

**Научно-практический
медицинский
журнал**



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 4
2018**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 13
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2018

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 13
№ 4

ASTRAKHAN – 2018

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

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

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

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2018

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.
Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2018 **Volume 13** **№ 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC
Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

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

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2018

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков,

О.Ф. Веселова, Е.А. Олохова

Мышечная дисфункция: медико-социальные и патогенетические аспекты.

Фокус на митохондриях..... 8

А.У. Гагуева, Э.Ф. Степанова

Лекарственные препараты отхаркивающего действия.

Роль растительных источников в терапии кашля:

изученность, ассортимент, востребованность.....23

Х.М. Галимзянов, О.А. Башкина, Э.Г. Досмуханова,

Р.О. Абдрахманова, Ю.З. Демина, А.Д. Даудова, А.В. Алешкин,

Ю.В. Несвижский, В.С. Рыбкин, С.С. Афанасьев, М.Г. Чикобава,

И.М. Ариба, М.О. Рубальский, Е.О. Рубальский

Клиническое значение биопленкообразования у бактерий.....32

Д.В. Компанцев, Т.С. Гутнова, Т.А. Шаталова

Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D₃)

и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе.....43

Д.Ш. Магомедмирзаев, А.А. Жидовинов, О.К. Кирилочев,

В.А. Зурнаджьянц, С.И. Панин, Н.В. Тимофеева, Р.А. Фалчари

Оптимизация ранней диагностики и лечения

язвенно-некротического энтероколита у детей.....55

А.М. Осадчук, А.А. Гаранин, И.В. Куртов, Т.Ш. Бетанели

Заболевания печени, имеющие эпонимические названия:

от прошлого к настоящему.....62

А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев,

Л.В. Степанян, Е.А. Караваева, Н.В. Тимофеева

Медикаментозная профилактика и лечение патологической кровопотери

при выполнении операции кесарева сечения.....73

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Зурнаджьянц, Ж.У. Ерижепова, Г.Д. Одишелашвили,

Э.А. Кчибеков, А.А. Жидовинов, А.А. Мусагалиев,

О.А. Луцева, А.В. Коханов, М.Ю. Воронкова

Тест на термостабильный альбумин в оценке детоксикационных свойств

энтеросорбентов при экспериментальном перитоните.....84

В.А. Зурнаджьянц, К.Ю. Закаев, Г.Д. Одишелашвили,

Э.А. Кчибеков, А.И. Гвоздюк, А.В. Коханов, М.Ю. Воронкова

Хирургическое устройство для дренирования полостей

с вязким неоднородным содержимым и газом.....91

Е.О. Рубальский, Т.С. Чехляева, Н.Т. Тихонова, С.В. Шульга,

Т.А. Мамаева, М.А. Наумова, В.А. Алешкин

Метод универсальной подготовки РНК-содержащих вирусов

для высокопроизводительного секвенирования на примере изолятов вируса кори.....99

А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков,

М.А. Самотруева, А.А. Озеров

Оценка иммуотропной активности карбонильных производных хиназолина

в условиях острого иммунного стресса.....108

Ю.В. Шур, В.Ю. Шур, И.В. Пустохайлов

Изучение иммуотропной активности

экстрактов Астралага лисьего в аспекте «доза-эффект».....115

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Х.М. Галимзянов, Е.В. Миркина, Г.К. Курятникова,
А.Л. Полухина, Г.Н. Франк, Н.Р. Бедлинская,
Л.Р. Акмаева, Ю.Н. Бикбаева, Т.В. Никешина*

Современные клинко-эпидемиологические особенности
лихорадки Западного Нила на территории Астраханской области.....124

М.С. Селихова, Е.П. Шевцова

Некоторые аспекты лечения
угрозы прерывания беременности.....130

**О III-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПРИКАСПИЙСКИХ ГОСУДАРСТВ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ».....136**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....151

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov,

O.F. Veselova, E.A. Olokhova

Muscle dysfunction: medical, social and pathogenetic aspects.

Focus on the mitochondria.....8

A.U. Gagueva, E.F. Stepanova

Drug products of expectorative action.

The role of plant sources in therapy of cough:

the coverage of studies, range, demand.....23

Kh.M. Galimzyanov, O.A. Bashkina, E.G. Dosmukhanova,

R.O. Abdrakhamanova, Yu.Z. Demina, A.D. Daudova, A.V. Aleshkin,

Yu.V. Nesvizhsky, V.S. Rybkin, S.S. Afanasiev, M.G. Chikobava,

I.M. Arshba, M.O. Rubalskii, E.O. Rubalskii

Clinical importance of biofilm formation in bacteria.....32

D.V. Kompantsev, T.S. Gutnova, T.A. Shatalova

Modern aspects of the use of cholecalciferol (vitamin D₃)

and prospects of the development of solid dosage forms based on it.....43

D.Sh. Magomedmirzaev, A.A. Zhidovinov, O.K. Kirilochev,

V.A. Zurnadzhyants, S.I. Panin, N.V. Timofeeva, R.A. Falchari

Optimization of early diagnosis and treatment

of ulcero-necrotic enterocolitis in children.....55

A.M. Osadchuk, A.A. Garanin, I.V. Kurtov, T.Sh. Betaneli

Liver diseases that have eponymic names:

from the past to the present.....62

A.E. Sarbasova, S.P. Sinchikhin, O.B. Mamiev,

L.V. Stepanyan, E.A. Karavaeva, N.V. Timofeeva

Medicamental prevention and treatment of pathological blood loss

when performing the caesarian section.....73

ORIGINAL INVESTIGATIONS

V.A. Zurnadzhyants, Zh.U. Erizhepova, G.D. Odishelashvili,

E.A. Kchibekov, A.A. Zhidovinov, A.A. Musagaliev,

O.A. Lutseva, A.V. Kokhanov, M.A. Voronkova

Test for thermostable albumin for evaluation of the detoxication properties

of enterosorbents in experimental peritonitis.....84

V.A. Zurnadzhyants, K.Yu. Zakayev, G.D. Odishelashvili,

E.A. Kchibekov, A.I. Gvozdnyuk, A.V. Kokhanov, M.A. Voronkova

Surgical device for draining of the cavities

with viscous inhomogeneous content and gas.....91

E.O. Rubalskii, T.S. Chekhlyeva, N.T. Tikhonova, S.V. Shulga,

T.A. Mamaeva, M.A. Naumova, V.A. Aleshkin

Method of universal preparation of RNA-viruses

for high-throughput sequencing through the example of measles virus isolates.....99

A.A. Tsibizova, I.N. Tyurenkov,

M.A. Samotrueva, A.A. Ozerov

Assessment of immunotropic activity of carbonyl derivatives of quinazoline

under acute immune stress.....108

Yu.V. Shur, V.Yu. Shur, I.V. Pustokhailov

Studying immunotropic activity of extracts

of *Astragalus vulpinus* in the aspect of «dose-effect».....115

AID TO PRACTICAL DOCTOR

Kh.M. Galimzyanov, E.V. Mirekina, G.K. Kuryatnikova,

A.L. Polukhina, G.N. Frank, N.R. Bedlinskaya,

L.R. Akmaeva, Yu.N. Bikbaeva, T.V. Nikeshina

Modern clinical and epidemiological features of

West Nile fever on the territory of the Astrakhan region.....124

M.S. Selikhova, E.P. Shevtsova

Some aspects of the treatment of threatening miscarriage.....130

ABOUT THE III-rd INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE CASPIAN BORDERING STATES “ACTUAL ISSUES OF MODERN MEDICINE”.....136

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....151

УДК 616.74-007.23: 612.746: 611.018.11

DOI 10.17021/2018.13.4.8.22

© А.В. Воронков, Д.И. Поздняков,
О.Ф. Веселова, Е.А. Олохова, 2018

МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. ФОКУС НА МИТОХОНДРИИ

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

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

Веселова Ольга Федоровна, доцент, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 228-36-66, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Олохова Елена Александровна, ассистент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 228-36-66, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Неуклонный рост числа случаев заболеваний, ассоциированных с нарушением структуры и функций поперечно-полосатой мускулатуры, значительный процент осложнений и комплексный характер патогенеза мышечной дисфункции диктуют необходимость поиска новых фармакотерапевтических мишеней для коррекции данного состояния. Значимая роль митохондрий в функционировании клеток, в том числе и скелетной мускулатуры, а также прямая взаимосвязь митохондрий с другими элементами патогенетической цепи мышечной дисфункции делают их перспективной точкой приложения для действия как уже существующих, так и вновь разрабатываемых препаратов, способных восстановить активность поперечно-полосатой мускулатуры в условиях мышечной дисфункции.

Ключевые слова: мышечная дисфункция, митохондрии, энергопродукция, окислительный стресс, апоптоз.

MUSCLE DYSFUNCTION: MEDICAL, SOCIAL AND PATHOGENETIC ASPECTS. FOCUS ON THE MITOCHONDRIA

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.

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

Veselova Olga F., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: (391) 228-36-66, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Olokhova Elena A., Assistant, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznnyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: (391) 228-36-66, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

The steady increase in the number of cases of diseases associated with disorders of the structure and functions of the striated muscles, a significant percentage of complications and the complex character of the pathogenesis of muscle dysfunction necessitate the search for new pharmacotherapeutic targets for the correction of this condition. The significant role of mitochondria in the functioning of cells, including skeletal muscle, as well as the direct relationship of mitochondria with other elements of the pathogenetic chain of muscle dysfunction, make them a promising point of application for the action of both existing and newly developed drugs that can restore the activity of the striated muscle in conditions of muscle dysfunction.

Key words: *muscle dysfunction, mitochondria, energy production, oxidative stress, apoptosis.*

Мышечная ткань самая большая среди всех тканей человеческого организма и составляет приблизительно 40 % от общей массы тела. Уникальная субклеточная архитектура поперечно-полосатой мускулатуры обеспечивает возможность движения тела в пространстве. Однако проведенные современные фундаментальные исследования показывают, что функции скелетной мускулатуры более сложны и включают в себя:

- участие в актах дыхания и пищеварения;
- поддержание должной функции зрительного анализатора,
- регуляцию температуры тела, обмена веществ и гормонального баланса [24].

Исходя из этого, можно предположить, что поражение мышечной ткани может негативно сказываться на общем состоянии и здоровье человека. Стоит отметить, что заболевания, ассоциированные с дисфункцией поперечно-полосатой мускулатуры, представляют собой одну из основных проблем современной медицины, которая нуждается в скорейшем разрешении, что требует сосредоточения сил не только специалистов практической медицины, но и значительного объема экспериментальных научных исследований. Кроме того, мышечная дисфункция существенно увеличивает уровень смертности, способствует хронизации ряда заболеваний, что, несомненно, связано со значительным экономическим и личным бременем современного социума [47].

Установлено, что мышечная дисфункция (МД) имеет медико-социальную значимость как заболевание по ряду причин:

- прогрессированию МД могут способствовать генетические дефекты, которые сегодня трудно устранимы;
- патологический процесс зачастую проявляется очень рано, что приводит к неизбежным прогрессирующим повреждениям мышечной ткани и потере ее функциональной активности;
- в результате возникновения заболевания пациенты либо имеют очень ограниченный диапазон движений, либо абсолютно не способны к движению;
- пациенты, страдающие МД, испытывают трудности с дыханием;
- МД часто вызывает существенные дефекты в других тканях [55].

Этиология МД носит полимодальный характер и связана с наличием ряда факторов риска, к числу которых можно отнести: сидячий образ жизни, курение, гиперхолестеринемию и гипертоническую болезнь, бронхиальную астму, психические расстройства [67]. Кроме того, в некоторых исследованиях приведены данные о том, что МД может быть ассоциирована с полиморфизмом генов. Так, генетический анализ на основе популяций для определения истинной частоты МД показал высокую частоту дефектного гена DM 1 среди 1 100 доноров крови в Финляндии [63]. Исследование, проведенное G. Siciliano, выявило, что частота дефектного гена DM 1 среди населения Европы варьирует в диапазоне 1 : 8300 – 1 : 10700 [59]. Анализ генома неевропейских популяций показал, что дефект гена DM1 редко встречается на Тайване и в странах Африки к югу от Сахары, за исключением потомков европейцев в Южной Африке [34]. Стоит отметить, что дефект гена DM1 в большинстве случаев играет роль сопутствующего фактора риска развития МД и отягощает течение уже развившегося заболевания, но не является существенной причиной манифестации МД [47].

Наличие большого числа факторов риска не является единственной причиной возрастающей медико-социальной значимости МД. Существенны также и сопутствующие МД повреждения других органов и систем.

Влияние МД на сердечно-сосудистую систему доказано в ряде экспериментальных и клинических исследований, где приведены данные, демонстрирующие, что сердечная аритмия, в особенности АВ-блокады, является существенным осложнением МД, а также причиной смерти 1,1 % населения, страдающего МД [26]. Кроме того, у пациентов наблюдается удлинение интервала PR и комплекса QRS. Дефекты проводящей системы сердца прогрессивны и могут привести к асистолии и полному атриовентрикулярному блоку. Полученные в эхокардиографическом исследовании сведения показывают, что приблизительно 10 % пациентов, подверженных МД, имеют признаки систолической дисфункции левого желудочка, однако в данном случае отмечена зависимость тяжести заболевания от возраста пациента. Так, систолическая дисфункция левого желудочка редко наблюдалась у лиц в возрасте до 40 лет, после чего частота заболевания неуклонно возрастала, достигнув максимума в 30 % к 70 годам [13].

Влияние МД на систему зрительного анализатора неотрывно связано с поражением генома. Установлено, что пациенты, имеющие дефектный ген DM1 и симптомы МД, в возрасте старше 55 лет имеют повышенный риск развития катаракты. При этом в офтальмоскопическом исследовании у данных лиц выявляется необратимая патология сетчатки и пунктарные помутнения хрусталика [66]. В то же время влияние дефектного гена DM1 и сопряженной с ним МД на функцию центральной нервной системы значительно варьируется между пациентами и имеет индивидуальные особенности в каждом конкретном случае. Чаще всего у лиц, страдающих МД, наблюдается инсомния, аффективное поведение, нарушение когнитивной функции, в 80 % случаев – сомнабулизм [74]. У пациентов с МД отмечается нарушение обработки зрительной информации, пространственная дезориентация, тревога и апатия [18].

