, 2011; Wangenstein et al., 2013). In Benin and in its sub-region, the problems of food poisoning and gastroenteritis due to consumption of unhygienic food have been studied (Baba-Moussa et al., 2006; Adjrah et al., 2011). According to the World Health Organization, 4000 medicinal plants are used in Africa (OMS, 2002). Benin, a country in Sub-Saharan Africa has a traditional expertise in ethno-medicine, supported by a rich biodiversity. Thus the population makes use of plants to treat gastroenteritis (Ayéna et al., 2016). Elsewhere in Africa, ethnobotanical studies have been conducted for the treatment of diarrhoea and dysentery in humans and

animals (Offiah et al., 2011; Gairola et al., 2013; Rokaya et al., 2014). The present study aims at making the biodiversity of plants exploited in South Benin to heal gastroenteritis manifested by diarrhoea, vomiting and abdominal cramps available to scientists. Furthermore, the objective is to collect plants treating these disorders and to supplement them with data from scientific publications available in the literature.

**Methodological Approaches.** Through ethno-medicinal surveys, review of medicinal plants exploited in southern Benin in the traditional treatment of diarrhoea, vomiting and abdominal cramps was conducted. Literature searches were made on ethno medicinal, microbiological, pharmacological and phytochemical properties of the recorded species.

**Study Area.** Benin is located in West Africa. South Benin has 6 departments (Fig. 1) with a high population density, where the use of herbal medicine is remarkable. The surveys were conducted among sworn professionals of traditional medicine (traditional healers, herbalists) operating in the study area and also with other resource persons.



**Fig. 1. Map of the South of Benin showing the study area**

**Determination of sample size.** Prior to the survey, a preliminary survey conducted on a sample of 80 people in the study area showed that 50% of respondents have knowledge of medicinal plants used in the treatment of gastroenteritis. This fact allows the application of the following expression of Dagnelie (1998) to obtain the size of the total sample to investigate:

$$N = \frac{U_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2},$$

where N is the sample size considered in this study;  $U_{1-\alpha/2}$  is the value of the standard normal variable with a value of probability  $\alpha = 0.05$ ;  $U_{1-\alpha/2} = 1.96$ ; “p” is the percentage obtained with the exploratory study with the respondents who use medicinal plants to treat gastroenteritis, ( $p = 0.5$ ) and the parameter “d” represents the margin of the expected error. The value of “d” is rounded up to 0.08. Then the size of the sample which is equal to 176 respondents was rounded up to 180 people. The interviews were conducted in the local languages of the respondents.

**Conduct of Investigations.** Using completed questionnaires, individual and grouped interviews with at least eight people have been made (Bognon, 1991). Twenty five to thirty or more people of both sexes have been contacted by the Department. The data collected concerned sociocultural attributes of respondents,

their knowledge on gastroenteritis and the phytotherapy exploited against diarrhoea and vomiting. The data collected on each plant concern the vernacular names, the plant parts used and their preparations. The species indicated were sampled, photographed; their authentication was completed and compared to the specimens of the National Herbarium of the University of Abomey (Benin), then registered under numbers. The raw data recorded on the cards were transferred into a database and processed by the Statistica version 6 software.

**Statistical analysis of data.** The medicinal knowledge level of the surveyed professionals was assessed by calculating the rank correlation coefficient of Spearman to verify the presence of a potential relationship between age and indigenous knowledge related to the use of plants at a statistical threshold ( $\alpha$ ) of 5%. It was calculated according to the following formula:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^N d_s^2}{N^3 - N},$$

where “d” is the difference between the ranks of two variables, and “N” – the number of individuals sampled. Here  $N = 180$ , the  $r_s$  value was distributed as the statistical value Student t with a degree of freedom  $N - 2$ . The meaning of  $r_s$  is that of t. When the absolute value of t is less than its value set at  $\alpha = 0.05$  threshold, the correlation is not significant and it is concluded that there is no link between age and the level of endogenous knowledge. Otherwise, there is obviously a presence of relationship.

The floristic diversity was determined through the richness, the number of families and species richness of families. The importance of plants was evaluated according to the three parameters suggested by Akoègninou et al. (2006). The latter are the frequency of recipes (Fr), the recipes quotation (citations) frequency (Fcr) and the contribution of each plant in the constitution of recipes (Cpr). Recipes having the highest values of Fr and Fcr are considered credible. The following formulas were used to calculate the values of parameters:

$$F_r = \frac{N_r}{N} \times 100,$$

where “ $N_r$ ” is the number of quotations of a recipe treating a disease or a particular symptom and “N” the total number of quotations of all recipes treating the disease;

$$F_{cr} = \frac{N_{cr}}{N_t} \times 100,$$

where “ $N_{cr}$ ” is the number of quotations of a recipe treating a given disease and “ $N_t$ ” the total number of quotations of all recipes treating all diseases;

$$C_{pr} = \frac{N_r}{N_t} \times 100,$$

where “ $N_r$ ” is the number of recipes seeking the plant and “ $N_t$ ” is the total number of recipes.

A Principal Component Analysis (PCA) of variables was performed using Statistica version 6 software to study the relationships between the variables “symptoms of gastroenteritis” and “species used”.

**Results. Socio-cultural profiles of the interviewees.** The total of 180 professionals surveyed consists of traditional healers, herbalists and other knowledge holders of non-timber forest products (NTFPs). Some received their herbal knowledge by the family bias, but others during training at therapists associations. The professionals are men and women, school instructed or not, ranging in age from 25 to 86 years. The languages are: *Fon, Adja, Mina, Gun, Yoruba and Nago*.

**Knowledge about the symptoms and diversity of medicinal plants identified.** All of respondents were aware of the cause and manifestations of gastroenteritis by health workers in local hospitals, through the media and their associations. They have knowledge to discern stomach aches, abdominal cramps, diarrhoea, dysentery, vomiting and fever. Some raised their diagnosis on the basis of consultation of booklets in hospitals.

Twenty-eight (28) medicinal species belonging to 27 genera and 22 families were identified for the simultaneous treatment of diarrhoea, vomiting and abdominal cramps. Table 1 shows the list of used plants with their families, their common local names, the scientific quotations related to ethno-medicinal properties, pharmacological or phytochemical studies.

The most represented families are Euphorbiaceae (10.71 %), followed by Asteraceae (7.14 %), Leguminosae / Papilionoideae (7.14 %); Sterculiaceae (7.14 %) and Zingiberaceae (7.14 %). Leaves, fruits, whole

plants and seeds are especially exploited. Decoction (44.12 %), trituration (20.60 %), the tincture (14.70 %), the powder (5.88 %), chewing (5.88 %), roasting (5.88 %) and maceration (2.94 %) are the pharmaceutical forms of use.

**Constitution of credible recipes against the three symptoms.** Taking into account the contribution of plant species, *Momordica charantia* is involved in recipes, followed by *santalinoides P.* and *P. amarus* and *Ocimum gratissimum*. The least used or low contribution plants (1.89 %) include: *Elaeis guineensis* and *Picralima nitida*, etc. (Table 1). The frequency of recipes (Fr) is 100 % for *O. gratissimum* in the treatment of vomiting, while it reaches 94 % for *M. charantia* in the treatment of diarrhoea and abdominal cramps. The citations frequency values of recipes (Fcr) range from 1 to 15 % for the treatment of vomiting and abdominal cramps with *Calotropis procera* and for the treatment of diarrhoea with *P. amarus*. The rank correlation coefficient of Spearman obtained is significant at  $\alpha = 5\%$  threshold (Spearman correlation coefficient = 0.812;  $t = 2.122$ ;  $t > 2.021$ ). This shows a link between age of respondents and the number of herbal preparations (recipes) from each interviewee. The citation frequencies of plant organs indicate that the leaves are the most exploited parts (53.34 %), followed by fruits (16.67 %), then whole plants (13.33 %) and finally seeds (6.67 %).

**Credible species against only vomiting.** Considering vomiting, 9 medicinal plants, divided into 9 genera and 8 families were identified. Table 2 shows the list of plants with their families, common local names, and scientific citations related to ethno-medicinal, pharmacological and phytochemical studies of species. Euphorbiaceae are the most represented families (22.22 %). Leaves, fruits, seeds, whole plants and the roots are cited for the preparation of herbal medicines. The fresh plant organs are most exploited by professionals of traditional medicine. Five methods of preparation are cited: decoction (40 %), trituration (30 %), fermented milling (10 %), infusion (10) and powder (10 %) The administration form remains orally.

The rank correlation coefficient of Spearman obtained is significant at  $\alpha = 5\%$  threshold (Spearman correlation coefficient = 0.812,  $t = 2.122$ ;  $t > 2.021$ ), indicating a link between age of respondents and the number of recipes from each interviewee. The citation frequencies of plant parts shows that the leaves are the most utilized parts (50 %), followed by fruit (10 %), grains (10 %), seeds (10 %), whole plants (10 %) and finally roots (10 %).