Влияние МД на функцию других исполнительных систем организма также существенно. У лиц, страдающих МД, часто наблюдаются желудочно-кишечные расстройства. Частота случаев желчно-каменной болезни увеличивается, что может свидетельствовать о вовлечении гладких мышц желчного пузыря в патологический процесс. Нарушение моторики кишечника является общей реакцией и проявляется чередующимися эпизодами диареи и констипации [32]. Проведенные эпидемиологические исследования подтвердили значимое влияние МД на развитие онкопатологии, особенно щитовидной железы, яичника, толстой кишки, эндометрия, головного мозга и глаза (хориодальная меланома) [22, 72]. Достаточно распространенным заболеванием, ассоциированным с МД, является первичный гипогонадизм, проявляющийся в виде тестикулярной атрофии, низкого уровня тестостерона, эректильной дисфункции и бесплодия [52]. Кроме того, МД неразрывно связана с метаболическими расстройствами, включая инсулинорезистентность, гиперхолестеринемию и дислипидемию [33]. У пациентов, подверженных МД, наблюдаются аномально высокие функциональные тесты печени: существенное повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Как правило, эти негативные сдвиги непрогрессивны и не требуют биопсии, если нет других свидетельств патологии печени [1, 4].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно предположить, что фармакокоррекция МД будет способствовать росту качества жизни населения, уменьшению числа хронических заболеваний и снижению экономического бремени системы здравоохранения, что является одной из главных задач современной фармакологии.

Патогенетические особенности МД. Роль митохондрий в развитии МД. МД представляет собой комплексную патологию со сложным патогенетическим каскадом событий [14], к которым относятся: изменение внутриклеточного транспорта кальция, инфильтрация мышечной ткани иммунными клетками при воспалении, увеличение концентрации провоспалительных и профиброгенных цитокинов, активация различных протеолитических ферментов, митохондриальная дисфункция с активацией аутофагии, апоптоза и снижением энергопродукции, а также эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс (рис. 1) [58].

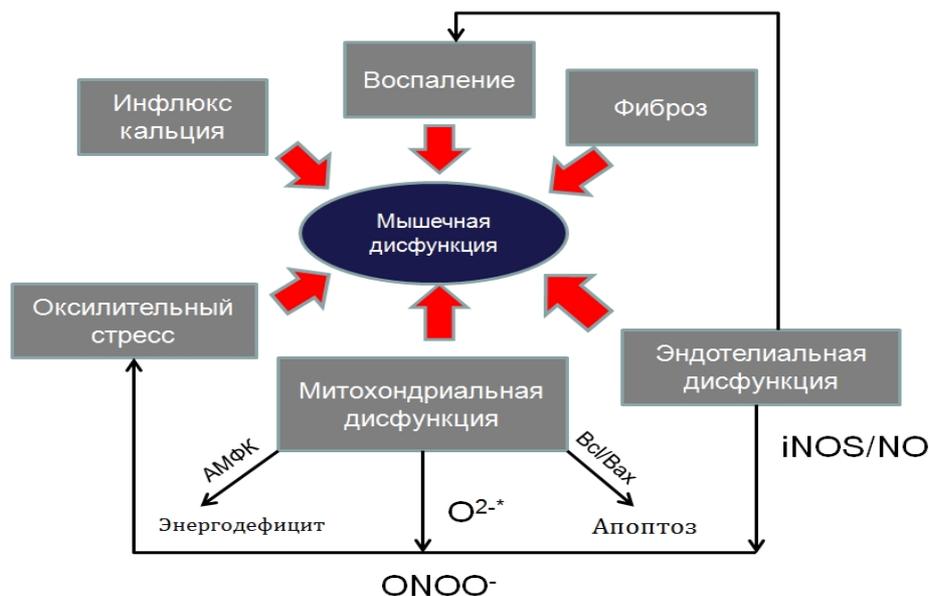


Рис. 1. Основные механизмы повреждения скелетной мускулатуры в условиях мышечной дисфункции

Примечание: АМФК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; Bcl/Bax – белки регуляторы апоптоза; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; NO – монооксид азота ONOO⁻ – пероксонитрит; O^{2-•} – супероксид-радикал

Известно, что для оптимального функционирования скелетных мышц необходимо их адекватное кровоснабжение. При этом ведущая роль в регуляции тонуса сосудов поперечно-полосатой мускулатуры отводится сосудистому эндотелию [46]. Эндотелий сосудов представляет собой монослой клеток мезенхимного происхождения, осуществляющий паракринную регуляцию функциональной активности кровеносных сосудов. Основной биомолекулой – эффектором эндотелиальной функции, является монооксид азота (NO). NO образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина в реакции, катализируемой ферментами семейства NOS (NO-синтазы). Сегодня установлена структура и функциональная активность трех изоферментов NOS: eNOS (эндотелиальная изоформа), iNOS (индуцибельная изоформа) и nNOS (нейрональная изоформа) [2]. Эндотелиальная NO-синтаза обеспечивает физиологические функции NO и эндотелия сосудов: вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную и антипролиферативную, секретирова монооксид азота в наномолярной концентрации. Нейрональная изоформа NOS представлена в основном в ЦНС и выполняет роль нейромедиатора, участвует в процессах нейрогенеза и нейропластичности. iNOS представляет собой «экстренный механизм» повышенного синтеза монооксида азота, обеспечивая его дополнительный выброс и кратковременное (≈ 10 мин) усиление эндотелиальной функции, также принимает участие в иммунном ответе, цитотоксичности лимфоцитов [69]. Согласно последним экспериментальным данным, повреждение эндотелия сосудов играет существенную роль в патогенезе МД, а возникающая при этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) требует своевременной коррекции [28]. ЭД определяется как деструкция эндотелия сосудов с утратой его структурной целостности и функциональной активности [3]. ЭД – универсальный патогенетический процесс, характеризующийся смещением равновесной функции эндотелия в сторону усиления вазоконстрикции, тромбогенеза, процессов воспаления и пролиферации, играющий существенную роль в развитии целого ряда патологий, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, ишемический инсульт, сахарный диабет [21]. Кроме того, повреждение эндотелия сосудов играет существенную роль в патогенезе МД. Описано, что деструкция эндотелия в микрососудах скелетных мышц может приводить к их быстрому истощению, снижению функционального резерва, утомлению, что, в свою очередь, ограничивает уровень физической активности человека [12]. ЭД ассоциируют с недостатком NO – ключевого метаболита, опосредующего все функции эндотелия. При этом дефицит NO может быть

абсолютным, то есть связанным с нарушением функции NOS [6], и относительным, опосредованным инактивацией NO в реакции со свободными радикалами [60]. Установлено, что абсолютный дефицит NO прямо коррелирует с недостаточной активностью эндотелиальной NO-синтазы, в то время как активность nNOS и iNOS существенной роли в снижении физиологической секреции NO не играет. При этом сниженная каталитическая способность eNOS может быть опосредована рядом патофизиологических механизмов [65]. Так, выявлено, что асимметричный диметиларгинин (ADMA) [62] и гомоцистеин [40] проявляют свойства эндогенных ингибиторов eNOS, а образующийся в митохондриях супероксид-радикал также оказывает негативное влияние на функцию эндотелиальной синтазы оксида азота [51]. Помимо вышеперечисленных механизмов, в регуляции активности eNOS принимает участие ряд ферментативных систем, например, протеинкиназа C, проявляющая по отношению к eNOS, как правило, *down*-регуляторные свойства [1].

Относительный дефицит NO связан со снижением биодоступности данного эндотелиального фактора и его ускоренной окислительной биодegradацией в реакциях окисления. В общем ряду реакций окисления наиболее распространенной реакцией с участием NO является взаимодействие избыточного количества монооксида азота, вырабатываемого индуцибельной NOS, и супероксид-радикала (митохондриального генеза), где в качестве продукта реакции образуется пероксонитрит (ONOO⁻) [16]. При этом важно, что в физиологических концентрациях NO не вступает в реакцию с супероксид-радикалом, а окислительной модификации подвергается только избыточное количество (мкмоль) NO (реакция, катализируемая iNOS). Образующийся в ходе данного взаимодействия высоко реакционно-способный и цитотоксичный пероксонитрит, а также его производные – протонированная форма (пероксонитритная кислота) и продукты распада (радикалы окиси азота), вторично повреждают эндотелиоциты, усиливая проявления эндотелиальной дисфункции [41]. Влияние пероксонитрита и его производных на эндотелий сосудов во многом опосредовано прямой окисляющей активностью ONOO⁻ (интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ)), а также его способностью ингибировать eNOS и усиливать функцию провоспалительных эндотелиальных факторов, таких как матриксные металлопротеиназы, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и молекулы клеточной адгезии [45].

Действие пероксонитрита не является специфичным и может затрагивать как эндотелиоциты, так и миоциты поперечно-полосатой мускулатуры [27]. В последнем случае ONOO⁻, помимо интенсификации ПОЛ в мышечной ткани, подавляет функцию ион-транспортных клеточных систем, что приводит к ионной перегрузке клеток, как правило, катионами кальция [64]. Повышенная проницаемость сарколеммы и усиление негативного инфлюкса кальция являются событиями, которые могут привести к прогрессированию патологического сдвига в условиях МД. Так, проведенные исследования показывают, что увеличение внутриклеточной концентрации кальция ведет к усиленному некрозу миофибрилл, интенсифицируя процессы аутофагии [19]. Кроме того, ионы кальция являются важными вторичными мессенджерами, которые активируют клеточные сигнальные пути [23]. Описано, что при увеличении внутриклеточной концентрации ионизированного кальция наблюдается усиление активности ERK-киназы (extracellular signal-regulated kinase) и нисходящих провоспалительных факторов транскрипции, таких как белок AP-1 и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), что, в свою очередь, усиливает процессы воспаления, лейкоцитарной инфильтрации мышечной ткани, усугубляя тем самым течение МД и вовлекая в патогенез повреждения мышечной ткани ряд иммунных реакций (цитотоксичность лимфоцитов), в результате которых отмечается вторичное повреждение миоцитов скелетной мускулатуры с утратой их активности [8]. Повышенный уровень кальция в цитоплазме клетки может негативно сказываться на мышечной активности путем модулирования активности кальцинейрин/NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) сигнального пути. Установлено, что в ответ на повышение внутриклеточного кальция NFAT в результате ядерной транслокации дефосфорилирует кальцинейрин, активируя путь сигнальной трансдукции, в конечном счете, приводящий к фиброзу и некрозу мышечной ткани [49]. Примечательно, что рост цитоплазматической концентрации кальция не только затрагивает киназные сигнальные пути, но и напрямую влияет на функцию митохондрий. Ионы кальция способствуют дезорганизации митохондриальной мембраны с формированием митохондриальной поры переходной проницаемости (МППП) [9]. Открытие МППП является ведущим неблагоприятным прогностическим событием, отражающим функцию митохондрий. При условии формирования МППП возникает прогрессирующая потеря электрического потенциала митохондриальной мембраны с последующим набуханием митохондрий, их разрушением и эфлюксом митохондриального матрикса в цитоплазму, инициируя тем самым митохондриальную дисфункцию [71].

Митохондриальная дисфункция проявляется в нарушении основных функций митохондрий: энергопродуцирующей, редокс-регулирующей и апоптотической [17]. Как указывалось выше, митохондрии являются основными внутриклеточными источниками активных форм кислорода (АФК). В физиологических условиях 0,2–2,0 % от кислорода в митохондриальной дыхательной цепи расходуется на производство АФК, основная доля которых представлена супероксид-анион радикалом и гидроксил радикалом [15]. С целью компенсации возрастающей концентрации АФК митохондрии в процессе эволюции выработали ряд энзиматических и неэнзиматических «защитных» факторов. Энзиматическая антиоксидантная защита митохондрий представлена марганец-зависимой супероксиддисмутазой (СОД 2), цинк-зависимой супероксиддисмутазой (СОД 1) и глутатионпероксидазой. Неэнзиматическая составляющая АФК-инактивирующей системы митохондрий в основном опосредована активностью цитохрома С [50]. В условиях адекватной работы антиокислительной системы митохондрий избыточное количество АФК своевременно инактивируется, что предотвращает их негативное влияние на органеллы и клетки. В сложившихся условиях АФК выполняют свою физиологическую функцию, участвуя в клеточной сигнализации, модуляции активности генов, ответственных за регуляцию обмена веществ и стрессоустойчивость [29]. Напротив, при избыточном накоплении АФК и/или дисфункции системы антиоксидантной защиты митохондрий АФК приобретают патологические свойства, индуцируя окислительный стресс. Дальнейшее прогрессирование окислительной модификации ультраструктур клетки связано с АФК-опосредованной активацией ПОЛ (характерная реакция для гидроксильного радикала), приводящей к накоплению цитотоксических липидных эндопероксидов, таких как малонилдальдегид (МДА). Последние могут образовывать ковалентные белковые аддукты и инактивировать ключевые ферменты митохондриальных биосинтетических реакций – аденозинтрифосфатсинтазу (АТФ-синтазу) (субкомплекс V), альдегиддегидрогеназу (ALDH2) и аконитазу, влияя тем самым на ход процессов синтеза макроэргов [11]. Возникающая сниженная активность АТФ-синтазы приводит к разобщению окисления и фосфорилирования, в результате снижается синтез АТФ. Недостаток АТФ негативно сказывается на активности скелетных мышц за счет не только уменьшения пула макроэргических субстратов, но и посттрансляционной модификации киназных путей [54]. Как известно, АТФ является одним из основных субстратов для реакций фосфорилирования белков, участвующих в процессах сигнальной трансдукции и регуляции большого числа ферментов [5]. К числу таких реакций можно отнести аденилатциклазный каскад превращений химических веществ с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [30]. Образующийся в данных условиях цАМФ, кроме общеизвестных функций вторичного мессенджера, участвует в регуляции активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [68]. АМФК является одним из основных «энергетических сенсоров» клетки и участвует в регуляции энергообмена как на клеточном, так и на организменном уровнях [43]. Активация АМФК представляет собой важный ретроградный сигнал, который модулирует ряд клеточных функций, таких как: митохондриальный биогенез, аутофагия, пролиферация клеток [48]. Также усиление функции АМФК вызывает интенсификацию катаболических реакций и подавляет ассимиляцию, в результате чего в тканях (в том числе и мышечной) отмечается увеличение пула макроэргических субстратов [35]. Повышение концентрации цАМФ, возникающее в результате разобщения окисления и фосфорилирования, способствует аллостерическому снижению активности АМФК, уменьшая внутриклеточную концентрацию энергосубстратов и ухудшая функциональные свойства скелетной мускулатуры [31]. Кроме того, важным звеном в патогенезе митохондриальной, а значит, и мышечной дисфункции, является дефект митохондриальной системы окисления жирных кислот. Подавление реакций β-окисления жирных кислот влечет за собой нарушение инсулин-зависимой клеточной сигнализации, что, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности мышечной ткани [53]. Инсулинорезистентность мышц связана с тем, что образующиеся интермедиаты β-окисления жирных кислот (Ас-КоА (ацетил-коэнзим А); диацилглицерол и церамид) активируют ряд серин/треонин киназ, в том числе и протеинкиназу С (ПКС), что вызывает фосфорилирование серина на сайте инсулин-связывающего рецепторного субстрата -1 (ИРС-1) [73]. Фосфорилирование ИРС-1 блокирует тирозинкиназу ИРС и инсулин-стимулированную фосфатидилинозитол-3-киназу, что приводит к снижению активности Akt (alpha serine/threonine protein kinase). *Down*-регуляция Akt вызывает сбой инсулин-опосредованной активации глюкозного транспортера GLUT4 (glucose transporter type 4), что уменьшает интенсивность транспорта глюкозы в скелетные мышцы и подавляет синтез гликогена, лишая, таким образом, поперечно-полосатую мускулатуру запаса субстратов окисления, замыкая «порочный круг» энергодефицита (рис. 2) [38].