Note, apart from vomiting (Table 2), these species are also sought by 15 % of professionals for the traditional treatment of other ailments (Table 3).

Table 1

**Medicinal plants used in the treatment of diarrhoea, vomiting and abdominal cramps in the South of Benin (vernacular names: 1 – *Adja*; 2 – *Fon* or *Gun*)**

Families	Species	Vernacular names	References	Frequency of family (%)	Citation Nbrs	Organs	Mode of preparation	Previous citations
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anacardiaceae	<i>Spondias mombin</i> (L.)	Koukourtchi <sup>1</sup> Akikontin <sup>2</sup>	DGB_8	3.57	124	Leaves, bark	Decoction/ trituration	Ayoka et al., 2005
Annonaceae	<i>Xylopiya aethiopica</i> (Dunal)	Essô <sup>1</sup> kpédjré <sup>2</sup>	1293	3.57	82	Fruit	Tincture	Karou et al., 2011
Apocynaceae	<i>Picralima nitida</i> (Stapf.)	Yokpè <sup>1</sup> Danyè <sup>2</sup>	2382	3.57	120	Seed	Powder	Karou et al., 2011
Arecaceae	<i>Elaeis guineensis</i> (Jacq.)	Detchi <sup>1</sup> Detin <sup>2</sup>	2568	3.57	9	Kernel	Chewing	Rajoo et al., 2013
Asclepiadaceae	<i>Calotropis procera</i> (Aiton)	Wagachiman <sup>1</sup>	1973	3.57	64	Leaves, roots	Decoction/ tincture	Abbassi et al., 2004
Asteraceae	<i>Acanthospermum hispidum</i> (DC.)	Kpavihou <sup>1</sup>	DGB_9	7.14	155	Leaves	Decoction/ tincture	Chakraborty et al., 2012
	<i>Blactuca taraxacifolia</i> (Willd.) Schum. ex Hornemann	Ontou <sup>1</sup>	DGB_10		69	Leaves	Chewing	Codjia et al., 2009

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bignoniaceae	<i>Newbouldia laevis</i> (P. Beauv)	Aflaman <sup>1</sup> Dés-régué <sup>2</sup>	DGB_10	3.57	147	Leaves	Decoction	Akerele et al., 2011
Bombacaceae	<i>Adansonia digitata</i> (L.)	Lagba <sup>1</sup> Zizon <sup>2</sup>	DGB_11	3.57	43	Leaves	Decoction	Assogbadjo et al., 2012
Boraginaceae	<i>Heliotropium indicum</i> (L.)	Clokosoudé <sup>1</sup> Koklosu den-paja <sup>2</sup>	DGB_13	3.57	97	Leaves	Trituration	Begum, 2014
Crassulaceae	<i>Bryophyllum pinnatum</i> (Lam.)	Dordouwè <sup>1</sup> Tesuma <sup>2</sup>	DGB_16	3.57	24	Leaves	Juice	Sharma et al., 2014
Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> (L.)	Djouké <sup>1</sup> Nyen-sinken <sup>2</sup>	1809	3.57	171	Entire plants	Trituration	Husna et al., 2013
Euphorbiaceae	<i>Alchornea cordifolia</i> (Schumach. et Thonn.)	Avovlo <sup>1</sup> Kamanla <sup>2</sup>	1585	10.71	46	Leaves	Decoction	Kouakou-Siransy et al., 2011
	<i>Jatropha curcas</i> (L.)	Gbododoui <sup>1</sup> Nyikpotin <sup>2</sup>	DGB_18		66	Leaves	Trituration	Pirot and Hamel, 2012
	<i>Phyllanthus amarus</i> . (Schumach & Thonn)	Tchèdji <sup>1</sup> Henlenwe <sup>2</sup>	DGB_19		149	Entire plant	Decoction	Patel et al., 2011
Lamiaceae	<i>Ocimum gratissimum</i> (L.)	Gnadodoui <sup>1</sup> Chao <sup>2</sup>	2413	3.57	162	Leaves	Trituration/ decoction	Karou et al., 2011
Leguminosae / Papilionoideae	<i>Pterocarpus santalinoides</i> (L'Hér. ex De.)	Assouin-man <sup>1</sup> Gbègbètin <sup>2</sup>	DGB_21	7.14	177	Leaves	Decoction	Ayéna et al., 2016
	<i>Senna alata</i> (L.)	Madonsohomé <sup>1</sup> ; Amasu yovoton <sup>2</sup>	400		76	Leaves	Decoction	Owoyale et al., 2005
Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i> (A. Juss.)	Sablègbé <sup>1</sup> Kininutin <sup>2</sup>	1555	3.57	71	Leaves	Trituration	Kausik et al., 2002
Menispermaceae	<i>Trichlisia subcordata</i> (Oliv.)	Viaka <sup>1</sup> dovo <sup>2</sup>	1696	3.57	94	Entire plant	Trituration	Abo et al., 2011
Pedaliaceae	<i>Sesamun indicum</i> (L.)	Agboma or ogbo <sup>2</sup>	2897	3.57	62	Leaves	Decoction	Shah, 2013
Rutaceae	<i>Citrus aurantiifolia</i> (L.)	Gbodonoutchi <sup>1</sup> klé <sup>2</sup>	2512	3.57	147	Fruit	Juice/ decoction	Karou et al., 2011
Sterculiaceae	<i>Cola acuminata</i> (P. Beauv)	Evi <sup>1</sup> , Vi <sup>2</sup>	2147	7.14	89	Fruit	Maceration/ Tincture	Loto et al., 2012
	<i>Cola nitida</i> (Schott et Endl.)	Golo <sup>1</sup> Gbandja <sup>2</sup>	2145		36	Fruit	Decoction	Karou et al., 2011
Solanaceae	<i>Capsicum annum</i> (L.)	Yébéssi <sup>1</sup> Gbagbatakin <sup>2</sup>	DGB_25	3.57	48	Fruit	Powder	Dassou et al., 2014
Tiliaceae	<i>Corchorus olitorius</i> (L.)	Démi <sup>1</sup> ne-nounwi <sup>2</sup>	1560	3.57	78	Entire plant	Decoction	Akoegninou et al., 2006
Zingiberaceae	<i>Aframomum melegueta</i> (Roscoe)	Takun <sup>1</sup> atakoun <sup>2</sup>	DGB_27	7.14	39	Seed	Tincture	Chinaka et al., 2014
	<i>Costus afer</i> (Ker Gaw)	Tétégoun-goun <sup>2</sup>	61		54	Leaves	Decoction	Akpan et al., 2012

Table 2

**Medicinal plants used in the treatment of vomiting (Vernacular names: 1 – *Adja*; 2 – *Fon* or *Gun*)**

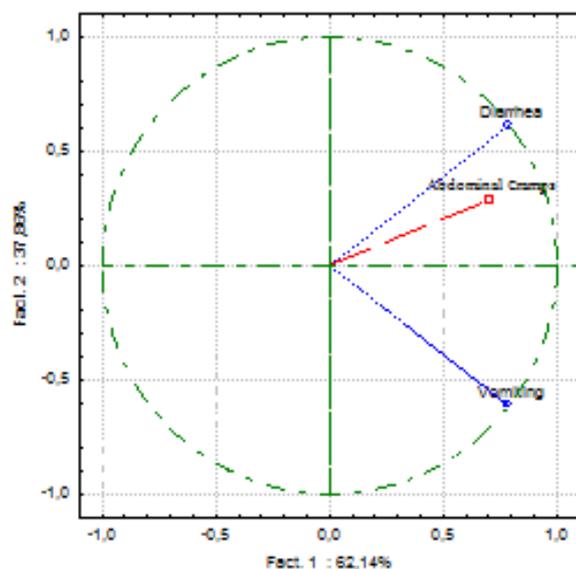
Families	Species	Vernacular names	N° references	Frequency of family (%)	Citation Nbrs	Organs	Mode of preparation
Amaranthaceae	<i>Gomphrena celosioides</i> (Mart.)	Gnonho – taii <sup>1</sup>	DGB_7	22	Entire plant	Decoction	Sangaré et al., 2014
Asparagaceae	<i>Sansevieria liberica</i> (hort.)	Anya <sup>1</sup> Kpog-nonanyan <sup>2</sup>	4448	65	Leaves	Trituration	Ikewuchi et al., 2011
Asteraceae	<i>Vernonia amygdalina</i> (Delile)	Aloma <sup>1</sup> Amavivè <sup>2</sup>	2517	57	Leaves	Infusion/ Trituration	Agassounon et al., 2007; Ogbulie et al., 2007
Caricaceae	<i>Carica papaya</i> (L.)	Douba <sup>1</sup> Kpentin <sup>2</sup>	DGB_14	43	Seeds, roots	Powder	Ayoola and Adeyeye, 2010
Euphorbiaceae	<i>Manihot esculenta</i> (Crantz)	Koutou <sup>1</sup> Fenyè <sup>2</sup>	DGB_17	27	Leaves	Trituration	Tsumbu et al., 2011
	<i>Mallotus oppositifolius</i> (Geisel.) Müll.-Arg	Gnatchivi <sup>1</sup> Wuètin <sup>2</sup>	2557	12	Leaves	Decoction	Chinaka et al., 2014
Musaceae	<i>Musa paradisiaca</i> (L.)	Madangan <sup>1</sup> Kokowé aloga <sup>2</sup>	DGB_23	32	Fruit	Decoction	Imam and Akter, 2011
Papaveraceae	<i>Argemone mexicama</i> (L.)	Ehonman <sup>1</sup> ; Hwèc-thégon <sup>2</sup>	2572	89	Leaves	Decoction	Sanogo et al., 2008
Poaceae	<i>Zea mays</i> (L.)	Baffo <sup>1</sup> Agbado <sup>2</sup>	86	36	Seeds	Fermented Milling	Dassou et al., 2014

Table 3

**List of plants treating vomiting and other ailments with different information (Fr: Recipe Frequency; Fcr: Cited Frequency of Recipes; Cpr: contribution of each plant in the constitution of formulas)**

Species	Organ	Mode of preparation	Parameters (%)			Other diseases treated
			Fr	Fcr	Cpr	
<i>Gomphrena celosioides</i>	Entire plant	Decoction	12	1	1.89	Hepatoprotective activity
<i>Sansevieria liberica</i>	Leave	Trituration	34	1	1.89	Dysentery
<i>Vernonia amygdalina</i>	Leaves	Trituration	30	2	1.89	No indication
<i>Carica papaya</i>	Seeds	Powder	24	2	1.89	Tuberculosis/deworming
<i>Manihot esculenta</i>	Leaves	Decoction	12	1	1.89	No indication
<i>Mallotus oppositifolius</i>	Leaves	Trituration	4	1	3.66	No indication
<i>Musa paradisiaca</i>	Leaves	Decoction	12	1	1.89	No indication
<i>Argemone mexicama</i>	Leaves	Dec	46	1	1.89	Dysentery / jaundice
<i>Zea mays</i>	Grains	Fermented milling	21	2	1.89	Dysentery / malaria / jaundice

**Link between gastroenteritis and identified plants.** The Principal Component Analysis (PCA) provides a total inertia of 100 % with 62.14 % for axis 1 and 37.86 % for axis 2 (Fig.2). This inertia threshold indicates that symptoms of diarrhoea and abdominal cramps contribute more to the construction of axis 1. The plant species used to treat diarrhoea are similar to those used to treat abdominal cramp. Finally, vomiting symptoms negatively contribute to the construction of axis 2.



**Fig. 2. Assessment of the relationship between gastroenteritis and identified plants**

**Discussion.** This study on the plant collection used in the treatment of diarrhoea, vomiting and cramps in southern Benin, shows that the profession of herbal medicine is for the age of over 20 years. There is a correlation between age and level of ethno medicinal knowledge (Upadhyay et al., 2011). Furthermore, it is widely accepted in Africa that, it is the older people, who hold more of the ethno-medicinal knowledge than other age groups (Ayantunde et al., 2008; Camou-Guerrero et al, 2008, Hanazaki et al., 2000).

Frequent use of leaves and barks for the constitution of recipes has been reported (Apema et al., 2010). Frequent use of fresh organs for traditional treatment of diseases has already been mentioned (Dibong et al., 2011 a, b, c). Regarding Benin Pharmacopoeia, Agassounon Djikpo Tchiboza et al. (2012) had emphasized that the main problems encountered by professionals of traditional medicine are archiving the knowledge, to determine the amount of water added to prepare decoctions, infusions, and macerations or that of the quantity of local alcohol to use for the tincture and finally the dose to be administered for treatments.

In Togo, a neighbour country, to heal childhood diarrhoea, five species are used including *Pupalia lappacea*, as also mentioned in this study. The use of *M. charantia* (12.52 %), against diarrhoea, abdominal cramps and vomiting confirms the anti-diarrhoeal and anthelmintic properties of this plant, as reported by Arbonnier (2009). The acute effects of *M. charantia* in *Sprague Dawley* rats showed dizziness and depression (Husna et al., 2013). *Ocimum gratissimum* is indicated for the treatment of ulcers and infectious diseases (Chaumont et al., 2001). The bark and the rod of *Newbouldia laevis* revealed the presence of flavonoids, tannins, saponins and alkaloids with a total absence of cyanogenic glycosides. Its extract is active against Gram- and Gram + (Akerlele et al., 2011).

*P. santalinoides* is used to treat haemorrhoids, fatigue, dysentery and dystocia (Akoègninou et al., 2006). The anticancer activity of the species was reported by Fadeyi et al. (2013). Its extract containing saponins, flavonoids, tannins, triterpenes and steroids is active on bacteria responsible for gastroenteritis (Ayéna et al., 2014).

*P. amarus* and *O. gratissimum* (3.66%) are utilized in the treatment of fevers and infectious diseases and to treat diabetes and hypertension (Agbonon et al., 2010). *P. amarus* extracts have antiviral properties, antiplasmodial, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antioxidant and contains flavonoids, tannins, polyphenols, triterpenes, sterols and alkaloids (Patel et al., 2011).

The ethanolic extract of *P. lappacea* revealed the presence of steroids and triterpenoids, flavonoids and phenolic compounds responsible for the antinociceptive and antipyretic activity (Neeharika et al., 2013). *S. mombin* treats diarrhoea, dysentery, gonorrhoea and vaginal discharge (Akoègninou et al., 2006). The aqueous extract of the leaves of *S. mombin* caused tremor in rats (Ayoka et al., 2005). *Sesamun indicum* is a good protector against ultraviolet light, against the wind and solar radiation and skin care (Shah, 2013).

Extracts of *Senna alata* leaves showed antimicrobial activity against *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.* and *Aspergillus Niger* (Owoyale et al., 2005). *Triclisia subcordata* extracts are active against *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*.

Some biological and phytochemical studies have been reported regarding only the treatments

of vomiting. Based on the work of Sangaré et al. (2014), the aqueous extract of *Gomphrena celosioides* at doses between 250 and 750 mg / kg body weight (BW), resulted in hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>). The work of Tsumbu et al. (2011) has shown the ability of aqueous extracts of the leaves of *M. esculenta* to inhibit the peroxidation of linoleic acid emulsion. Its contents of polyphenols and flavonoids have been determined by standard colorimetric methods. The methanol extract of *Mallotus oppositifolius* has anti-inflammatory and antioxidant properties (Chinaka et al., 2014).

The ability of the aqueous extract of rhizomes of *Sansevieria liberica* to protect against liver damage induced by carbon tetrachloride was studied in Wistar albino rats. The extract was administered to both normal rats and rats treated with carbon tetrachloride dose of 100, 200 and 300 mg / kg. The results showed that the treatment with the extracts of the plant protects the liver against hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride (Ikewuchi et al., 2011). According to Agassounon Djikpo Tchiboza et al. (2007), the ethanol extracts of the roots of the species offer broad spectrum of action on Gram + and Gram- involved in microbial infections. These extracts lyse VERO ATCC cells at the concentration of 500 mcg / ml; but lack virucidal action on the virus DNA or RNA.

For Imam and Akter (2011), *Musa paradisiaca* is traditionally used in the treatment of certain conditions such as diarrhoea, dysentery, ulcerative colitis and intestinal lesions, diabetes, uraemia, nephritis, arterial hypertension and heart.

The work of Sourabie et al. (2012) showed that the aqueous extract of the leaves of *Argemone mexicana* at doses of 250 and 500 mg / kg possesses anti-inflammatory activity and significant analgesic.

Dassou et al. (2014) reported that *Zea mays*, *Vitellaria paradoxa* and *Capsicum annum* species are exploited in veterinary medicine in the northern region of Benin.

The antimicrobial efficacy of aqueous and ethanolic extracts of *Vernonia amygdalina* was demonstrated on strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella typhi* and *Vibrio spp.* These extracts have moderately inhibited the growth of *S. aureus* and *S. pyogenes* with a zone of inhibition between 9–15 mm (Ogbulie et al, 2007).

**Conclusion.** This ethno medicinal study led to identify 28 medicinal species, distributed in 27 genera and grouped into 22 families. But the plants involved in the most credible recipes are *P. amarus* and *O. gratissimum* against vomiting and *M. charantia* and *P. santalinoides* against diarrhoea and abdominal cramps. These species are susceptible to disappear due to human pressure and activities. To avoid such a disaster, credible species must be promoted through scientific studies at least in vitro culture, and also be preserved in their natural environment to make easy phytochemical and pharmacological investigations for new natural drugs against gastroenteritis.