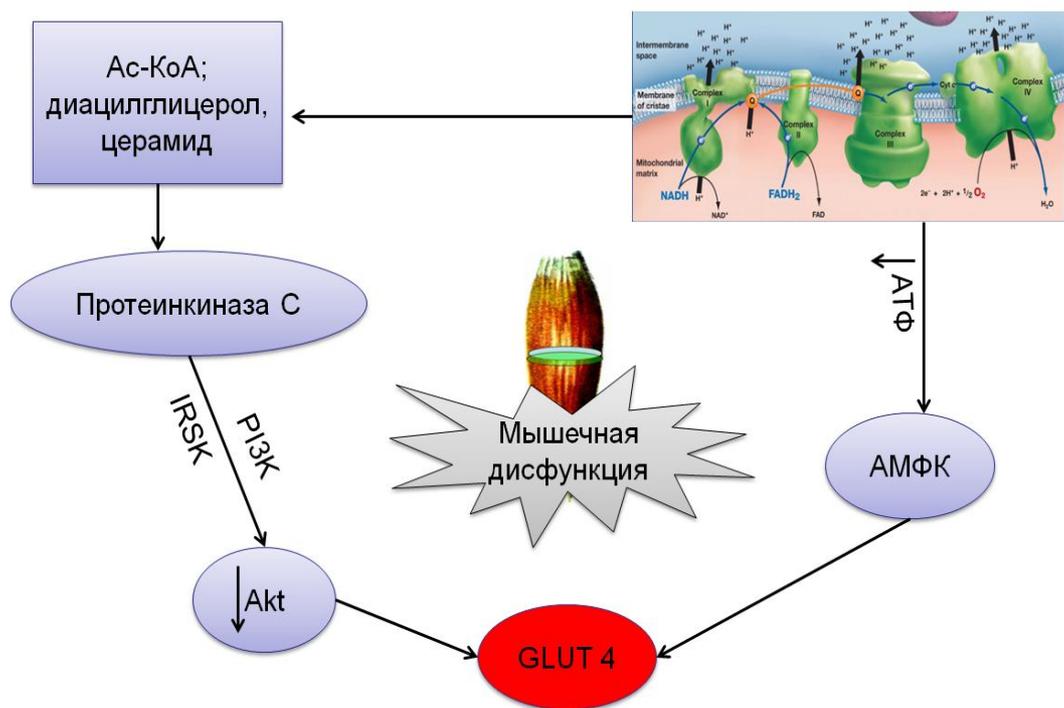


Рис. 2. Изменение метаболической функции митохондрий в условиях мышечной дисфункции

Примечание: АМФК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; Akt – alpha serine/threonine protein kinase; GLUT 4 glucose transporter type 4; PI3K – Phosphoinositide 3-kinase; IRSK – insulin-binding receptor substrate kinase; Ac-CoA – ацетил-коэнзим А; АТФ – аденозинтрифосфат

Разобщение функции митохондриальной дыхательной цепи и перераспределение потока кислорода на продукцию АФК ведет к раннему «включению» механизмов гликолиза, что в сочетании с АМФК-опосредованным энергодифицитом ведет к повышению концентрации молочной кислоты в мышечной ткани и лактат-ацидозу [42]. Смещение рН цитозоля миоцита в кислую сторону вызывает дисфункцию катион-транспортных систем (ионы Na^+ и K^+), возникающий ионный дисбаланс усугубляет течение митохондриальной дисфункции посредством большего снижения мембранного потенциала митохондрий [37]. В сложившихся условиях нарушение целостности внутренней мембраны митохондрий приводит к релингу цитохрома С, что запускает каскад апоптотических реакций [75].

Митохондриальный апоптотический путь классифицируется как каспаза-зависимый и каспаза-независимый. В каспаза-зависимом пути ведущая роль апоптогенного фактора отводится цитохрому С. Выход цитохрома С в цитозоль и последующее формирование апоптосомы непосредственно активируют каспазный механизм. Имеются данные о том, что в высвобождении цитохрома С (Cyt C) значимую роль играет ремоделирование крист [25]. Выделение митохондриальных апоптогенных факторов носит ступенчатый процесс. На первом этапе происходит высвобождение значительной части белков Cyt C, Smac/DIABLO (Serine protease, mitochondrial second mitochondria-derived) и HtrA₂ (mitochondrial serine peptidase HTRA2 gene associated activator of caspases). Далее происходит потеря мембранного потенциала (Ψ_t), которая способствует выходу в цитозоль оставшегося пула Cyt C, Smac/DIABLO и HtrA₂, которые активируют каспазы [61, 66].

Иницирующей каспазой в митохондриальном апоптотическом пути является каспаза 9. В клетке каспаза 9 находится в неактивном мономерном состоянии. Как указано выше, активирующим фактором для каспаз является выход в цитозоль цитохрома С. Связывание цитохрома С с WD-сегментом белка, активирующего апоптотические протеазы (APAF₁), непосредственно связанного с каспазой 9, приводит к конформационному изменению, реализуемому на уровне нуклеотид-связывающего домена (НАСНТ) каспазы 9. Видоизмененный НАСНТ индуцирует активацию APAF₁ с образованием мономерного комплекса. Семь таких мономеров образуют олигомерный комплекс с ядром – белками семейства CARD (Caspase recruitment domains), активирующих каспазу 9. Структура, содержащая цитохром С, APAF1 и каспазу 9, была названа апоптосома [44].

Каспаза 9 служит важным механизмом регуляции апоптотического пути и может быть значительно подвержена посттрансляционным модификациям. Каспаза 9 имеет несколько отдельных локусов для фосфорилирования, воздействие на которые приводит к ее инактивации. Из них сайт Thr125 опосредует полимодальную сигнальную функцию и может активироваться различными киназами [7].

Thr125 располагается между CARD-белком и большой субъединицей каспазы 9, его активация уменьшает протеазную способность каспазы. Первым «лигандом» Thr125 был сайт фосфорилирования ERK-киназы, однако было установлено, что циклин-зависимая киназа (cdk_1), DYRK1A (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A), MAPK (mitogen-activated protein kinase) и p38a также фосфорилируют данный локус и уменьшают активность каспазы 9 [56]. Предполагается, что данный механизм способствует снижению апоптотического сигнала, а это предотвращает полную активацию каспазы в случае митохондриального релизинга цитохрома С. В некоторых случаях киназы также могут выступать «преингибиторами» каспазы 9, подавляя выход митохондриального цитохрома С, предполагая тем самым, что фосфорилирование каспазы 9 обеспечит дополнительный уровень антиапоптотической защиты при непреднамеренном излиянии цитохрома С. Дефосфорилирование Thr125 вызывает протеин фосфатаза-1 α (PP1a), инициируя проапоптотическое событие [20].

Следующим этапом каспаза-зависимого пути клеточной гибели является активация каспазы 3: про-каспаза-3 в виде двух мономеров образует каталитически активный фермент-димер (каспазу 3), способный к аутокатализу, что интенсифицирует реакции апоптоза. Активированная каспаза 3 в ядре клетки «распознает» специфические короткоцепочечные пептиды DXXD, что ведет к расщеплению ДНК и пептидов в соответствующих клетках [70]. Однако в реакциях внутреннего (зависимого от митохондрий) пути апоптоза принимают участие не только каспазы 9 и 3. В каскаде митохондриального апоптоза участвуют инициирующие каспазы: 1, 4, 5, 11 и 12, а также эффекторные каспазы: 2, 6, 8, 9 и 10, но их роль в пути сигнализации клеточной смерти не столь существенна по сравнению с каспазами 3 и 9 [39].

Ведущую роль в каспаза-независимом пути играет митохондриальный релизинг апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ/АИФ). АИФ, высвобождаемый из митохондрий, после транслокации в ядро вызывает конденсацию хроматина без участия каспаз (рис. 3) [36]. Эффекторной системой для АИФ служит эндонуклеаза G, которая непосредственно инициирует дефрагментацию ДНК (рис. 3) [57].

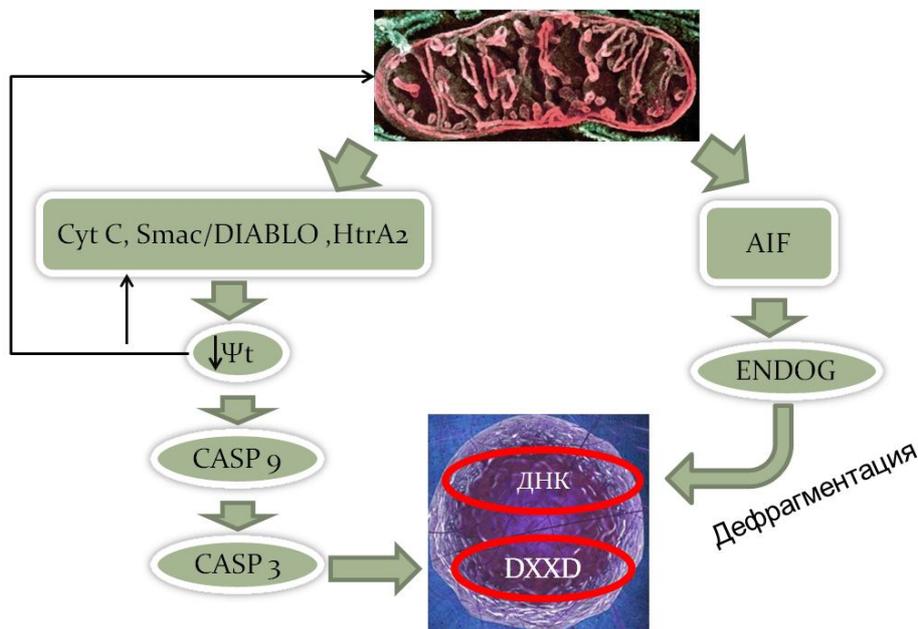


Рис. 3. Основные митохондриальные пути апоптоза

Примечание: CytC – cytochrome C; Ψ_t – митохондриальный мембранный потенциал; Smac/DIABLO – Serine protease, mitochondrial second mitochondria-derived; HtrA2 – mitochondrial serine peptidase HTRA2 gene associated activator of caspases; CASP 9 – каспаза 9; CASP 3 – каспаза 3; AIF – апоптоз-индуцирующий фактор; ENDOG – эндонуклеаза G, ДНК – дезоксирибонуклеовая кислота; DXXD – белки-субстраты каспазы 3

Как видно из рисунка 3, каспаза-независимый путь апоптоза имеет значительно меньшее количество этапов активации и представляет собой непродолжительный процесс – так называемая «экстренная гибель», в этой связи данный механизм может являться перспективной фармакотерапевтической мишенью антиапоптотического воздействия [10].

Таким образом, основываясь на вышеизложенных данных, можно предположить, что патогенез мышечной дисфункции носит комплексный характер и представляет собой замкнутый круг патофизиологических процессов, которые на ультраструктурном уровне объединяются дисфункцией митохондрий, сопряженной с окислительным стрессом, энергодифицитом и интенсификацией апоптоза, а на клеточном уровне проявляется в виде эндотелиальной дисфункции и прямой деструкции миоцитов скелетной мускулатуры. В качестве возможной стратегии терапии данного состояния целесообразно воздействовать на новую фармакотерапевтическую мишень – митохондрии, митохондриальный таргетинг.

Список литературы

1. Воронков, А. В. Взаимосвязь развития эндотелиальной дисфункции и активности протеинкиназы С при ишемическом повреждении головного мозга / А. В. Воронков, А. В. Мамлеев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 134–142.
2. Воронков, А. В. Изучение дозозависимого эндотелиотропного влияния соединения АТАСЛ в условиях ишемического повреждения головного мозга у крыс в эксперименте / А. В. Воронков, Э. Т. Оганесян, Д. И. Поздняков, В. Т. Абаев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1, (61). – С. 54–58.
3. Воронков, А. В. Эндотелиопротекторные свойства флоридзина, 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и соединения VMA-10-18 при экспериментально вызванной ишемии головного мозга / А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, А. В. Мамлеев // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 58–64.
4. Achiron, A. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy / A. Achiron, Y. Barak, N. Magal // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 26. – P. 292–295.
5. Acin-Perez, R. Protein phosphorylation and prevention of cytochrome oxidase inhibition by ATP: coupled mechanisms of energy metabolism regulation / R. Acin-Perez, D. L. Gatti, Y. Bai, G. Manfredi // Cell metabolism // 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 712–719. doi:10.1016/j.cmet.2011.03.024.
6. Ali, M. I. Heterozygous eNOS deficiency is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction in diet-induced obesity / M. I. Ali, X. Chen, S. P. Didion // Physiol Rep. – 2015. – Vol. 3, № 12, P. e12630. doi: 10.14814/phy2.12630.
7. Allan, L. A. Apoptosis and autophagy: Regulation of caspase-9 by phosphorylation / L. A. Allan, P. R. Clarke // FEBS J. – 2009. – Vol. 276, № 21. – P. 6063–6073. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07330.x
8. Altamirano, F. Increased resting intracellular calcium modulates NF-κB-dependent inducible nitric-oxide synthase gene expression in dystrophic mdx skeletal myotubes / F. Altamirano, J. R. Lopez, C. Henriquez, T. Molinski, P. D. Allen, E. Jaimovich // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, № 85. – P. 20876–20887.
9. Andersson, D. C. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging / D. C. Andersson, M. J. Betzenhauser, S. Reiken, A. C. Meli, A. Umanskaya, W. Xie, T. Shiomi, R. Zalk, A. Lacampagne, A. R. Marks // Cell Metab. – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 196–207.
10. Apostolov, E. O. Endonuclease G mediates endothelial cell death induced by carbamylated LDL / E. O. Apostolov, D. Ray, W. M. Alobuia, M. V. Mikhailova, X. Wang, A. G. Basnakian, S. V. Shah // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 300, № 6. – P. 1997–2004. doi:10.1152/ajpheart.01311.2010.
11. Auger, C. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders / C. Auger, A. Alhasawi, M. Contavadoo, V. D. Appanna // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2015. – Vol. 3. – P. 40. doi:10.3389/fcell.2015.00040.
12. Belcik, J. T. Augmentation Of Muscle Blood Flow By Ultrasound Cavitation Is Mediated By Atp And Purinergic Signaling / J. T. Belcik, B. P. Davidson, A. Xie, M. D. Wu, M. Yadava, Y. Qi, S. Liang, C. R. Chon, A. Y. Ammi, J. Field, L. Harmann, W. M. Chilian, J. Linden, J. R. Lindner // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 13. – P. 1240–1252. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024826.
13. Bhakta, D. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1 / D. Bhakta, M. R. Groh, C. Shen, R. M. Pascuzzi, W. J. Groh // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 160, № 6. – P. 1137–1141.
14. Bhatnagar, S. Therapeutic targeting of signaling pathways in muscular dystrophy / S. Bhatnagar, A. Kumar // J. Mol. Med. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 155–166.
15. Calvani, R. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy / R. Calvani, A. M. Joseph, P. J. Adhietty, A. Miccheli, M. Bossola, C. Leeuwenburgh, R. Bernabei, E. Marzetti // Biological chemistry. – 2013. – Vol. 394, № 3. – P. 393–414. doi:10.1515/hsz-2012-0247.

16. Carballal, S. Kinetic and mechanistic considerations to assess the biological fate of peroxynitrite / S. Carballal, S. Bartesaghi, R. Radi // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1840, № 2. – P. 10. doi:10.1016/j.bbagen.2013.07.005.
17. Cheng, G. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies / G. Cheng, R. Kong, L. Zhang, J. Zhang // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 167, № 4. – P. 699–719. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x.
18. Ciafaloni, E. The Hypocretin Neurotransmission System in Myotonic Dystrophy Type 1 / E. Ciafaloni, E. Mignot, V. Sansone, J. E. Hilbert, L. Lin, X. Lin, L. C. Liu, W. R. Pigeon, M. L. Perlis, C. A. Thornton // *Neurology*. – 2007. – Vol. 70, № 3. – P. 226–230.
19. Culligan, K. G. Abnormal calcium handling in muscular dystrophy / K. G. Culligan, K. Ohlendieck // *Basic Appl. Myol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 147–157.
20. Dessauge, F. Identification of PP1 α as a caspase-9 regulator in IL-2 deprivation-induced apoptosis / F. Dessauge, X. Cayla, J. P. Albar, A. Fleischer, A. Ghadiri, M. Duhamel, A. Rebollo // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 4. – P. 2441–2451.
21. Ennen, J. P. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy / J. P. Ennen, M. Verma, A. Asakura // *Skeletal Muscle*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 3–9. doi:10.1186/2044-5040-3-9.
22. Gadalla, S. M. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis / S. M. Gadalla, R. M. Pfeiffer, S. Y. Kristinsson, M. Björkholm, J. E. Hilbert, R. T. Moxley 3rd, O. Landgren, M. H. Greene // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79851.
23. Gailly, P. New aspects of calcium signaling in skeletal muscle cells: implications in Duchenne muscular dystrophy / P. Gailly // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2002. – Vol. 1600, № 1–2. – P. 38–44.
24. Gawlik, K. At the crossroads of clinical and preclinical research for muscular dystrophy – are we closer to effective treatment for patients? / K. Gawlik // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1490.
25. Gottlieb, E. OPA1 and PARL keep a lid on apoptosis / E. Gottlieb // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 27–29.
26. Groh, W. J. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1 / W. J. Groh, M. R. Groh, C. Saha, J. C. Kincaid, Z. Simmons, E. Ciafaloni, R. Pourmand, R. F. Otten, D. Bhakta, G. V. Nair, M. M. Marashdeh, D. P. Zipes, R. M. Pascuzzi // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 25. – P. 2688–2697.
27. Guidarelli A. Intramitochondrial Ascorbic Acid Enhances the Formation of Mitochondrial Superoxide Induced by Peroxynitrite via a Ca²⁺-Independent Mechanism / A. Guidarelli, L. Cerioni, M. Fiorani, O. Cantoni // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1686. doi:10.3390/ijms18081686.
28. Haas, T. L. Exercise Training and Peripheral Arterial Disease / T. L. Haas, P. G. Lloyd, H. T. Yang, R. L. Terjung // *Comprehensive Physiology*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 2933–3017. doi:10.1002/cphy.c110065.
29. Handy, D. E. Redox regulation of mitochondrial function / D. E. Handy, J. Loscalzo // *Antioxid. Redox Signal.* – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 323–367.
30. Hanoune, J. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms / J. Hanoune, N. Defer // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 145–174.
31. Hardie, D. G. AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? / D. G. Hardie, D. Carling, S. J. Gamblin // *Trends Biochem. Sci.* – 2011. – Vol. 36. – P. 470–477.
32. Heatwole, C. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1) / C. Heatwole, R. Bode, N. Johnson, C. Quinn, W. Martens, M. P. McDermott, N. Rothrock, C. Thornton, B. Vickrey, D. Victorson, R. T. Moxley 3rd. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 348–357.
33. Heatwole, C. R. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1 / C. R. Heatwole, J. Miller, B. Martens, R. T. Moxley 3rd. // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 8. – P. 1149–1153.
34. Hsiao, K. M. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan / K. M. Hsiao, S. S. Chen, S. Y. Li, S. Y. Chiang, H. M. Lin, H. Pan, C. C. Huang, H. C. Kuo, S. B. Jou, C. C. Su, L. S. Ro, C. S. Liu, M. C. Lo, C. M. Chen, C. C. Lin // *Neuroepidemiology*. – 2003. – Vol. 22, № 5. – P. 283–289.
35. Jäger, S. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α / S. Jäger, C. Handschin, J. St-Pierre, B. M. Spiegelman // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104, № 29. – P. 12017–12022. doi:10.1073/pnas.0705070104.
36. Joza, N. AIF: not just an apoptosis-inducing factor / N. Joza, J. A. Pospisilik, E. Hangen, T. Hanada, N. Modjtahedi, J. M. Penninger, G. Kroemer // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1171. – P. 2–11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04681.x.
37. Juel, C. Lactate transport in skeletal muscle — role and regulation of the monocarboxylate transporter / C. Juel, A. P. Halestrap // *The Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 517, № 3. – P. 633–642. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0633s.x.
38. Koh, E. H. Intracellular fatty acid metabolism in skeletal muscle and insulin resistance / E. H. Koh, W. J. Lee, M. S. Kim, J. Y. Park, I. K. Lee, K. U. Lee // *Current Diabetes Reviews*. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 331–336.
39. Lamkanfi, M. Mechanisms and functions of inflammasomes / M. Lamkanfi, V. M. Dixit // *Cell*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 1013–1022.

40. Laskowska, M. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies / M. Laskowska, K. Laskowska, M. Terbosh, J. Oleszczuk // *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2013. – Vol. 19. – P. 430–437. doi:10.12659/MSM.883932.
41. Lee, D. Y. Nox4 NADPH Oxidase Mediates Peroxynitrite-dependent Uncoupling of Endothelial Nitric-oxide Synthase and Fibronectin Expression in Response to Angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species / D. Y. Lee, F. Wauquier, A. A. Eid, L. J. Roman, G. Ghosh-Choudhury, K. Khazim, K. Block, Y. Gorin // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, № 40. – P. 28668–28686. doi:10.1074/jbc.M113.470971.
42. Marcinek, D. J. Lactic acidosis in vivo: testing the link between lactate generation and H⁺ accumulation in ischemic mouse muscle / D. J. Marcinek, M. J. Kushmerick, K. E. Conley // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108, № 6. – P. 1479–1486. doi:10.1152/jappphysiol.01189.2009.
43. McGee, S. L. AMPK-mediated regulation of transcription in skeletal muscle / S. L. McGee, M. Hargreaves // *Clin. Sci (Lond)*. – 2010. – Vol. 118, № 8. – P. 507–518.
44. McIlwain, D. R. Caspase Functions in Cell Death and Disease. / D. R. McIlwain, T. Berger, T. W. Mak // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. a008656. doi:10.1101/cshperspect.a008656.
45. Mittal, M. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury / M. Mittal, M. R. Siddiqui, K. Tran, S. P. Reddy, A. B. Malik // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1126–1167. doi:10.1089/ars.2012.5149.
46. Muller-Delp, J. M. Heterogeneous ageing of skeletal muscle microvascular function / J. M. Muller-Delp // *J. Physiol*. – 2016. – Vol. 594, № 8. – P. 2285–2295. doi: 10.1113/JP271005.
47. Norwood, F. L. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population / F. L. Norwood, C. Harling, P. F. Chinnery, M. Eagle, K. Bushby, V. Straub // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, № 11. – P. 3175–3186.
48. Owusu-Ansah, E. Distinct mitochondrial retrograde signals control the G1-S cell cycle checkpoint / E. Owusu-Ansah, A. Yavari, S. Mandal, U. Banerjee // *Nat. Genet*. – 2008. – Vol. 40. – P. 356–361.
49. Parsons, S. A. Genetic disruption of calcineurin improves skeletal muscle pathology and cardiac disease in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy / S. A. Parsons, D. P. Millay, M. A. Sargent, F. J. Naya, E. M. McNally, H. L. Sweeney, J. D. Molckentin // *J. Biol. Chem*. – 2007. – Vol. 282, № 13. – P. 10068–10078.
50. Pasdois, P. The role of oxidized cytochrome c in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia / P. Pasdois, J. E. Parker, E. J. Griffiths, A. P. Halestrap // *Biochem. J*. – 2011. – Vol. 436, № 2. – P. 493–505.
51. Peng, H. The Characteristics and Regulatory Mechanisms of Superoxide Generation from eNOS Reductase Domain / H. Peng, Y. Zhuang, Y. Chen, AN. Rizzo, W. Chen // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0140365. doi:10.1371/journal.pone.0140365.
52. Peric, S. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1 / S. Peric, T. Nisic, M. Milicev, I. Basta, I. Marjanovic, M. Peric, D. Lavrnjic, V. Rakocevic Stojanovic // *Acta Myol*. – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 106–109.
53. Petersen, K. F. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes / K. F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy, R. Garcia, G. I. Shulman // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 7. – P. 664–671.
54. Picard, M. Mitochondrial morphology transitions and functions: implications for retrograde signaling? / M. Picard, O. S. Shirihai, B. J. Gentil, Y. Burelle // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – Vol. 304, № 6. – P. 393–R406. doi:10.1152/ajpregu.00584.2012.
55. Romitti, P. A. Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States. / P. A. Romitti, Y. Zhu, S. Puzhankara, K. A. James, S. K. Nabukera, G. K. Zamba, E. Ciafaloni, C. Cunniff, C. M. Druschel, K. D. Mathews, D. J. Matthews, F. J. Meaney, J. G. Andrews, K. M. Conway, D. J. Fox, N. Street, M. M. Adams, J. Bolen // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 3. – P. 513–521. doi: 10.1542/peds.2014-2044.
56. Seifert, A. p38 α - and DYRK1A-dependent phosphorylation of caspase-9 at an inhibitory site in response to hyperosmotic stress / A. Seifert, P. R. Clarke // *Cell Signal*. – 2009. – Vol. 21, № 11. – P. 1626–1633. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.06.009.
57. Sevrioukova, I. F. Apoptosis-Inducing Factor: Structure, Function, and Redox Regulation / I. F. Sevrioukova // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 14, № 12. – P. 2545–2579. doi:10.1089/ars.2010.3445.
58. Shin, J. Wasting Mechanisms in Muscular Dystrophy / J. Shin, M. M. Tajrishi, Y. Ogura, A. Kumar // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 2266–2279. doi:10.1016/j.biocel.2013.05.001.
59. Siciliano G. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: reappraisal after genetic diagnosis / G. Siciliano, M. Manca, M. Gennarelli, C. Angelini, A. Rocchi, A. Iudice, M. Miorin, M. Mostacciuolo // *Clin. Genet*. – 2001. – Vol. 59, № 5. – P. 344–349.
60. Stadler, K. Peroxynitrite-Driven Mechanisms in Diabetes and Insulin Resistance – the Latest Advances / K. Stadler // *Current medicinal chemistry*. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 280–290.

61. Sun, M. G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis / M. G. Sun, J. Williams, C. Munoz-Pinedo, G. A. Perkins, J. M. Brown, M. H. Ellisman, D. R. Green, T. G. Frey // *Nat. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1057–1065.
62. Sun, X. Asymmetric Dimethylarginine Stimulates Akt1 Phosphorylation via Heat Shock Protein 70-Facilitated Carboxyl-Terminal Modulator Protein Degradation in Pulmonary Arterial Endothelial Cells / X. Sun, M. Kellner, A. A. Desai, T. Wang, Q. Lu, A. Kangath, N. Qu, C. Klinger, S. Fratz, J. X. Yuan, J. R. Jacobson, J. Garcia, R. Rafikov, J. R. Fineman, S. M. Black // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2016. – Vol. 55, № 2. – P. 275–287. doi:10.1165/rcmb.2015-0185OC.
63. Suominen, T. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland / T. Suominen, L. L. Bachinski, S. Auvinen // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, № 7. – P. 776–782.
64. Szabó, C. Pathophysiological roles of peroxynitrite in circulatory shock / C. Szabó, K. Módos // *Shock (Augusta, Ga).* – 2010. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 4–14. doi:10.1097/SHK.0b013e3181e7e9ba.
65. Tan X. L. Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment / X. L. Tan, Y. Q. Xue, T. Ma, X. Wang, J. J. Li, L. Lan, K. U. Malik, M. P. McDonald, A. M. Dopico, F. F. Liao // *Molecular Neurodegeneration.* – 2015. – Vol. 10. – P. 24. doi:10.1186/s13024-015-0020-0.
66. Thornton, C. A. Myotonic Dystrophy / C. A. Thornton // *Neurologic clinics.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 705–719. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.011.
67. Van der Worp, M. P. Injuries in Runners; a systematic review on risk factors and sex differences / M. P. Van der Worp, D. S. ten Haaf, R. van Cingel, A. de Wijer, M. W. Nijhuis-van der Sanden, J. B. Staal // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0114937. doi:10.1371/journal.pone.0114937.
68. Viscomi, C. In Vivo Correction of COX Deficiency by Activation of the AMPK/PGC-1 α Axis / C. Viscomi, E. Bottani, G. Civiletto // *Cell Metabolism.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 80–90. doi:10.1016/j.cmet.2011.04.011.
69. Voronkov, A. V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A. V. Voronkov, D. I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 1–10.
70. Wall, D. M. Bacterial secreted effectors and caspase-3 interactions / D. M. Wall, B. A. McCormick // *Cellular Microbiology.* – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 1746–1756. doi:10.1111/cmi.12368.
71. Wang X. Transient systemic mtDNA damage leads to muscle wasting by reducing the satellite cell pool / X. Wang, A. M. Pickrell, S. G. Rossi, M. Pinto, L. M. Dillon, A. Hida, R. L. Rotundo, C. T. Moraes // *Hum. Mol. Genet.* – 2013. – Vol. 22, № 19. – P. 3976–3986.
72. Win, A. K. Increased cancer risks in myotonic dystrophy / A. K. Win, P. G. Perattur, J. S. Pulido, C. M. Pulido, N. M. Lindor // *Mayo Clin. Proc.* – 2012. – Vol. 87, № 2. – P. 130–135.
73. Won, J. C. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α overexpression prevents endothelial apoptosis by increasing ATP/ADP translocase activity / J. C. Won, J. Y. Park, Y. M. Kim, E. H. Koh, S. Seol, B. H. Jeon, J. Han, J. R. Kim, T. S. Park, C. S. Choi, W. J. Lee, M. S. Kim, I. K. Lee, J. H. Youn, K. U. Lee // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 290–297.
74. Yu, H. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study / H. Yu, L. Laberge, I. Jaussent, S. Bayard, S. Scholtz, M. Raoul, M. Pages, Y. Dauvilliers // *Sleep.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 165–170.
75. Zielonka, J. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications / J. Zielonka, A. Sikora, M. Hardy // *Chemical reviews.* – 2017. – Vol. 117, № 15. – P. 10043–10120. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00042.