The search on plants sought to treat vomiting only constitutes a database for researchers in biotechnology, pharmacology and pharmacy to obtain new antiemetic molecules.

**Acknowledgements.** We thank all the professionals of traditional medicine contacted and express our acknowledgments to Dr. Aristide Adomou, Lecturer at the National Herbarium of Benin and his assistants for their great contribution to the authentication of the plants. We are grateful to the International Foundation for Science (IFS) and the OPCW Organization for Financial Support (under grant No. F / 5550-1).

## References

1. Abbassi K., Atay Z., Kadiri Ghaout S. Activité biologique des feuilles de *Calotropis procera* (Ait. R. Br) sur le criquet pèlerin (*Schistocerca gregaria*, Forsk. 1775). Zool. Baetica., 2004., vol. 15, pp, 153–166.
2. Abo K. A., Lawal I. O., Ogunkanmi A. Evaluation of extracts of *Triclisia suboardata* Oliv and *Heinsia crinita* (Afz) G. Taylor for antimicrobial activity against some clinical bacterial isolates and fungi. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, vol. 5, no. 2, pp. 125–131.
3. Adjrah Y., Karou D. S., Djéri B., Anani K., Soncy K., Ameyapoh Y., de Souza C., Gbeassor M., Hygienic quality of commonly consumed vegetables, and perception about disinfecting agents in Lomé. Int. F. Res. J., 2011, vol. 18, no. 4, pp. 1499–1503.
4. Agassounon Djikpo Tchiboza M., Toukourou F., de Souza C., Gbéassor M. Activités cytotoxique antivirale, antibacterienne et antifongique de six plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle Béninoise. Rev. Méd. Pharm. Afr., 2007, vol. 6, no. 11, pp. 115–124.
5. Agassounon Djikpo Tchiboza M., Ayi-Fanou L., Oumorou M., Mensah G. A., Agbangla C., Ahanhanzo C., de Souza C. Usages thérapeutiques traditionnels de *Flacourtia indica* (Burm f.) merr (Flacourtiaceae) et de *Rytigynia canthioides* (Benth.) Robyns (Rubiaceae), deux espèces de la flore béninoise. J. Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo), Série A, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 53–61.
6. Agbonon A., Eklugadgbeku K., Aklikokou K., Gbeassor M., Akpagana K., Tam T. W., Arnason J. T., Foster B. C. *In vitro* inhibitory effect of West African medicinal and food plants on human cytochrome P450 3A sub-family. J. Ethnopharmacol, 2010, vol. 128, pp. 390–394.

7. Akerele J. O., Ayinde B. A., Ngiagah J. Phytochemical and Antibacterial Evaluations of the Stem Bark of *Newbouldia laevis* against Isolates from Infected Wounds and Eyes. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 211–218.
8. Akoègninou A., Burg Van Der Wj, Maesen Van Der Ljg., Adjakidjè V., Essou Jp., Sinsin B., Yédomonhan H. Analytique flora of Benin. Backuys Publishers, 2006, 1034 p.
9. Akpan M. M., Odeomena C. S., Nwachukwu C. N., Danladi B. Antimicrobial assessment of ethanolic extract of *Costus afer* Leaves. *Asian J. of Plant Sci. and Res.*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 335–341.
10. Apema R, Mozouloua D, Madiapevo S. N. Preliminary inventory of edible wild fruit sold on the markets of Bangui. In: X. van der Burgt, j. van der Maesen & J. M. Odell (eds.), *systematics and conservation of African plants*, Royal Botanic Gardens, Kew, Belgium, 2010, pp. 313–319.
11. Arbonnier M. *Trees, shrubs and vines of dry areas of Afrique de l'Ouest* (3rd ed). Ed. Quae, MNHN. IMP Louis Jean printer, 2009, 355 p.
12. Assogbadjo A. E., Chadare F. J., Glèlè Kakai R., Fandohan B., Baidu-Forson J. J. Variation in biochemical composition of baobab (*Adansonia digitata*) leaves and seeds in relation to soil types and tree provenances. *Agriculture, Ecos. and Env.*, 2012, 6 p.
13. Ayantunde A. A., Briejer M., Hiernaux P., Udo H. M. J., Tabo R. Botanical Knowledge and its Differentiation by Age, Gender and Ethnicity in South western Niger. *Human Ecology*, 2008, vol. 36, pp. 881–889.
14. Ayéna A. C., Agassounon Djikpo Tchiboza M., Adoukonou Sagbadja H., Karou D. S., Anani K., de Souza C. Activités antimicrobiennes des extraits de trois plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des toxi-infections alimentaires au Sud du Bénin. *J. Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo)*, 2014, Série A, vol. 16, no. 3, pp. 23–31.
15. Ayéna A. C., Agassounon Djikpo Tchiboza M., Assogbadjo A. E., Adoukonou-Sagbadja H., Mensah G. A., Agbangla C., Ahanhango C. Usages et vulnérabilité de *Pterocarpus santalinoides* l'Her. Ex de (Papilionoidae), une plante utilisée dans le traitement des gastro-entérites dans le Sud du Bénin. *Europ. Sci. J.*, 2016, vol. 12, no. 6, pp. 1857–7881.
16. Ayoka A. O., Akomolafe R. O., Iwalewa E. O., Ukponmwan O. E. Studies on the anxiolytic effect of *Spondias mombin* L. (*Anacardiaceae*). *Afr. J. of tradi. Complem. and alter. Med.*, 2005, vol. 2, no. 2, pp. 153–165.
17. Ayoola P. B., Adeyeye A. Phytochemical and nutrient evaluation of *Carica papaya* (pawpaw) leaves. *Ijrras*, 2010, vol. 5, no. 3, pp. 325–328.
18. Baba-Moussa L., Bokossa Y. I., Baba-Moussa F., Ahissou H., Adeoti Z., Yehouenou B., Mamadou A., Toukourou F., Sanni A. Etudes des possibilités de contamination des aliments de rues au Bénin : cas de la ville de Cotonou. *J. Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo)*, série A, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 149–156.
19. BegumYesmin. Antibacterial, antioxidant and cytotoxic activities of *Heliotropium indicum*. *The exper.*, 2014, vol. 23, no. 1, pp. 1564–1569.
20. Bognon C. Ethnobotanical notes on traditional medicine in the country We (Côte d'Ivoire): some methodological problems. *Review Med. Pharm. Afr.*, 1991, vol. 5, no. 1, pp. 55–62.
21. Camou-Guerrero A., Reyes-Garcia V., Martínez-Ramos M., Casas A. Knowledge and Use Value of Plant Species in a Rarámuri Community: A Gender Perspective for Conservation. *Hum. Ecol.*, 2008, vol. 36, pp. 259–272.
22. Chakraborty Anup, K., Gaikwad Amit, V., Singh Karuna, B. Phytopharmacological review on *Acanthospermum hispidum*. *J. of Appl. Pharm. Sci.*, 2012, vol. 2, no. 01, pp. 144–148.
23. Chaumont F., Barrieu F., Wojcik E., Chrispeels M. J., Jung R. Aquaporins constitute a large and highly divergent protein family in maize. *Plant Physiology*, 2001, vol. 125, pp. 1206–1215.
24. Chinaka N. O., Eban Linus K., Ode Julius O., Ejiofor Charles E., Igile Godwin O. Hepatotoxicity of Methanol Seed Extract of *Aframomum melegueta* [Roscoe] K. Schum. (Grains of paradise) in Sprague-Dawley Rats; *American Journal of Biomedical Research*, 2014, vol. 2, no. 4, pp. 61–66.
25. Codjia J. T. C., Vihotogbe R., Lougbegnon T. O. Phytodiversité des légumes-feuilles locales consommées par les peuples Holli et Nagot de la région de Pobè au Sud-Est du Bénin. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2009, vol. 3, no. 6, pp. 1265–1273.
26. Cuq J-L., 2007. *Microbiologie Alimentaire*. Université Montpellier II, Sciences et Techniques du Languedoc, 4-ème année, 134 p.
27. Dagnelie P. *Theoretical and applied statistics. Descriptive statistics and databases of the statistical influence* Paris and Brussels: De Boeck and Larcier, 1998, 508 p.
28. Dassou H. G., Ogni C. A., Yédomonhan H., Adomou A. C., Tossou M., Dougnon J. T., Akoègninou A. Diversité, usages vétérinaires et vulnérabilité des plantes médicinales au Nord du Bénin. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 189–210.
29. Dibong S. D., Mpondo E. M., Ngoye A., Priso R. J. Modalities of exploitation of medicinal plants in Douala region. *American Journal of Food and Nutrition*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 67–73.
30. Dibong S. D., Mpondo Mpondo E., Ngoye A., Kwin N. F. Medicinal plants used by populations bassa in the region of Douala in Cameroon. *Internship. J. of Biol and Chem. Sci.* 2011, vol. 5, no. 3, pp. 1105–1117.
31. Dibong S. D., Mpondo Mpondo E., Ngoye A., Kwin, M. F., Betti, J. L. Ethnobotany and phytomedecine of médieval plants sold in Douala markets (Cameroon). *J. of Appl. Biosc.*, 2011, vol. 37, pp. 2496–2507.