References

1. Voronkov A. V., Mamleev A. V. Vzaimosvyaz' razvitiya endotelial'noy disfunktsii i aktivnosti proteinkinazy C pri ishemicheskom povrezhdenii golovnogo mozga [Endothelial dysfunction and Protein kinase C activity development interrelation at ischemic injury of a brain]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*, 2016, vol. 60, no. 4, pp. 134–142.
2. Voronkov A. V., Oganessian E. T., Pozdnyakov D. I., Abaev V. T. Izucheniye dozozavisimogo endoteliotropnogo vliyaniya soedineniya ATACL v usloviyakh ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogo mozga u kryss v eksperimente [Experimental study of dose-dependent endotheliotropic effect of ATACL in ischemic brain damage in rats]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2017, no. 1, (61), pp. 54–58.
3. Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Mamleev A. V. Endoteliotroptornyye svoystva floridzina, 4-gidroksi-3,5-di-tretbutil korichnoy kisloty i soedineniya VMA-10-18 pri eksperimental'no vyzvannoy ishemii golovnogo mozga [Endothelial protective properties of phloridzin, 4-hydroxy-3,5-di-tretbutyl cinnamic acid and compounds of VMA-10-18, at experimentally induced cerebral ischemia]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. 58–64.
4. Achiron A., Barak Y., Magal N. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *J Clin. Gastroenterol.*, 1998, vol. 26, pp. 292–295.

5. Acin-Perez R., Gatti D. L., Bai Y., Manfredi G. Protein phosphorylation and prevention of cytochrome oxidase inhibition by ATP: coupled mechanisms of energy metabolism regulation. *Cell metabolism.*, 2011, vol. 13, no. 6, pp. 712–719. doi:10.1016/j.cmet.2011.03.024.
6. Ali M. I., Chen X., Didion S. P. Heterozygous eNOS deficiency is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Physiol Rep.*, 2015, vol. 3, no. 12, pp. e12630. doi: 10.14814/phy2.12630.
7. Allan L. A., Clarke P. R. Apoptosis and autophagy: Regulation of caspase-9 by phosphorylation. *FEBS J.*, 2009, vol. 276, no. 21, pp. 6063–6073. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07330.x.
8. Altamirano F., Lopez J. R., Henriquez C., Molinski T., Allen P. D., Jaimovich E. Increased resting intracellular calcium modulates NF- κ B-dependent inducible nitric-oxide synthase gene expression in dystrophic mdx skeletal myotubes. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 85, pp. 20876–20887.
9. Andersson D. C., Betzenhauser M. J., Reiken S., Meli A. C., Umanskaya A., Xie W., Shiomi T., Zalk R., Lacampagne A., Marks A. R. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab.*, 2011, vol. 14, no. 2, pp. 196–207.
10. Apostolov E. O., Ray D., Alobuia W. M., Mikhailova M. V., Wang X., Basnakian A. G., Shah S. V. Endonuclease G mediates endothelial cell death induced by carbamylated LDL. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2011, vol. 300, no. 6, pp. 1997–2004. doi:10.1152/ajpheart.01311.2010.
11. Auger C., Alhasawi A., Contavadoo M., Appanna V. D. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2015, vol. 3, pp. 40. doi:10.3389/fcell.2015.00040.
12. Belcik J. T., Davidson B. P., Xie A., Wu M. D., Yadava M., Qi Y., Liang S., Chon C. R., Ammi A. Y., Field J., Harmann L., Chilian W. M., Linden J., Lindner J. R. Augmentation Of Muscle Blood Flow By Ultrasound Cavitation Is Mediated By Atp And Purinergic Signaling. *Circulation.*, 2017, vol. 135, no. 13, pp. 1240–1252. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024826.
13. Bhakta D., Groh M. R., Shen C., Pascuzzi R. M., Groh W. J. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am. Heart J.*, 2010, vol. 160, no. 6, pp. 1137–1141.
14. Bhatnagar S., Kumar A. Therapeutic targeting of signaling pathways in muscular dystrophy. *J. Mol. Med.*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 155–166.
15. Calvani R., Joseph A. M., Adhietty P. J., Miccheli A., Bossola M., Leeuwenburgh C., Bernabei R., Marzetti E. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biological chemistry*, 2013, vol. 394, no. 3, pp. 393–414. doi:10.1515/hsz-2012-0247.
16. Carballal S., Bartesaghi S., Radi R. Kinetic and mechanistic considerations to assess the biological fate of peroxynitrite. *Biochimica et biophysica acta.*, 2014, vol. 1840, no. 2, pp. 10–16. doi:10.1016/j.bbagen.2013.07.005.
17. Cheng G., Kong R., Zhang L., Zhang J. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *British Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 167, no. 4, pp. 699–719. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x.
18. Ciafaloni E., Mignot E., Sansone V., Hilbert J. E., Lin L., Lin X., Liu L. C., Pigeon W. R., Perlis M. L., Thornton C. A. The Hypocretin Neurotransmission System in Myotonic Dystrophy Type 1. *Neurology.*, 2007, vol. 70, no. 3, pp. 226–230.
19. Culligan, K. G., Ohlendieck K. Abnormal calcium handling in muscular dystrophy. *Basic Appl. Myol.*, 2002, vol. 12, pp. 147–157.
20. Dessauge F., Cayla X., Albar J. P., Fleischer A., Ghadiri A., Duhamel M., Rebollo A. Identification of PP1 α as a caspase-9 regulator in IL-2 deprivation-induced apoptosis. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, pp. 2441–2451.
21. Ennen J. P., Verma M., Asakura A. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Skeletal Muscle.*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 9. doi:10.1186/2044-5040-3-9.
22. Gadalla S. M., Pfeiffer R. M., Kristinsson S. Y., Björkholm M., Hilbert J. E., Moxley R. T. 3rd, Landgren O., Greene M. H. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PLoS One.*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e79851.
23. Gailly P. New aspects of calcium signaling in skeletal muscle cells: implications in Duchenne muscular dystrophy. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2002, vol. 1600, no. 1–2, pp. 38–44.
24. Gawlik K I. At the Crossroads of Clinical and Preclinical Research for Muscular Dystrophy – Are We Closer to Effective Treatment for Patients? *International Journal of Molecular Sciences.*, 2018, vol. 19, no. 5, pp. 1490. doi:10.3390/ijms19051490
25. Gottlieb E. OPA1 and PARL keep a lid on apoptosis. *Cell*, 2006, vol. 126, no. 1, pp. 27–29.
26. Groh W. J., Groh M. R., Saha C., Kincaid J. C., Simmons Z., Ciafaloni E., Pourmand R., Otten R. F., Bhakta D., Nair G. V., Marashdeh M. M., Zipes D. P., Pascuzzi R. M. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, no. 25, pp. 2688–2697.
27. Guidarelli A., Cerioni L., Fiorani M., Cantoni O. Intramitochondrial Ascorbic Acid Enhances the Formation of Mitochondrial Superoxide Induced by Peroxynitrite via a Ca²⁺-Independent Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences.*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 1686. doi:10.3390/ijms18081686.

28. Haas T. L., Lloyd P. G., Yang H. T., Terjung R. L. Exercise Training and Peripheral Arterial Disease. *Comprehensive Physiology*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 2933–3017. doi:10.1002/cphy.c110065.
29. Handy D. E., Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012, vol. 16, no. 11, pp.1323–1367.
30. Hanoune J., Defer N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001, vol. 41, pp. 145–174.
31. Hardie D. G., Carling D., Gamblin S. J. AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? *Trends Biochem Sci.*, 2011, vol. 36, pp. 470–477.
32. Heatwole C., Bode R., Johnson N., Quinn C., Martens W., McDermott M. P., Rothrock N., Thornton C., Vickrey B., Victorson D., Moxley 3rd. R. T. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*, 2012, vol. 79, no. 4, pp. 348–357.
33. Heatwole C. R., Miller J., Martens B., Moxley R. T. 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch. Neurol.*, 2006, vol. 63, no. 8, pp. 1149–1153.
34. Hsiao K. M., Chen S. S., Li S. Y., Chiang S. Y., Lin H. M., Pan H., Huang C. C., Kuo H. C., Jou S. B., Su C. C., Ro L. S., Liu C. S., Lo M. C., Chen C. M., Lin C. C. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan. *Neuroepidemiology*, 2003, vol. 22, no. 5, pp. 283–289.
35. Jäger S., Handschin C., St-Pierre J., Spiegelman B. M. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 2007, vol. 104, no. 29, pp. 12017–12022. doi:10.1073/pnas.0705070104.
36. Joza N., Pospisilik J. A., Hangen E., Hanada T., Modjtahedi N., Penninger J. M., Kroemer G. AIF: not just an apoptosis-inducing factor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, vol. 1171, pp. 2–11. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04681.x.
37. Juel C., Halestrap A. P. Lactate transport in skeletal muscle – role and regulation of the monocarboxylate transporter. *The Journal of Physiology*, 1999, vol. 517, no. 3, pp. 633–642. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0633s.x.
38. Koh E. H., Lee W. J., Kim M. S., Park J. Y., Lee I. K., Lee K. U. Intracellular fatty acid metabolism inskeletal muscle and insulin resistance. *Current Diabetes Reviews*, 2005, vol. 1, no. 3, pp. 331–336.
39. Lamkanfi M., Dixit V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, vol. 157, no. 5, pp. 1013–1022.
40. Laskowska M., Laskowska K., Terbosh M., Oleszczuk J. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2013, vol. 19, pp. 430–437. doi:10.12659/MSM.883932.
41. Lee D. Y., Wauquier F., Eid A. A., Roman L. J., Ghosh-Choudhury G., Khazim K., Block K., Gorin Y. Nox4 NADPH oxidase mediates peroxynitrite-dependent uncoupling of endothelial nitric-oxide synthase and fibronectin expression in response to angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no. 40, pp. 28668–28686. doi:10.1074/jbc.M113.470971.
42. Marcinek D. J., Kushmerick M. J., Conley K. E. Lactic acidosis in vivo: testing the link between lactate generation and H⁺ accumulation in ischemic mouse muscle. *Journal of Applied Physiology*, 2010, vol. 108, no. 6, pp. 1479–1486. doi:10.1152/jappphysiol.01189.2009.
43. McGee S. L., Hargreaves M. AMPK-mediated regulation of transcription in skeletal muscle. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2010, vol. 118, no. 8, pp. 507–518.
44. McIlwain D. R., Berger T., Mak T. W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. a008656. doi:10.1101/cshperspect.a008656.
45. Mittal M., Siddiqui M. R., Tran K., Reddy S. P., Malik A. B. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling.*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 1126–1167. doi:10.1089/ars.2012.5149.
46. Muller-Delp J. M. Heterogeneous ageing of skeletal muscle microvascular function. *J. Physiol.*, 2016, vol. 594, no. 8, pp. 2285–2295. doi: 10.1113/JP271005.
47. Norwood F. L., Harling C., Chinnery P. F., Eagle M., Bushby K., Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*, 2009, vol. 132, no. 11, pp. 3175–3186. doi: 10.1093/brain/awp236.
48. Owusu-Ansah E., Yavari A., Mandal S., Banerjee U. Distinct mitochondrial retrograde signals control the G1-S cell cycle checkpoint. *Nat. Genet.*, 2008, vol. 40, pp. 356–361.
49. Parsons S. A., Millay D. P., Sargent M. A., Naya F. J., McNally E. M., Sweeney H. L., Molkentin J. D. Genetic disruption of calcineurin improves skeletal muscle pathology and cardiac disease in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 13, pp. 10068–10078.
50. Pasdois P., Parker J. E., Griffiths E. J., Halestrap A. P. The role of oxidized cytochrome c in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia. *Biochem J.*, 2011, vol. 436, no. 2, pp. 493–505.
51. Peng H., Zhuang Y., Chen Y., Rizzo A. N., Chen W. The Characteristics and Regulatory Mechanisms of Superoxide Generation from eNOS Reductase Domain, *PLoS ONE.*, 2015, vol. 10, no. 10, pp. e0140365. doi:10.1371/journal.pone.0140365.
52. Peric S., Nisic T., Milicev M., Basta I., Marjanovic I., Peric M., Lavrnjic D., Rakocevic Stojanovic V. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol.*, 2013, vol. 32, no. 5, pp. 106–109.