32. Fadeyi S. A., Fadeyi O. O., Adejumo A. A., Okoro C., Myles E. L. *In vitro* anticancer screening of 24 locally used Nigerian medicinal plants. *Complementary and Alternative Medicine*, 2013, vol. 13, pp. 79.
33. Gairola S., Shama J., Gaur R. D., Siddiqui T. O., Painuli R. M. Plants used for treatment of dysentery and diarrhoea by the Bhoxa community of district Dehradun, Uttarakhand, India. *Etnopharmacol*, 2013, vol. 150, no. 13, pp. 989–1006.
34. Hanazaki N. J., Tamashiro Y., Leitão-Filho H. F., Begossi A. Diversity of plant uses in two Caiçara communities from the Atlantic Forest coast, Brazil. *Biod. and Conserv.*, 2000, vol. 9, pp. 597–615.
35. Husna Nurul R., Noriham A., Nooraain H., Azizah A. H., Amna Farah O. Acute Oral Toxicity Effects of *Momordica Charantia* in Sprague Dawley Rats. *Inter. J. of Biosc., Bioch. and Bioinform.*, 2013, vol. 3, no. 4, p. 3.
36. Ikewuchi J. C., Ikewuchi C. C., Igboh N. M., Telema M-B. Protective effect of aqueous extract of the rhizomes of *Sansevieria liberica* genome and labroy on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *Excli Journal*, 2011, vol. 10, pp. 312–321.
37. Imam M. Z., Akter S. *Musa paradisiaca L.* and *Musa sapientum L.* A Phytochemical and Pharmacological Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011, vol. 1, no. 5, pp. 14–20.
38. Karou S. D., Tchacondo T., Djikpo Tchiboza M. A., Abdoul-Rahaman S., Anani K., Koudouvo K., Batawila K., Agbonon A., Simpore J., de Souza C. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus and hypertension in the Central Region of Togo. *Pharmaceutical Biology*, 2011, vol. 49, no. 12, pp. 1286–1297.
39. Kausik B., Ishita C., Ranajit K. B., Uday B. Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Curren. Sci.*, 2002, vol. 82, no. 11, p. 10.
40. Kouakou–Siransy, G., Irie Nguessan, G., Kamenan, A., Kouakou, L., Kablan, J. et Gressier, B. Effets des extraits des feuilles de *Alchornea cordifolia* (Euphorbiaceae) sur le peroxyde d'hydrogène produit par les polynucléaires neutrophiles humains stimulés. *Sc. et Techn., Sc. Santé*, 2011, vol. 34, no. 1-2, p. 17.
41. Loto C. A., Popoola A. P. I. Effect of *Cola Acuminata* and *Camellia Sinensis* Mixed Extracts on the Corrosion Inhibition of Mild Steel in 0.5M Sulphuric Acid. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2012, vol. 7, pp. 2983–2996.
42. Neeharika V., Humaira F., Bommineni M. R. Evaluation of antinociceptive and antipyretic effect of *Pupalia lappacea* Juss. *International Current Pharmaceutical Journal*, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 23–28.
43. Offiah N. V., Makama S., Elisha I. L., Makoshi M. S., Gotep J. G., Dawurung C. J., Oladipo O. O., Lohlum A. S., Shamaki D., Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the treatment of animal diarrhoea in Plateau State, Nigeria. *BMC Veterinary Research*, 2011, vol. 7, p. 36.
44. Ogbulie J. N., Ogueke C. C., and Nwanebu F. C. Antibacterial properties of *Uvaria chamae*, *Congronema latifolium*, *Garcinia kola*, *Vernonia amygdalina* and *Aframomium melegueta*. *African Journal of Biotechnology*, 2007, vol. 6, no. 13, pp. 1549–1553.
45. OMS. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002–2005, Genève (Suisse), 2002, p. 135.
46. OMS, 2011. Statistiques sanitaires mondiales. Suisse, Genève, OMS, 171 p.
47. Owoyale J. A., Olatunji G. A., Oguntoye S. O. Antifungal and Antibacterial Activities of an Alcoholic Extract of *Senna alata* Leaves, *J. Appl. Sci. Environ. Mgt.*, 2005, vol. 9, no. 3, pp. 105–107.
48. Patel K., Karthikeyan C., Solomon V. R., Moorthy N. S. H. N., Lee H., Sahu K., Deora G S., Trivedi P. Synthesis of some coumarinyl chalcones and their antiproliferative activity against breast cancer cell lines; *Lett. Drug Des. Discov.*, 2011, vol. 8, pp. 308–311.
49. Pirot R., Hamel O. Crédits carbone pour l'agriculture, la sylviculture, la conservation et l'action contre la déforestation, janvier 2012. Les réalités du *Jatropha curcas* L. confrontées aux opportunités des mécanismes financiers liés au carbone. *Rapport Cirad. France*, 2012, 32 p.
50. Rajoo A., Sreenivasan S., Subramanion L. J., Surash R., Sharif M. Ultrastructural Study of *Elaeis guineensis* (Oil Palm) Leaf and Antimicrobial Activity of its Methanol Extract against *Staphylococcus aureus*. *Trop J. Pharm. Res.*, 2013, vol. 12, no. 3, p. 419.
51. Rokaya M. B., Uprety Y., Poudel R. C. E., Timsina B., Münzbergová Z., Asselin H., Tiwari A., Shrestha S., Sigdel S. R. Traditional uses of medicinal plants in gastrointestinal disorders in Nepal. *Journal of Ethnopharmacol*, 2014, vol. 158, pp. 221–229.
52. Sangaré M. M., Sina H., Bayala B., Baba-Moussa L. S., Ategbro J. M., Senou M., Dramme K. L. Évaluation de la dose efficace de l'extrait aqueux de *Gomphrena celosioides* face à une hépatopathie induite par le tétrachlorure de carbone. *Phytot.*, 2014, vol. 12, no. 6, pp. 393–398.
53. Sanogo R., Djimde A., Guirou C., Doumbia L., Maiga A., Doumbo O., Diallo D. Etude de la toxicité sub-chronique du décocté d'Argemone *mexicana* L. *Pharmacopée et Méd. Trad. Afr.*, 2008, vol. 15, pp. 26–31.
54. Shah N. C. *Sesamum indicum* (sesame or *til*): seeds & oil – an historical and scientific evaluation from Indian perspective. *Indian journal of History of Science*, 2013, vol. 48, no. 2, pp. 151–174.
55. Sharma A., Bhot M., Chandra, N. *In vitro* antibacterial and antioxidant activity of *Bryophyllum pinnatum* (lam.) kurz. *Inter. J. of phar. and pharm. Sci.*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 0975–1491.
56. Sourabie T. S., Ouedraogo N., Sawadogo W. R., Nikiema J. B., Guissou I. P., Nacoulma O. G. Biological evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of *Argemone mexicana* Linn. (Papaveraceae) aqueous leaf extract. *Intern. J. of Pharm. Sci. and Res.*, 2012, vol. 3, no. 9, pp. 451–458.

57. Taban B. M., Halkman A. K. Do leafy green vegetables and their ready-to-eat [RTE] salads carry a risk of foodborne pathogens? *Anaerobe*, 2011, vol. 17, no. 6, pp. 286–287.
58. Tsumbu Cesar N., Deby-Dupont G., Tits M., Angneot L., Thierry F., Serteyn D., Mouithys-Mickalad. Antioxidant and Antiradical Activities of *Manihot esculenta* Crantz (Euphorbiaceae). Leaves and Other Selected Tropical Green Vegetables Investigated on Lipoperoxidation and Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) Activated Monocytes. *Nutrients*, 2011, vol. 3, no. 9, pp. 818–838.
59. Upadhyay B., Singh K. P., Kumar A. Ethno-veterinary uses and informants consensus factor of medicinal plants of Sariska region, Rajasthan, India. *J. Ethnopharmacol*, 2011, vol. 133, no. 1, pp. 14–25.
60. Wangenstein H., Klarpas L., Alamgir M., Samuelsen A. B. C., Malterud K. E. Can scientific evidence support using Bangladeshi traditional medicinal plants in the treatment of diarrhoea? *A Rev. on Seven Plants. Nut.*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 1757–1800.

### К ЮБИЛЕЮ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

В 2016 году исполнилось 50 лет со дня основания педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского университета.