53. Petersen K. F., Dufour S., Befroy D., Garcia R., Shulman G. I. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 350, no. 7, pp. 664–671.
54. Picard M., Shirihai O. S., Gentil B. J., Buelle Y. Mitochondrial morphology transitions and functions: implications for retrograde signaling? *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2013, vol. 304, no. 6, pp. 393–406. doi:10.1152/ajpregu.00584.2012.
55. Romitti P. A., Zhu Y., Puzhankara S., James K. A., Nabukera S. K., Zamba G. K., Ciafaloni E., Cunniff C., Druschel C. M., Mathews K. D., Matthews D. J., Meaney F. J., Andrews J. G., Conway K. M., Fox D. J., Street N., Adams M. M., Bolen J. Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, no. 3, pp. 513–521. doi: 10.1542/peds.2014-2044.
56. Seifert A., Clarke P. R. p38 α - and DYRK1A-dependent phosphorylation of caspase-9 at an inhibitory site in response to hyperosmotic stress. *Cell Signal*, 2009, vol. 21, no. 11, pp. 1626–1633. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.06.009.
57. Sevrioukova I. F. Apoptosis-Inducing Factor: Structure, Function, and Redox Regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011, vol. 14, no. 12, pp. 2545–2579. doi:10.1089/ars.2010.3445.
58. Shin J., Tajrishi M. M., Ogura Y., Kumar A. Wasting Mechanisms in Muscular Dystrophy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2013, vol. 45, no. 10, pp. 2266–2279. doi:10.1016/j.biocel.2013.05.001.
59. Siciliano G., Manca M., Gennarelli M., Angelini C., Rocchi A., Iudice A., Miorin M., Mostacciuolo M. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: reappraisal after genetic diagnosis. *Clin. Genet.*, 2001, vol. 59, no. 5, pp. 344–349.
60. Stadler K. Peroxynitrite-Driven Mechanisms in Diabetes and Insulin Resistance – the Latest Advances. *Current medicinal chemistry*, 2011, vol. 18, no. 2, pp. 280–290.
61. Sun M. G., Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G. A., Brown J. M., Ellisman M. H., Green D. R., Frey T. G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat. Cell. Biol.*, 2007, vol. 9, no. 9, pp. 1057–1065.
62. Sun X., Kellner M., Desai A. A., Wang T., Lu Q., Kangath A., Qu N., Klinger C., Fratz S., Yuan J. X., Jacobson J. R., Garcia J., Rafikov R., Fineman J. R., Black S. M. Asymmetric Dimethylarginine Stimulates Akt1 Phosphorylation via Heat Shock Protein 70–Facilitated Carboxyl-Terminal Modulator Protein Degradation in Pulmonary Arterial Endothelial Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2016, vol. 55, no. 2, pp. 275–287. doi:10.1165/rcmb.2015-0185OC.
63. Suominen T., Bachinski L. L., Auvinen S. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2011, vol. 19, no. 7, pp. 776–782.
64. Szabó C., Módis K. Pathophysiological roles of peroxynitrite in circulatory shock. *Shock (Augusta, Ga)*, 2010, vol. 34, Suppl. 1, pp. 4–14. doi:10.1097/SHK.0b013e3181e7e9ba.
65. Tan X. L., Xue Y. Q., Ma T., Wang X., Li J. J., Lan L., Malik K. U., McDonald M. P., Dopico A. M., Liao F. F. Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment. *Molecular Neurodegeneration*, 2015, vol. 10, pp. 24. doi:10.1186/s13024-015-0020-0.
66. Thornton C. A. Myotonic Dystrophy. *Neurologic clinics*, 2014, vol. 32, no. 3, pp. 705–719. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.011
67. Van der Worp M. P., ten Haaf D. S., van Cingel R., de Wijer A., Nijhuis-van der Sanden M. W., Staal J. B. Injuries in runners; a systematic review on risk factors and sex differences. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, pp. e0114937. doi:10.1371/journal.pone.0114937.
68. Viscomi C., Bottani E., Civiletto G. In Vivo Correction of COX Deficiency by Activation of the AMPK/PGC-1 α Axis. *Cell Metabolism*, 2011, vol. 14, no. 1, pp. 80–90. doi:10.1016/j.cmet.2011.04.011.
69. Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. *Research Results in Pharmacology*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 1–10.
70. Wall D. M., McCormick B. A. Bacterial secreted effectors and caspase-3 interactions. *Cellular Microbiology*, 2014, vol. 16, no. 12, pp. 1746–1756. doi:10.1111/cmi.12368.
71. Wang X., Pickrell A. M., Rossi S. G., Pinto M., Dillon L. M., Hida A., Rotundo R. L., Moraes C. T. Transient systemic mtDNA damage leads to muscle wasting by reducing the satellite cell pool. *Hum. Mol. Genet.*, 2013, vol. 22, no. 19, pp. 3976–3986.
72. Win A. K., Perattur P. G., Pulido J. S., Lindor N. M. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin. Proc.*, 2012, vol. 87, no. 2, pp. 130–135.
73. Won J. C., Park J. Y., Kim Y. M., Won J. C., Park J. Y., Kim Y. M., Koh E. H., Seol S., Jeon B. H., Han J., Kim J. R., Park T. S., Choi C. S., Lee W. J., Kim M. S., Lee I. K., Youn J. H., Lee K. U. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α overexpression prevents endothelial apoptosis by increasing ATP/ADP translocase activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2010, vol. 30, no. 2, pp. 290–297.
74. Yu H., Laberge L., Jaussent I., Bayard S., Scholtz S., Raoul M., Pages M., Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study. *Sleep*, 2011, vol. 34, no. 2, pp. 165–170.
75. Zielonka J., Sikora A., Hardy M. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications. *Chemical reviews*, 2017, vol. 117, no. 15, pp. 10043–10120. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00042.

УДК 615.3

DOI 10.17021/2018.13.4.23.31

© А.У. Гагуева, Э.Ф. Степанова, 2018

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ОТХАРКИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ. РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ В ТЕРАПИИ КАШЛЯ: ИЗУЧЕННОСТЬ, АССОРТИМЕНТ, ВОСТРЕБОВАННОСТЬ

Гагуева Алина Умаровна, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел. : 8-928-385-47-31, e-mail: alina_gagueva@mail.ru.

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-879-3-39-19-37, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Проведен анализ фармацевтического рынка России, который показал значительную распространенность препаратов как импортного, так и российского производства для лечения кашля. В наибольшей степени они представлены препаратами отхаркивающего действия в форме сиропов. Приведены сведения о доли препаратов для лечения кашля на основе синтетических субстанций и лекарственного растительного сырья. Представлен обзор основных лекарственных сиропов на основе тимьяна. Отражена степень изученности растения рода *Thymus*, в том числе тимьяна ползучего *Thymus serpyllum*, и способов его экстракции. Установлены наиболее распространенные способы стандартизации экстракта чабреца.

Ключевые слова: кашель, сиропы, растения рода Тимьян, тимьян ползучий (*Thymus serpyllum*), чабреца экстракт, стандартизация.

DRUG PRODUCTS OF EXPECTORATIVE ACTION. THE ROLE OF PLANT SOURCES IN THERAPY OF COUGH: THE COVERAGE OF STUDIES, RANGE, DEMAND

Gagueva Alina U., post-graduate student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.:8-928-385-47-31, e-mail: alina_gagueva@mail.ru.

Stepanova Eleonora F., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-879-3-39-19-37, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

The analysis of the pharmaceutical market in Russia showed a significant prevalence of drugs both imported and Russian for the treatment of cough. Most of them are represented by expectorative action drugs in the form of syrups. The article provides information on the proportion of drugs for the treatment of cough on the basis of synthetic substances and medicinal plant materials, as well as an overview of thyme based essential medicinal syrups. It also reflects the degree of existing knowledge of plants of the *Thymus* genus, including creeping thyme (*Thymus serpyllum*), and methods of its extraction. The most common methods of standardization of thyme extract have been specified.

Key words: cough, syrups, plants of the *Thymus* genus, creeping thyme (*Thymus serpyllum*), thyme extract, standardization.

Кашель представляет собой один из важнейших механизмов реакции органов дыхания на изменение физиологического равновесия. Кашель появляется при непосредственном раздражении рецепторов дыхательных путей вследствие возникновения инфекции (воспалительные заболевания трахеи и бронхов), аллергических реакций (крапивница, бронхиальная астма), интоксикаций (табачный дым, аммиак и др.), попадания инородных тел в дыхательные пути (пылевые частицы, кусочки пищи), вазомоторных расстройств (недостаточность кровообращения), внешнего давления на

блуждающий нерв (увеличение лимфатических узлов, опухоли средостения, аневризма аорты). Кроме того, причинами кашля могут быть рефлекторные раздражения кашлевого центра [10, 13, 22].

В зависимости от причины и индивидуальных особенностей пациента кашель может значительно варьировать – от легкого покашливания (при нетяжелой форме бронхита) до изнуряющих приступообразных кашлевых серий, сопровождающихся гипоксией, повышением давления в сосудах головы, рвотой. Существует множество классификаций кашля по различным его характеристикам. Кашель классифицируется по характеру (непродуктивный, или сухой, и продуктивный, или влажный), интенсивности (покашливание, легкий и сильный), продолжительности (эпизодический, кратковременный или приступообразный и постоянный), течению (острый – до 3 недель, затяжной – более 3 недель и хронический – от 3 месяцев и более) [10, 22].

Негативное влияние кашля на организм человека многообразно: это и повышение внутригрудного и внутрибронхиального давления с последующим формированием эмфиземы легких; отрицательное влияние на кровеносную систему, возникающее за счет уменьшения присасывающего действия грудной клетки – затруднение притока крови к сердцу и развитие сердечно-легочной недостаточности. Кроме того, повышение венозного давления во время кашля ведет к возникновению мелких кровоизлияний в слизистой оболочке глаз. Кашель может привести к кровохарканью, пневмотораксу и что особенно актуально – к снижению качества жизни больного [10, 22].

Именно поэтому выбор адекватной противокашлевой терапии весьма актуален.

При выборе терапии необходимо учитывать тип кашля, присутствующий у пациента, – сухой или влажный, поскольку при сухом кашле необходимо подавление кашлевого рефлекса, что категорически неприемлемо при его продуктивном виде. В зависимости от этого проводят симптоматическую терапию противокашлевыми, отхаркивающими либо комбинированными лекарственными препаратами [10, 13, 22].

На фармацевтическом рынке России представлен широкий ассортимент лекарственных средств для борьбы с кашлем. При их производстве используются как синтетические, так и природные компоненты.

Анализ лекарственных средств для лечения кашля показал, что довольно распространенными являются препараты, полученные на основе лекарственного растительного сырья, используемого как в моносоставе, так и в его комплексном сочетании с другим лекарственным растительным сырьем [11, 20]. Широкое использование лекарственных растений легко объяснимо их несомненными достоинствами, в число которых входят низкая токсичность и возможность длительного применения. Данный вектор развития фармации является общим не только для государств, исторически применяющих терапию лекарственными растениями (Вьетнам, Китай, Индия и др.), но и для высокоразвитых стран, ведущих широкомасштабные исследования и их внедрение в области медицины и фармации (Германия, США и др.) [3, 11, 14, 20].

Лекарственные препараты для лечения кашля представлены многими лекарственными формами, наибольшая доля приходится на сиропы (59 %) и таблетированные лекарственные формы (23 %) [11, 20] (рис. 1).

Сиро́пы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, который содержит действующие и вспомогательные вещества [12].

Сиро́пы, как правило, – это прозрачные жидкости вязкой консистенции, обладающие сладким вкусом. В зависимости от состава и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ они могут иметь опалесценцию или представлять собой гетерогенные дисперсные системы (чаще всего суспензии), приобретать характерный цвет и запах [12].

Для предотвращения кристаллизации сиропообразующего компонента и корректировки других показателей в сиропы могут быть введены глицерин, различные полиспирты, поверхностно-активные вещества и другие вспомогательные вещества, разрешенные для приема внутрь [12].

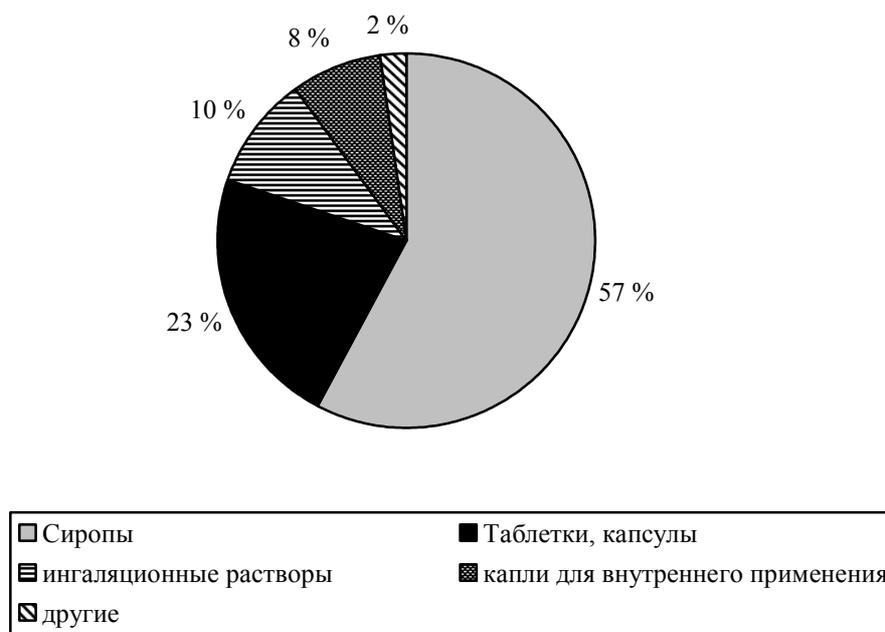


Рис. 1. Лекарственные формы для лечения кашля, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Сиропы имеют различный вкус, часто ароматный запах и относительно высокую плотность.

С точки зрения применения сиропы подразделяют на вкусовые (малиновый, клубничный и прочие) и лекарственные сиропы, содержащие в своем составе биологически активные компоненты. В состав сиропов они могут быть включены в качестве сухих лекарственных веществ, либо водных растворов, настоек, экстрактов, вытяжек из высушенного или свежего сырья. Введение в их состав биологически активных компонентов обуславливает их терапевтическую значимость [9].

С целью исключения порчи сиропов в результате образования сероводорода при их производстве используют рафинад – сахар высшей очистки, содержащий не менее 99,9 % сахарозы. В некоторых случаях в состав сиропов включают этанол.

Сиропы как лекарственная форма всегда актуальны для применения населением всех возрастных категорий благодаря наличию несомненных достоинств – исключению болезненности при приеме, равномерности и скорости всасывания лекарственных веществ, их распределению. Сиропы сочетают в себе свойства консерванта и корригента. Высокая концентрация сахара, достигающая 65 %, придает сиропам вид густоватой вязкой жидкости. При такой концентрации они являются практически ненасыщенными растворами, высокое осмотическое давление которых полностью предотвращает рост и развитие микроорганизмов. Вследствие этого сиропы не подвержены микробной порче и хорошо сохраняются как сами по себе, так и при наличии в них лекарственных веществ [9].

Эта лекарственная форма позволяет введение и синтетических лекарственных средств, и средств растительного происхождения, при этом обеспечивая достаточно высокие органолептические показатели.

В силу обширных технологических возможностей данная лекарственная форма может использоваться в педиатрии, геронтологии, неврологии, гастроэнтерологии, терапии, гинекологии и др.

Исходя из особенностей химического состава лекарственного растительного сырья, их специфических вкусовых характеристик, а также особенностей производства полупродуктов, сиропы, несомненно, являются одной из оптимальных лекарственных форм при производстве препаратов из лекарственного растительного сырья. К примеру, муколитическое действие подорожника и алтея обусловлено наличием в их составе полисахаридов, извлекаемых водой. Однако широко известно, что водные извлечения подвержены быстрому микробному разложению, поэтому, чтобы добиться устойчивости продукта при хранении, целесообразно введение полученных извлечений в сахарный сироп.

Многочисленные исследования в части разработок сиропов на основе лекарственного растительного сырья подтверждают их эффективность и научную значимость. Известны разработки сиропов на основе листьев смородины, плодов черники, пижмы обыкновенной, а также сиропы

из подорожника, родиолы, эхинацеи, каркаде, комплексный сироп гипогликемического действия и др. [18, 21, 24, 27].

В настоящее время в производстве представлены сиропы адаптогенного и иммуностимулирующего действия на основе лимонника китайского, ореха черного, эхинацеи, элеутерококка и др. [11].

Исследования в области сиропов на основе лекарственного растительного сырья проводятся согласно традиционной схеме. Ключевыми этапами в разработке фито сиропов являются: разработка оптимальной технологии приготовления извлечений, технология получения сиропа, выбор коррегентов, а также стандартизация полупродуктов и готовой формы.

В государственном реестре лекарственных средств Минздрава России зарегистрировано более 260 наименований сиропов без учета различных дозировок внутри одного наименования лекарственного препарата конкретного производителя [11, 20].

Как видно из рисунка 2, на препараты для лечения кашля приходится основная доля сиропов (более 50 %), которая на 90 % представлена муколитическими и отхаркивающими сиропами. Следующей по распространенности внутри категории сиропов является группа противоаллергических лекарственных средств, включающая в себя блокаторы H_1 гистаминовых рецепторов и стабилизаторы мембран тучных клеток. На их долю приходится 9,8 % от общего процента сиропов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации. На долю слабительных лекарственных средств приходится около 5 %.

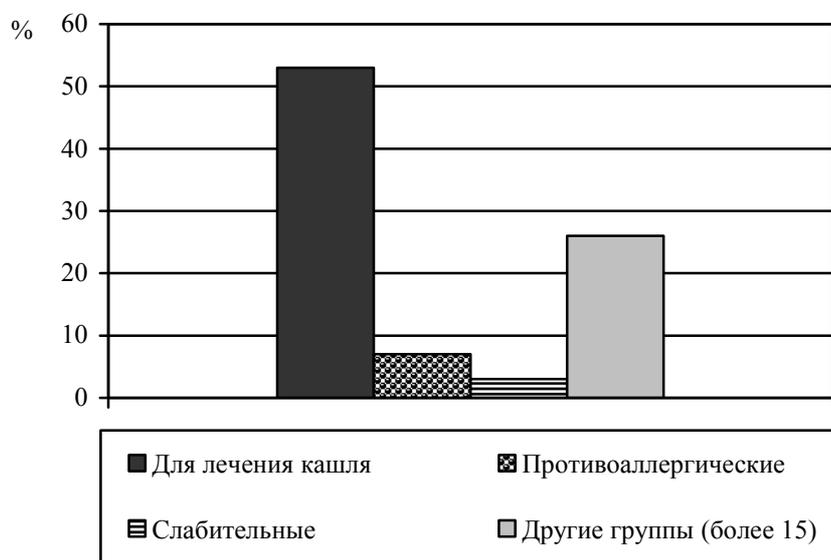


Рис. 2. Предназначенные для терапии различных заболеваний сиропы, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Оставшаяся часть сиропов распределена между анальгетиками, бронходилататорами (β_2 -адреномиметиками), гепатопротекторами, антианемическими лекарственными средствами, желчегонными препаратами, иммуностимуляторами, метаболическими и ноотропными средствами, поливитаминами, препаратами для устранения симптомов острого респираторного заболевания и простуды, противовирусными препаратами, противовоспалительными, антибронхоконстрикторными, потогонными лекарственными средствами, противодиарейными, противорвотными, седативными и спазмолитическими лекарственными препаратами.

Сиропы для лечения кашля представлены как с использованием лекарственного растительного сырья, так и на основе синтетических компонентов. Наиболее часто в составе сиропов используются моносоставы активных веществ, где в качестве активной субстанции применяется амброксол, бромгексин либо карбоцистеин. Сиропы на основе лекарственного растительного сырья представлены в широком ассортименте, большая часть которых приходится на зарубежных производителей [11, 20].

Анализ лекарственных препаратов, произведенных на основе лекарственного растительного сырья, показал, что наиболее часто используются: алтея лекарственного корней экстракт, плюща листьев экстракт, экстракт первоцвета, подорожника экстракт, солодки голой экстракт, экстракты тимьяна обыкновенного и ползучего (чабрец), термопсиса ланцетного. В комплексный состав сиропов включены извлечения аниса лекарственного, мяты перечной, эвкалипта. Российские производители чаще отдают предпочтение препаратам, в состав которых в качестве активного компонента включен один вид субстанции растительного происхождения. В таком случае наиболее часто применимы экстракты алтея лекарственного, солодки голой и тимьяна ползучего.

Одним из основных приоритетов развития фармацевтической науки и отраслевой промышленности является расширение ассортимента отечественных лекарственных средств. Поэтому анализ и переоценка уже известных сырьевых источников, наряду с поиском новых, а также изучение возможностей оптимизации производства лекарственных средств на их основе являются неотъемлемой частью развития фармации и медицины в целом.

Как препарат, планируемый к модернизации, примечателен лекарственный сироп «Пертуссин», более 20 лет представленный на фармацевтическом рынке России. Он обладает рядом преимуществ, однако в современных развивающихся условиях фармации теряет свою конкурентоспособность.

Действующими веществами сиропа «Пертуссин» являются экстракт тимьяна ползучего (чабреца), обуславливающий его муколитическое действие, и калия бромид, потенцирующий действие сиропа [11, 20, 28] (табл. 1).

Таблица 1

Состав сиропа «Пертуссин» на 100 г

Вещества	Масса, г
Активные	
Чабреца экстракт жидкий	12,0
Калия бромид	1,0
Вспомогательные	
Сахарный сироп	82,0
Этанол 95 %	4,06
Вода очищенная	0,94

Несмотря на многочисленные разновидности растений, представленные внутри рода *Thymus* (Тимьяны), в России в настоящий момент признаны официальными чабрец (тимьян ползучий (*Thymus serpyllum L.*)) и тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris L.*). Традиционно они применяются в качестве отхаркивающих и противомикробных средств. Экстракты тимьянов находятся в составе многих лекарственных средств. Так, экстракт чабреца входит в состав сиропов «Пертуссин», «Коделак Бронхо с чабрецом», «Коделак Фито», «Стоптуссин-Фито», а на основе экстракта травы тимьяна обыкновенного производятся муколитические средства «Бронхоплант», «Бронхипрет», «Стоптуссин Фито», «Бронхикум», «Гербион, сироп первоцвета», «Туссамаг», «Доктор Тайсс Бронхосепт» [11, 20].

Тимьяны достаточно крупный и таксономически сложный род семейства Яснотковые (*Lamiaceae*). Среди исследователей этого рода все еще не сложилось единого мнения относительно их классификации. Так, некоторые ученые предлагают выделить встречаемые разновидности в подвиды и гибридогенные формы, другие – отнести их в множество мелких видов. Представленные в литературе исследования подтверждают, что качественный состав и количественное содержание компонентов значительно отличаются не только внутри разных видов семейства Тимьяны, но и внутри одного вида. Это обусловлено многими факторами – место произрастания, длительность и интенсивность солнечного освещения, время сбора [4, 7, 8, 23, 26, 29]. Основная часть литературных трудов направлена на изучение вновь открываемых разновидностей, тогда как исследования чабреца в свободном доступе представлены в малом объеме.

Значительное количество исследований растений рода *Thymus* как отечественных, так и зарубежных авторов было посвящено изучению их эфирного масла [1, 2, 15, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

В растениях рода Тимьяны существует достаточно много исследований в отношении фенольных соединений. Наиболее изученными в этой части оказались тимьян ползучий, тимьян двуликий, тимьян Маршалла, тимьян блошиный. В них были определены фенолоксислоты и оксикоричные кислоты, среди которых наиболее часто встречается розмариновая кислота [5, 6, 23, 25, 31].

Изучением флавоноидов в растениях рода Тимьяны занимались многие исследователи [16, 17, 19, 25], при этом стандартизацию тимьянов авторы предлагают проводить по содержанию в их составе флавоноидов. В качестве образцов сравнения наиболее часто предлагаются рутин и кверцетин.

В литературе описаны исследования, посвященные изучению тритерпеновых соединений, рассмотрен комплекс минеральных элементов, в семенах найдено жирное масло [23]. Другие же классы биологически активных веществ в данных растениях практически не изучены. Информации о стандартизации тимьянов по флавоноидам в пересчете на лютеолин предоставлено недостаточно, несмотря на высокую значимость лютеолина в современной медицине.

Таким образом, рассмотренные достаточно объемные литературные сведения свидетельствуют о целесообразности продолжения технологических исследований в отношении экстракта чабреца.

Список литературы

1. Алексеева, Л. И. Полиморфизм эфирных масел тимьянов европейского северо-востока России и Урала / Л. И. Алексеева, И. В. Груздев // Физиология растений. – 2012. – Т. 59, № 6. – С. 771–780.
2. Алексеева, Л. И. Химический состав эфирного масла *Thymus guberlinensis* iljin / Л. И. Алексеева, А. Г. Быструшкин, И. В. Груздев, Л. В. Тетерюк // Химия растительного сырья. – 2010. – № 3. – С. 125–128.
3. Андреева, И. Н. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / И. Н. Андреева, Э. Ф. Степанова, А. М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1 – С. 99–100.
4. Банаева, Ю. А. / Биологические особенности *Thymus serpyllum* (Lamiaceae) при интродукции в Новосибирскую область / Ю. А. Банаева, Н. И. Гордеева, И. Н. Гуськова // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 22–28.
5. Бубенчикова, В. Н. Анализ гидроксикоричных кислот в траве тимьяна ползучего и тимьяна Маршала / В. Н. Бубенчикова, Ю. А. Старчак, Н. В. Попова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2014. – № 4. – С. 28–31.
6. Бубенчикова, В. Н. Разработка и валидации методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в растениях рода тимьян / В. Н. Бубенчикова, Ю. А. Старчак // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 5. – С. 14–18.
7. Бузук, А. Г. Сравнительный фармакогностический анализ травы чабреца / А. Г. Бузук, Р. А. Юрченко, В. А. Винарский, Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2011. – № 3 (53). – С. 19–24.
8. Васюков, В. М. Обзор Тимьянов (*Thymus* L., Lamiaceae) Самарской области / В. М. Васюков, С. В. Саксонов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 64–68.
9. Гагуева, А. У. Возможности совершенствования лекарственной формы «Пертуссин» / А. У. Гагуева // Новая наука : от идеи к результату. – 2016. – № 11-4. – С. 139–143.
10. Гембицкая, Т. Е. Дифференциальный подход к лечению кашля / Т. Е. Гембицкая, А. Г. Черменский // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 12. – С. 4–8.
11. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. – Режим доступа : <https://grls.rosminzdrav.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.12.2017.
12. Государственная фармакопея XIII издание. ОФС.1.4.1.0012.15 Сиропы. – Режим доступа : <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0012-15-siropy/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.12.2017.
13. Жаркова, Н. Е. Кашель : причины, диагностика, лечение / Н. Е. Жаркова // РМЖ. Регулярные выпуски. – 2006. – № 16. – С. 1171.
14. Каухова, И. Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения : дис. ... д-ра фарм. наук / И. Е. Каухова. – СПб, 2007. – 390 с.
15. Куркин, В. А. Исследование компонентного состава эфирных масел тимьяна ползучего и душицы обыкновенной, произрастающих в Самарской области / В. А. Куркин, А. В. Куркина, А. И. Хусаинова, Т. К. Рязанова, О. В. Сазонова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 2 (74). – С. 44–47.
16. Маланкина, Е. Л. Лекарственные растения семейства Яснотковые (Lamiaceae) как источники флавоноидов / Е. Л. Маланкина, Е. Н. Ткачева, Л. Н. Козловская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 30–35.
17. Марахова, А. И. Определение флавоноидов в траве и лекарственных формах тимьяна ползучего / А. И. Марахова, Н. Н. Федоровский, А. А. Сорокина, М. Н. Галько // Фармация. – 2013. – № 5. – С. 14–17.
18. Молчанов, М. В. Разработка технологии экстрактов и сиропа из плодов черники обыкновенной : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / М. В. Молчанов. – Пенза, 2008. – 24 с.
19. Оганян, А. Ж. Антиоксидантные свойства флавоноидов в водно-этанольных экстрактах *Thymus serpyllum* L / А. Ж. Оганян, Ш. А. Казарян, Л. Р. Рштуни, Г. Р. Вардапетян // Физико-химическая биология : мат-лы V международной научной интернет-конференции (Ставрополь, 23–24 ноября 2017 г.) / под ред. В. И. Кошеля. – Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 44–46.
20. Регистр лекарственных средств России. – Режим доступа : <https://www.rlsnet.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 18.12.2017.

21. Романцова, Н. А. Разработка технологии сиропа отхаркивающего действия на основе фитокомплексов эвкалипта, душицы, чабреца / Н. А. Романцова, Т. А. Шаталова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. – Пятигорск : Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2006. – С. 127–129.
22. Снимщикова, И. А. Кашель у детей : современный взгляд на проблему / И. А. Снимщикова, А. И. Медведев, В. В. Красников // Трудный пациент. – 2004. – Т. 2, № 9. – С. 42–46.
23. Старчак, Ю. А. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus L.*) как перспективного источника получения фитопрепаратов : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Ю. А. Старчак. – Самара, 2016. – 47 с.
24. Темирбулатова, А. М. Разработка сиропа и технологические исследования на базе корней и корневищ родиолы розовой / А. М. Темирбулатова, Э. Ф. Степанова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 58–59.
25. Ткачева, Е. Н. Сравнительная характеристика представителей рода Тимьян (*Thymus L.*) по содержанию полифенолов и флавоноидов / Е. Н. Ткачева, А. И. Фомина, А. А. Ноздрин // Молодые ученые и фармация XXI века : сборник научных трудов Четвертой научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16 декабря 2016 г.) / отв. секр. П. С. Савин, Н. Ю. Свистунова. – М. : Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2016. – С. 328–330.
26. Ушакова, И. Т. Тимьян ползучий (*Thymus serpyllum L.*). Сорг – Александрит / И. Т. Ушакова, В. А. Харченко // Овощи России. – 2015. – № 3-4 (28-29). – С. 70–73.
27. Федорова, Е. П. Получение и анализ сиропа с биологически активными веществами растений / Е. П. Федорова, Н. В. Благоразумная // Естествознание и гуманизм : сборник научных трудов / под ред. Н. Н. Ильинских – М., 2006. – Т. 3, вып. 1. – С. 36–39.
28. ФС 42-1430-87. Пертуссин. – М. : МЗ СССР, 1987. – 4 с.
29. Чаадаева, Н. Н. Анатомические особенности строения *Thymus serpyllum L.*, произрастающего на территории Орловской области / Н. Н. Чаадаева, О. А. Бойцова // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия : Естественные, технические и медицинские науки. – 2010. – № 2. – С. 134–141.
30. Шереметьева, А. С. Содержание эфирных масел в траве разных видов рода Тимьян (*Thymus L.*) / А. С. Шереметьева, Н. А. Дурнова, М. А. Березуцкий // Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 15–19.
31. Fecka, I. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from Lamiaceae : thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques / I. Fecka, S. Turek // Food Chem., 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 1039–1053.
32. Jarić, S. Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum L.* / S. Jarić, M. Mitrović, P. Pavlović // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2015. – С. 101978. doi: 10.1155/2015/101978.
33. Kirillov, V. Composition of the essential oil of *Thymus serpyllum L.* from Northern Kazakhstan / V. Kirillov, T. Stikhareva, B. Mukanov, N. Chebotko, O. Ryazantsev, G. Atazhanova, S. Adekenov // Journal of Essential Oil-Bearing Plants. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 212–222.
34. Meshkatsadat, M. H. Comparative study of compositions of *Thymus serpyllum L.* essential oil. / M. H. Meshkatsadat, N. Akbari, M. Pireai, M. Mehri // Asian Journal of Chemistry. – 2007. – Vol. 19, № 7. – P. 5195–5198.
35. Paaver, U. Phytochemical analysis of the essential oil of *Thymus serpyllum L.* growing wild in Estonia / U. Paaver, A. Orav, E. Arak, U. Mäeorg, A. Raal // Nat. Prod. Res. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 108–115.
36. Sefidkon, F. The composition of *Thymus serpyllum L.* oil / F. Sefidkon, M. Dabiri, S. A. Mirmostafa // Journal of Essential Oil Research. – 2004. – Vol. 16, № 3. – P. 184–185.