Открытие подобного факультета планировалось вузом еще в 1940 году, но этому помешала Великая Отечественная война. И лишь в 1966 году Астраханском государственном медицинском институте имени А.В. Луначарского был открыт педиатрический факультет. Первым деканом был назначен Борис Федорович Филиппов – выпускник Астраханского медицинского института, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный преподаватель института, кандидат медицинских наук, доцент.

Большой вклад в становление и развитие факультета внесли известные сотрудники нашего вуза: доцент Б.Ф. Филиппов, профессор Ю.Д. Чиркин, профессор Г.М. Слуцкая и профессор Н.Н. Силищева, доценты Т.И. Каменева, Н.И. Купцов, М.З. Аронов.

В 1966–1971 годах все методические проблемы организации преподавания базовых предметов решались при активном участии кафедры детских болезней лечебного факультета (заведующая – доцент Т.И. Каменева). В 1971 году были организованы кафедры педиатрического профиля для подготовки субординаторов: кафедра госпитальной педиатрии с детскими инфекциями (заведующая – профессор Г.М. Слуцкая), кафедра детской хирургии (заведующий – доцент А.В. Макаров), кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии (заведующая – доцент Н.Н. Силищева). На этих кафедрах впервые были подготовлены 87 субординаторов (77 педиатров и 10 детских хирургов), выпуск которых состоялся в 1972 году.

В первые годы жизнедеятельности молодого факультета его основной задачей стала разработка учебных планов, создание методических материалов для лекций, практических занятий и других форм преподавания. Важными были вопросы координации преподавания между кафедрами института, преемственности в изучении медико-биологических дисциплин в соответствии с профилем факультета.

Развитие факультета шло постепенно: прием на I курс студентов, обучающихся на бюджетной основе, вырос со 100 (в 1966 году) до 170 человек (в настоящее время).

С 1973 по 1977 год деканом педиатрического факультета работала Ирина Петровна Гаранина. С 1967 по 1990 год профессор И.П. Гаранина заведовала кафедрой патологической физиологии в Астраханском государственном медицинском институте, являлась председателем Астраханского городского общества патофизиологов и членом правления Всесоюзного медицинского общества патофизиологов.

С 1977 по 1988 год педиатрический факультет возглавлял профессор, Заслуженный профессор АГМА, заведующий кафедрой микробиологии Юрий Дисанович Чиркин. Профессор являлся председателем Астраханского филиала научного общества врачей-бактериологов, эпидемиологов, вирусологов и паразитологов (1973–1998).

В 1988 году деканом педиатрического факультета был избран заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией, доктор медицинских наук, профессор Сантро Ардоваздович Зурнаджан, который проработал в этой должности до 1994 года. С 1994 по 2000 год профессор трудился проректором по учебной работе АГМА, в настоящее время он занимает должность начальника управления обеспечения образовательного процесса Астраханского ГМУ.

С 1994 по 1999 год педиатрический факультет возглавлял доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории Николай Степанович Черкасов. С 2004 года по настоящее время профессор заведует кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования.

В период с 1999 по 2000 год деканом педиатрического факультета работала кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой клинической фармакологии с курсами аллергологии и фитотерапии Тамара Ивановна Касаткина, уделявшая большое внимание работе деканата со студентами, студенческим активом. С 2000 по 2008 год Т.И. Касаткина занимала должность проректора по внеучебной и воспитательной работе.

В 2000 году назначен, а затем избран по конкурсу на должность декана педиатрического факультета Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Андреевич Харченко. С 1989 года и по настоящее время профессор является заведующим

кафедрой детских инфекций Астраханского ГМУ. На протяжении долгого времени Г.А. Харченко успешно сочетает учебную, методическую и научную работу с общественной деятельностью.

С 2013 по 2014 год обязанности декана педиатрического факультета исполняла доктор медицинских наук, доцент Елена Игоревна Каширская. С 2014 года и по настоящее время она заведует кафедрой педиатрии и неонатологии, является деканом факультета иностранных студентов Астраханского ГМУ. Е.И. Каширская большое внимание уделяет поиску новых современных форм обучения, а главное – упрочению роли факультета в жизни вуза и его развитию.

В период с 2014 по 2015 год деканом педиатрического факультета являлась доктор медицинских наук, профессор Ольга Александровна Башкина. С 2006 года и по настоящее время она заведует кафедрой факультетской педиатрии. О.А. Башкина является опытным и высоко эрудированным педагогом, незаурядным лектором, главным внештатным специалистом педиатром Министерства здравоохранения Астраханской области. С 2015 года профессор занимает должность проректора по научной работе Астраханского ГМУ.

В настоящее время обязанности декана педиатрического факультета исполняет доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Елена Николаевна Гужвина.

За годы существования факультета произошли значительные изменения, коснувшиеся сроков подготовки врачей-педиатров, государственных образовательных стандартов, учебных планов, количества изучаемых дисциплин, контроля знаний и последиplomной подготовки. Обучение студентов включает в себя наряду с профессиональной подготовкой изучение гуманитарных и социально-экономических, естественно-научных и медико-биологических дисциплин. Особенностью подготовки студентов педиатрического факультета является изучение вопросов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики болезней у взрослых и детей. Кафедры педиатрического факультета тесно связаны с практическим здравоохранением города Астрахани. Базами факультета являются крупные клинические больницы, родильные дома, амбулаторно-поликлинические учреждения (поликлиники, диспансеры, женские консультации и др.).

Сегодня педиатрический факультет – одно из крупнейших подразделений Астраханского государственного медицинского университета, объединяющее 18 кафедр, более 220 сотрудников. На факультете трудятся 93 сотрудника, имеющих ученую степень кандидата медицинских наук и 30 профессоров, среди которых – Заслуженные деятели науки, Заслуженные работники Высшей школы, Заслуженные врачи Российской Федерации, имеющие большой опыт практической работы в детском здравоохранении.

В общей сложности педиатрическим факультетом осуществлено 45 выпусков, подготовлено 7 325 врачей-педиатров. Выпускники педиатрического факультета трудятся во многих регионах нашей страны и за ее пределами в учреждениях практического здравоохранения, научно-исследовательских институтах, на кафедрах высших учебных заведений. Руководители лечебно-профилактических учреждений неизменно высоко оценивают подготовку молодых специалистов, полученные ими знания и умения.

Постепенно расширяются клинические базы педиатрического факультета, которые постоянно пополняются новейшим диагностическим и лечебным оборудованием, что позволяет внедрять в практику современные методы диагностики, лечения и совершенствовать преподавание. Коллективы профильных педиатрических кафедр тесно сотрудничают с органами здравоохранения.

Студенты педиатрического факультета принимают самое активное участие в спортивной, научной и общественной жизни университета.

Многие выпускники факультета достигли высоких профессиональных успехов и остаются преданными своей профессии. Многие из них связали свою жизнь с научными исследованиями и продолжают работать в родной Alma mater.

Кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последиplomного образования, организованной в 1971 году, в настоящее время заведует доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный детский кардиолог Министерства здравоохранения Астраханской области Н.С. Черкасов.

В 1987 году была образована кафедра поликлинической педиатрии и подготовки семейного врача, сегодня она называется кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии. Заведует ею профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, председатель Астраханского отделения Союза педиатров России А.А. Джумагазиев.

Коллектив кафедры факультетской педиатрии составляют преподаватели, успевшие

зареккомендовать себя и как педагоги, и как практические врачи, и как научно-исследовательские работники. С 2006 года кафедрой заведует доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения Астраханской области, проректор по научной работе Астраханского ГМУ О.А. Башкина.

В 1970 году был организован курс детских инфекционных болезней, первоначально он входил в состав кафедры госпитальной педиатрии. В 1980 году курс был реорганизован в кафедру детских инфекций. С 1989 года и по настоящее время заведующим кафедрой является доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, врач высшей категории Г.А. Харченко.

Начиная с 1971 года первым преподавателем неонатологии в Астраханском медицинском институте является Надежда Николаевна Лычманова. С 2014 года кафедру педиатрии и неонатологии возглавляет доктор медицинских наук, доцент Е.И. Каширская.

В настоящее время на факультете имеется еще целый ряд специализированных кафедр: кафедра хирургических болезней педиатрического факультета (заведующий – доктор медицинских наук, профессор В.А. Зурнаджянц), кафедра внутренних болезней педиатрического факультета (заведующая – доктор медицинских наук, профессор О.С. Полунина), кафедра детской хирургии (заведующий – доктор медицинских наук, профессор А.А. Жидовинов), кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последиplomного образования (заведующая – доктор медицинских наук, доцент Л.В. Дикарева).

Большинство главных врачей и заведующих отделениями детских лечебных учреждений и поликлиник г. Астрахани, Астраханской области и прилегающих регионов – выпускники педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского университета.

Итак, за плечами у нашего факультета полувековой опыт подготовки врачей-педиатров, который не только оправдал себя, но и позволил добиться существенного улучшения показателей здоровья детей в Астраханской области. Сотрудники факультета и в дальнейшем готовы:

- растить высококвалифицированные кадры с высшим медицинским образованием в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта по специальности «Педиатрия» и запросами современного здравоохранения, а также на основе тесной связи учебного процесса с клинической практикой и научными исследованиями;
- совершенствовать систему высшего медицинского и дополнительного профессионального образования, а также непрерывного образования педиатров, в том числе первичного звена оказания медицинской помощи;
- оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь детям;
- участвовать в научном поиске, направленном на обеспечение снижения младенческой и детской смертности, профилактику болезней детского возраста и улучшение качества жизни детей и подростков;
- внедрять новые медицинские достижения в образовательный процесс и практику здравоохранения.

Гужвина Е.Н., доктор медицинских наук,  
доцент кафедры акушерства  
и гинекологии лечебного факультета,  
и/о декана педиатрического факультета  
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ



### **К ЮБИЛЕЮ АНВАРА АБДРАШИТОВИЧА ДЖУМАГАЗИЕВА**

23 ноября 2016 года исполнилось 70 лет заведующему кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, доктору медицинских наук, профессору Анвару Абдрашитовичу Джумагазиеву.

Анвар Абдрашитович является коренным астраханцем. В 1966 году окончил Астраханское медицинское училище, после чего с 1966 по 1969 год служил в пограничных войсках на Дальнем Востоке.

В 1969 году юбиляр поступил на педиатрический факультет Астраханского государственного медицинского института, который в 1975 году окончил с отличием. Все годы учебы в АГМИ он был старостой курса, принимал активное участие в строительстве школы и клуба совхоза «Бузанский», гостиницы «Лотос», нового корпуса АГМИ.

С 1975 по 1978 годы обучался в аспирантуре. В 1978–1980 годах работал ассистентом кафедры общей гигиены, затем с 1980 по 1984 год – ассистентом кафедры факультетской педиатрии АГМИ. С 1984 года являлся доцентом этой же кафедры. В 1987 году А.А. Джумагазиев был избран заведующим кафедрой поликлинической педиатрии, которую возглавляет по настоящее время. В 2006–2008 годах являлся деканом факультета иностранных студентов Астраханской государственной медицинской академии.

В 1980 году в НИИ питания АМН СССР Анвар Абдрашитович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение влияния содержания белка в пищевом рационе на естественную резистентность организма», а в 1993 году в НИИ педиатрии РАМН – докторскую диссертацию на тему «Особенности состояния здоровья детей раннего возраста в зависимости от иммуногенетического и иммунного статуса при рождении».

А.А. Джумагазиев имеет высшую квалификационную категорию врача-педиатра, является Заслуженным врачом Российской Федерации.

Наряду с практической и научно-педагогической деятельностью А.А. Джумагазиев ведет активную общественную работу. Так, он является членом Российской межведомственной проблемной комиссии «Медицинские проблемы питания», Российской экспертно-консультативной комиссии по

рассмотрению государственных требований по специальности 040110 – Общая врачебная практика (семейная медицина), действительным членом Международной академии по экологии и безопасности жизнедеятельности человека (МАНЭБ), членом правления Областной ассоциации врачей и медицинских работников, комиссии при администрации Астраханской области по лицензированию медицинской и фармацевтической деятельности, членом Общественно-консультативного совета при главном управлении природных ресурсов и охраны окружающей среды по Астраханской области, членом Астраханской областной формулярной комиссии.

С 2002 года А.А. Джумагазиев возглавляет Астраханское отделение Союза педиатров России.

Круг научных исследований профессора разнообразен: вопросы прогнозирования в педиатрии, экологическая педиатрия, проблемы питания в раннем детстве. Им написано более 500 научных работ, 10 монографий, 4 учебных пособия, 8 методических рекомендаций. Под его руководством подготовлены 2 докторские и 17 кандидатских диссертаций, из них 6 работ осуществлено практическими врачами. Сегодня готовятся к защите 1 докторская и 4 кандидатские диссертации. Под руководством А.А. Джумагазиева получены патенты на 15 изобретений, сделано 8 рацпредложений по проблемам прогнозирования и профилактики заболеваний у детей, питания, экологической педиатрии.

А.А. Джумагазиев являлся научным руководителем коллективов трех грантов, в том числе одного международного – в рамках «Каспийской экологической программы». При выполнении одного из грантов впервые было установлено, что Астраханский регион является биогеохимической провинцией с йодным дефицитом средней степени тяжести. На кафедре пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии проходят обучение студенты, интерны, ординаторы, аспиранты, курсанты факультета постдипломной подготовки, врачи городских и областных учреждений здравоохранения Астраханской области. Ученики Анвара Абдрашитовича успешно работают не только в России, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Он является организатором и участником многих всероссийских и международных научных и научно-практических конференций, съездов, симпозиумов, форумов.

А.А. Джумагазиев ведет большую консультативную, лечебно-диагностическую и организационно-методическую работу с врачами города и области, Республики Калмыкия, Республики Казахстан, Чеченской Республики. В 1991 году он возглавил медицинский десант по оказанию медико-санитарной помощи в Казахстане.

Совместно со специалистами министерства здравоохранения Астраханской области профессор принимает участие в разработке комплекса мероприятий, направленных на совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению Астраханской области, снижению младенческой и детской смертности. Он активно внедряет в работу лечебно-профилактических учреждений новые методы диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования заболеваний детей и подростков.

Анвар Абдрашитович является основателем научной школы «Прогнозирование здоровья детей». Первым в Астраханском регионе он организовал на кафедре подготовку практических врачей общей практики.

Сотрудники кафедры, возглавляемой А.А. Джумагазиевым, являются лауреатами Московского международного салона изобретений и инновационных технологий «Архимед – 2010» (золотая и бронзовая медали), участниками международного семинара «Уроки развития семейной медицины в странах СНГ», конференции «Введение семейной медицины в Центральной и Восточной Европе: вынесенные уроки» (Кишинев, Молдова, 2002), 7-го Международного конгресса по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть: взгляд в новое тысячелетие» (США, Нью-Йорк, 2001), XVII World Asthma Congress (St.-Petersburg, 2003), III EUROPAEN ASTHMA CONGRESS (Athens, Greece, 2005), 3, 4 и 5 Европейских конгрессов педиатров (EUROPAEDIATRICALS, STAMBUL, 2008; EUROPAEDIATRICALS, Moscow, 2009; EUROPAEDIATRICALS, Viena, 2011), участниками всех конгрессов и съездов Союза педиатров России с 1995 года и по настоящее время.

На X Московском международном салоне инноваций и инвестиций и V специализированной выставке «Образование – инвестиции в успех – 2010» получены дипломы за разработку инновационного способа предупреждения частых респираторных заболеваний у детей в экологически неблагоприятных районах, а также за инновационные проекты «Совершенствование индивидуальной профилактики частых респираторных заболеваний у детей путем внедрения новых способов прогнозирования повторных респираторных заболеваний» и «Инновационный способ диагностики внутриутробной наркотической интоксикации у детей грудного возраста и их последующей реабилитации». Кафедра приняла участие в инновационном конкурсе производителей – участников международной

выставки инноваций в рамках III международного форума по интеллектуальной собственности «EXOPRIORITY'2011».

А.А. Джумагазиев является членом редакционной коллегии журналов «Педиатрическая фармакология», «Российский педиатрический журнал», «Практика педиатра», «Вестник семейной медицины», «Земский врач», «Все, о чем вы хотели спросить у педиатра», заместителем председателя диссертационного совета Астраханского государственного медицинского университета, награжден Почетной грамотой облздравотдела Гурьевской области (за руководство и работу в составе медицинского десанта по оказанию медицинской помощи детям в Казахстане в 1991 году), грамотой Союза педиатров России (2005), Почетной грамотой губернатора Астраханской области (2006), Почетной грамотой мэра города Астрахани (2007), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Чеченской республики (за работу по повышению квалификации педиатров в Чеченской республике в 2008 году), медалью Гиппократ от Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (2010), Почетной грамотой Минздравсоцразвития РФ (2012).

Высокий профессионализм, невероятная работоспособность Анвара Абдрашитовича сочетаются с удивительными человеческими качествами. Его отличают высокий интеллект, интеллигентность, тактичность, доброжелательность, отзывчивость, открытость, мудрость и деликатность. Все эти качества делают его настоящим педагогом, Учителем и человеком с большой буквы!

Коллектив  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный  
медицинский университет» Минздрава России



### **К ЮБИЛЕЮ ДАВИДА ЛЬВОВИЧА ТЕПЛОГО**

85 лет исполнилось Давиду Львовичу Теплому – замечательному исследователю, незаурядному ученому, создателю кафедры физиологии и морфологии человека и животных Астраханского государственного университета, профессору, доктору биологических наук, Заслуженному работнику высшей школы, академику РАЕН.

Окончив в 1955 году Саратовский государственный университет с отличием, Давид Львович работал преподавателем физиологии в Саратовском областном медицинском училище. В 1956 году осуществлял электрофизиологические исследования в Хабаровской республиканской научно-исследовательской санитарно-химической лаборатории.

Через три года по приглашению Каспийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии (КаспНИРО) выехал в Астрахань, где в качестве патогистолога участвовал в решении сложной задачи поиска причин массового зимнего заболевания сазана в дельте Волги. В 1961 году Давид Львович был приглашен профессором В.В. Михайловым для работы на кафедре патофизиологии Астраханского государственного медицинского института. Итогом этого труда стала кандидатская диссертация, которую Д.Л. Теплый успешно защитил в 1965 году, будучи уже старшим преподавателем Астраханского государственного педагогического института. С 1967 года юбиляр работал доцентом кафедры зоологии. В 1984 году состоялась защита его докторской диссертации, а в 1985 году он создал кафедру анатомии и физиологии человека. В 1987 году Д.Л. Теплому было присуждено ученое звание профессора.

В первые годы работы в педагогическом институте им были успешно разработаны лекционные курсы морфофизиологического цикла. Затем по мере развития института, а позднее университета Д.Л. Теплый участвовал в создании новых для вуза программ дисциплин и спецкурсов: биофизики, зоопсихологии и сравнительной анатомии, экологической физиологии, нейрофизиологии, валеологии, концепции современного естествознания, основ нейроэндокринологии, возрастных особенностей высшей нервной деятельности и др. На основе этих программ он вел лекционный курс для студентов разных специальностей. С открытием первой на факультете магистратуры по физиологии им были разработаны программы учебных курсов, в том числе «Фундаментальные проблемы физиологии», «Наука, методология и образование», «Элементы теории систем», «Термодинамика биологических процессов» и ряд других.

В 1995 году Д.Л. Теплый становится членом учебно-методического объединения Министерства образования и науки при РГПУ, в многогранной работе которого принимает активное участие.

После принятия Ученым советом вуза решения о введении защиты дипломных работ

профессору Д.Л. Теплому и доценту Н.М. Ушакову было поручено разработать Положение о дипломных работах и методические рекомендации к их выполнению, которые оказывают большую помощь студентам. При разработке этих материалов еще раз проявились широта взглядов, большой педагогический опыт и глубокие познания Д.Л. Теплового.

Большая эрудиция, тонкое понимание психологии, тактичность и принципиальность позволили Давиду Львовичу на протяжении многих лет работать в качестве члена и председателя жюри областных, зональных и всероссийской олимпиад школьников по биологии, творчески решать нередко сложные проблемы организации и проведения этих олимпиад. В первые же годы работы в институте он принимает активное участие в деятельности Областного института усовершенствования учителей: это лекции и консультации, методическая помощь учителям школ и участие в их аттестации, организация и проведение учительских конференций и семинаров, создание для общеобразовательных и средних специальных учебных заведений комплекса программ по валеологии. В 1983 году Д.Л. Теплый проходил повышение квалификации в Ленинградском институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова АН СССР. Кроме того, им освоены курсы повышения квалификации в различных вузах по истории и философии науки.

Профессором Д.Л. Теплым создана достойная научная школа. На протяжении 25 лет сотрудники кафедры, аспиранты, докторанты и студенты выполняют научно-исследовательские работы в рамках главного научного направления «Роль свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в регуляции функциональных систем, обеспечивающих гомеостаз организма в онтогенезе и при действии экстремальных факторов». С 2008 года эти исследования были поддержаны грантами РФФИ и Федерального агентства по образованию в рамках тематического плана НИР.

Среди основных научных проблем созданной Д.Л. Теплым научной школы можно назвать: свободнорадикальные процессы и антиоксиданты в механизмах стресса и адаптации; система антиоксидантной защиты и свободнорадикальные процессы как показатели функционального состояния клеток, тканей и органов; влияние природных и синтетических антиоксидантов на нейроэндокринную систему и функции желез внутренней секреции; изучение эффектов иммуномодуляторов и биоантиоксидантов в регуляции программированной смерти клеток; метаболические функции и стрессреактивность легких на разных этапах постнатального онтогенеза; возрастные и тканеспецифические особенности перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков при стрессах разного генеза.

С 1993 года профессор Д.Л. Теплый руководит аспирантурой по специальности «Физиология», под его руководством защищено 28 кандидатских диссертаций. Он является научным консультантом докторантов, заведующим лабораторией экспериментальной физиологии, преобразованной в 2008 году в «Совместную лабораторию по изучению роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы» при участии лаборатории сомнологии и нейроэндокринологии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (г. Санкт-Петербург). Под консультационным руководством профессора Д.Л. Теплового только за последние 5 лет выполнили и защитили диссертации 11 докторантов.

В рамках своей научной деятельности профессор продолжает активное и плодотворное сотрудничество с НИИ эволюционной физиологии и биохимии РАН (г. Санкт-Петербург). Основное направление исследования – апоптоз нейронов филогенетически разных отделов мозга на этапах онтогенеза и поиск эффективных нейрометаболитов, обладающих антиоксидантными и геропротекторными свойствами. Результатом этого сотрудничества стали 16 публикаций, изданных за последние 5 лет и цитируемых в базе данных «Scopus».

Совместно с НИИ по изучению лепры Минздрава Российской Федерации выполняются поляризационно-оптические исследования белков крови с анализом состояния окислительной модификации белков крови в онтогенезе. С Астраханским государственным медицинским университетом проводятся совместные исследования процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в акушерской практике, патологии эндометрия, невынашивания беременности (кафедра акушерства и гинекологии, кафедра педиатрии, имеются три совместных патента), а также исследование физиологических механизмов действия иммуномодуляторов и поиск корректоров иммунопатологии биоантиоксидантами (кафедра микробиологии, медицинской биологии и генетики). Совместно с кафедрой фармакологии и биофармации Волгоградского государственного медицинского университета осуществляется изучение иммуномодулирующего действия фенотропила и фенибута на модели информационно-физического стресса. Продолжается поиск путей коррекции напряжения психофизиологического состояния новыми перспективными фармсредствами совместно с доктором медицинских наук, заведующей кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии

и биотехнологии АГМУ М.А. Самотруевой. В результате совместной научной работы с кафедрами АГМУ и ВГМУ получено 16 патентов на изобретения. С АГМУ продолжаются углубленные исследования хронофизиологических процессов на этапах онтогенеза и разработка способов коррекции специфических нарушений.

Профессор Д.Л. Теплый является председателем Объединенного диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) биологических наук по специальностям «Физиология», «Клеточная биология, цитология, гистология» при Астраханском государственном университете. С 2011 по 2016 год на заседаниях диссертационного совета защищено аспирантами и соискателями из Астрахани, Санкт-Петербурга, Саратова, Ростова-на-Дону, Махачкалы, Элисты, Ставрополя и других регионов России более 100 кандидатских и докторских диссертаций.

Председатель Астраханского отделения геронтологического общества РАН, главный редактор журнала «Естественные науки», член редакционного совета издания «Астраханский медицинский журнал», автор 470 научных работ, в том числе монографий, учебных пособий, статей в крупных научных периодических отечественных и зарубежных изданиях, профессор Д.Л. Теплый продолжает расширять спектр научных интересов созданной им научной школы.

Весомый научный вклад Давида Львовича Теплового имеет достойное продолжение в работах его учеников, так как они, получив высокую квалификацию физиологов, трудятся в разных городах России и мира. Педагогическая деятельность профессора проявляется и в организации российских и международных школ для молодых ученых, и в чтении им обширных курсов основ эволюционной физиологии, клеточно-молекулярных и физиологических основ геронтологии, фундаментальных проблем физиологии, и в разработке нового курса, посвященного репродуктивному здоровью человека.

Коллектив  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,  
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ  
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

**Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости  $p$  (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ( $p < 0,05$  или  $p > 0,05$ ). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ( $M + s$ )»; «медиана и квартили  $Me [Q1; Q3]$ ). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \* – уровень значимости изменений  $p < 0,05$  относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

#### Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

### **Примеры оформления списка литературы в латинице (References).**

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

### **Порядок принятия и продвижения статьи:**

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,  
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России  
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2016

ТОМ 11

№ 4

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров  
Литературное редактирование – И.В. Иванова  
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов  
Подписан в печать – 27.12.2016  
Уч. печ. л. – 10,2  
Заказ № 4260  
Тираж 500 экз. (Первый завод – 105 экз.)

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