References

1. Alekseeva L. I., Gruzdev I. V. Polimorfizm эфирных масел тимьянов европейского северо-востока России и Урала [Polymorphism of essential oils in thyme species growing in European part of North-East Russia and the Urals]. *Fiziologiya rasteniy* [Russian Journal of Plant Physiology], 2012, vol. 59, no. 6, pp. 771–780.
2. Alekseeva L. I., Bystrushkin A. G., Gruzdev I. V., Teteryuk L. V. Khimicheskiy sostav эфирного масла *Thymus guberlinensis* iljin [Chemical composition of essential oil of *Thymus guberlinensis* iljin]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Material], 2010, no. 3, pp. 125–128.
3. Andreeva I. N., Stepanova E. F., Shevchenko A. M. Osnovnye napravleniya i perspektivy razvitiya tekhnologii korrigirovannykh preparatov v otechestvennom farmatsevticheskom proizvodstve [The main directions and prospects of development of technology of corrected drugs in the domestic pharmaceutical industry] *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in Current Natural Sciences]. 2004, no. 1, pp. 99–100.
4. Banaeva Yu. A., Gordeeva N. I., Gus'kova I. N. Biologicheskie osobennosti *Thymus serpyllum* (Lamiaceae) pri introduktsii v Novosibirskuyu oblast' [Biological peculiarities of *Thymus serpyllum* (Lamiaceae) when introducing in Novosibirsk region]. *Rastitel'nye resursy* [Plant Resources], 2006, vol. 42, no. 4, pp. 22–28.

5. Bubenchikova V. N., Starchak Yu. A., Popova N. V. Analiz gidroksikorichnykh kislot v trave tim'yana polzuchego i tim'yana Marshala [Hydroxycinnamic acids analysis of *Thymus serpyllum* L. and *Thymus marschallianus* Willd. herb]. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv* [Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues], 2014, no. 4, pp. 28–31.
6. Bubenchikova V. N., Starchak Yu. A. Razrabotka i validatsiya metodiki kolichestvennogo opredeleniya summy gidroksikorichnykh kislot v rasteniyakh roda tim'yan [Development and validation of methods of quantitative determination hydroxycinnamic acid's amount in the plant of the *Thymus* L. genus]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii* [Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry], 2015, no. 5, pp. 14–18.
7. Buzuk A. G., Yurchenko R. A., Vinarskiy V. A., Buzuk G. N. Sravnitel'nyy farmakognosticheskiy analiz travy chabretsa [Comparative pharmacognostic analysis of thyme grass]. *Vestnik farmatsii* [Journal of Pharmacy], 2011, no. 3 (53), pp. 19–24.
8. Vasyukov V. M., Saksonov S. V. Tim'yanov (*Thymus Lamiaceae*) Samarskoy oblasti [Review of thyme (*Thymus* L., *Lamiaceae*) Samarskaya luka]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* [Proceedings of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2012, vol. 14, no. 1, pp. 64–68.
9. Gagueva A. U. Vozmozhnosti sovershenstvovaniya lekarstvennoy formy «Pertussin» [The possibility of improving dosage forms “Pertussin”]. *Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu* [New Science: from Idea to Result], 2016, no. 11-4, pp. 139–143.
10. Gembitskaya T. E., Chermenskiy A. G. Differentsial'nyy podkhod k lecheniyu kashlya [The differential approach to the treatment of cough]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Directory of Polyclinic Doctor], 2008, no. 12, pp. 4–8.
11. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii [State register of medicines of the Ministry of health of Russia]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 12 December 2017).
12. Gosudarstvennaya farmakopeya XIII izdanie. OFS.1.4.1.0012.15 Siropy [Pharmacopoea of PF XIII. OFS.1.4.1.0012.15 Syrups]. Available at: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0012-15-siropy/> (accessed 12 December 2017).
13. Zharkova N. E. Kashi: prichiny, diagnostika, lechenie [Cough: causes, diagnosis, treatment]. *RMZh. Regulyarnye vypuski* [Regular editions of RMZh “Russian Medical Journal”], 2006, no. 16. p.1171.
14. Kaukhova I. E. Teoreticheskie i eksperimental'nye osnovy razrabotki effektivnykh resursosberegayushchikh tekhnologiy lekarstvennykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya : dissertatsiya doktora farmatsevticheskikh nauk [Theoretical and experimental bases of development of effective resource-saving technologies of herbal medicines. Thesis of doctor of pharmaceutical Sciences]. Saint Petersburg, 2007, 390p.
15. Kurkin V. A., Kurkina A. V., Khusainova A. I., Ryazanova T. K., Sazonova O. V. Issledovanie komponentnogo sostava efirnykh masel tim'yana polzuchego i dushitsy obyknovennoy, proizrastayushchikh v Samarskoy oblasti [Study of the component composition of essential oils of creeping thyme and oregano growing in the Samara region]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2018, vol. 13, no. 2 (74), pp. 44–47.
16. Malankina E. L., Tkacheva E. N., Kozlovskaya L. N. Lekarstvennye rasteniya semeystva Yasnotkovye (*Lamiaceae*) kak istochniki flavonoidov [Medicinal plants of the *lamiaceae* family as flavonoids sources]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii* [Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry], 2018, vol. 21, no. 1, pp. 30–35.
17. Marakhova A. I., Fedorovskiy N. N., Sorokina A. A., Gal'ko M. N. Opredelenie flavonoidov v trave i lekarstvennykh formakh tim'yana polzuchego [Determination of flavonoids in grass and medicinal forms of *Thymus serpyllum*]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2013, no. 5, pp. 14–17.
18. Molchanov M. V. Razrabotka tekhnologii ekstraktov i siropa iz plodov cherniki obyknovennoy: Avtoreferat dissertatsii kandidata farmatsevticheskikh nauk [Development of technology of extracts and syrup from blueberries. Abstract of thesis of Candidate of Pharmaceutical Sciences]. Pyatigorsk, 2008, 24 p.
19. Oganyan A. Zh., Kazaryan Sh. A., Rshtuni L. R., Vardapetyan G. R. Antioksidantnye svoystva flavonoidov v vodno-etanol'nykh ekstraktakh *Thymus serpyllum* L [The antioxidant properties of flavonoids in aqueous-ethanol extracts of *Thymus serpyllum* L]. *Materialy V mezhdunarodnoy nauchnoy internet-konferentsii “Fiziko-khimicheskaya biologiya”* [Materials of the V international scientific Internet conference “Physico-chemical biology”]. Stavropol', 2017, pp. 44–46.
20. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Register of medicines of Russia]. Available at: <https://www.rlsnet.ru> (accessed 18 December 2017).
21. Romantsova N. A., Shatalova T.A. Razrabotka tekhnologii siropa otkharkivayushchego deystviya na osnove fitokompleksov evkalipta, dushitsy, chabretsa [Development of the technology of the syrup expectorant action on the basis of the phytocomplex of eucalyptus, oregano, thyme]. *Sbornik nauchnykh trudov Pyatigorskoy gosudarstvennoy farmatsevticheskoy akademii: Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii* [Collection of scientific works of the Pyatigorsk state medical academy: Development, research and marketing of new pharmaceutical products collection of scientific papers], Pyatigorsk, 2006, pp. 127–129.
22. Snimshchikova I. A., Medvedev A. I., Krasnikov V. V. Kashi u detey: sovremennyy vzglyad na problemu [Cough in children: a modern view of the problem]. *Trudnyy patsient* [Difficult patient], 2004, vol. 2, no. 9, pp. 42–46.

23. Starchak Yu. A. Farmakognosticheskoe izuchenie rasteniy roda Tim'yan (*Thymus L.*) kak perspektivnogo istochnika polucheniya fitopreparatov. Avtoreferat dissertatsii doktora farmatsevticheskikh nauk [Pharmacognostic study of plants of the genus Thyme (*Thymus L.*) as a promising source of phytopreparations. Abstract of thesis of doctor of Pharmaceutical Sciences]. Samara, 2016, 47 p.
24. Temirbulatova, A. M., Stepanova E. F. Razrabotka siropa i tekhnologicheskie issledovaniya na baze korney i kornevishch rodioly rozovoy [The development of the syrup and the technological research on the basis of the roots and rhizomes of the *Rodiola pink*]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in Current Natural Sciences], 2006, no. 3, pp. 58–59.
25. Tkacheva E. N., Fomina A. I., Nozdrina A. A. Sravnitel'naya kharakteristika predstaviteley roda Tim'yan (*Thymus L.*) po sodержaniyu polifenolov i flavonoidov [Comparative characteristics of representatives of the genus Thyme (*Thymus L.*) on the content of polyphenols and flavonoids]. *Sbornik nauchnykh trudov Chetvertoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Molodye uchenye i farmatsiya XXI veka"* [Collection of scientific papers of the Fourth scientific-practical conference with international participation "Young scientists and pharmacy XXI century"]. Moscow, 2016, pp. 328–330.
26. Ushakova I. T., Kharchenko V. A. Tim'yan polzuchiy (*Thymus serpyllum L.*). Sort – Aleksandrit [Thymus serpyllum L. variety – Alexandrite]. *Ovoshchi Rossii* [Russian vegetables], 2015, no. 3-4 (28-29), pp. 70–73.
27. Fedorova E. P., Blagorazumnaya N. V. Poluchenie i analiz siropa s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami rasteniy [Preparation and analysis of syrup with biologically active substances of plants]. *Estestvoznaniye i gumanizm. Sbornik nauchnykh trudov* [Natural Sciences and humanism. Collection of scientific works]. Ed. N. N. Il'inskikh. Moscow, 2006, vol. 3, issue 1, pp. 36–39.
28. FS 42-1430-87. Pertussin.- M. : MZ SSSR [Ministry of Health of the Union of Soviet Socialist Republics], 1987, 4 p.
29. Chaadaeva H. H., Boytsova O. A. Anatomicheskie osobennosti stroeniya *Thymus serpyllum L.*, proizrastayushchego na territorii Orlovskoy oblasti [Anatomical features of the structure of *Thymus serpyllum L.*, growing in territory of the Orel region]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki* [Scientific notes of Orel State University. Series: Natural, technical and medical sciences], 2010, no. 2, pp. 134–141.
30. Sheremet'eva A. S., Durnova N. A., Berezutskiy M. A. Soderzhanie efirnykh masel v trave raznykh vidov roda Tim'yan (*Thymus L.*) [The content of essential oils in the grass of different species of Thyme (*Thymus L.*)]. *Byulleten' Botanicheskogo sada Saratovskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Botanical garden of Saratov State University], 2017, vol. 15, no. 2, pp. 15–19.
31. Fecka I., Turek S. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from Lamiaceae: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques. *Food Chem.*, 2008, vol. 108, no. 3, pp. 1039–1053.
32. Jarić S., Mitrović M., Pavlović P. Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum L.* *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, vol. 2015, pp. 101978.
33. Kirillov V., Stikhareva T., Mukanov B., Chebotko N., Ryazantsev O., Atazhanova G., Adekenov S. Composition of the essential oil of *Thymus serpyllum L.* from Northern Kazakhstan. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2016., vol. 19, no. 1, pp. 212–222.
34. Meshkatsadat M. H., Akbari N., Pireai M., Mehri M. Comparative study of compositions of *Thymus serpyllum L.* essential oil. *Asian Journal of Chemistry*. 2007, vol. 19, no. 7, pp. 5195–5198.
35. Paaver U., Orav A., Arak E., Mäeorg U., Raal A. Phytochemical analysis of the essential oil of *Thymus serpyllum L.* growing wild in Estonia. *Nat. Prod. Res.*, 2008, vol. 22, no. 2, pp. 108–115.
36. Sefidkon F., Dabiri M., Mirmostafa S.A. The composition of *Thymus serpyllum L.* oil. *Journal of Essential Oil Research*, 2004, vol. 16, no. 3, pp. 184–185.

УДК 579.61:579.262

DOI 10.17021/2018.13.4.32.42

© Х.М. Галимзянов, О.А. Башкина, Э.Г. Досмуханова, Р.О. Абдрахманова,
Ю.З. Демина, А.Д. Даудова, А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский,
В.С. Рыбкин, С.С. Афанасьев, М.Г. Чикобава, И.М. Аршба,
М.О. Рубальский, Е.О. Рубальский, 2018

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЯ У БАКТЕРИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Чикобава Мераб Георгиевич, кандидат биологических наук, генеральный директор, ООО НПФ «Инновационные диагностические системы», Россия, 353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Серафимовича, д. 38, тел.: 8-928-453-24-52, e-mail: merab_ch@mail.ru.

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

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

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

Бактериальные биопленки представляют собой сообщества микроорганизмов, проживающих в полисахаридном матриксе. Доказано, что биопленки играют важную роль в персистенции бактерий и антибиотикорезистентности при хронических инфекциях. Признано, что большинство микробных клеток на земле проживает в отдельных сообществах в виде биопленок. Фактически известно, что 99 % всех бактерий существует в форме биопленок, и только 1 % бактерий живет в планктонной форме. Было подсчитано, что 65 % бактериальных инфекций ассоциированы с биопленками, которые представляют микробный многоклеточный образ жизни и определены как организованное сообщество бактерий. Структурная природа биопленок может защищать клетки от действия антимикробных агентов и факторов иммунной защиты человека. Микробное сообщество внутри биопленки также может быть защищено от действия неблагоприятных условий среды (высушивание, осмотический шок, ультрафиолетовое излучение, воздействие токсических соединений или хищников-сапрофитов). В связи с гетерогенной природой биопленок могут иметь место множественные механизмы антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: биопленка, антимикробные препараты, патогены, полисахариды, антибиотики.

CLINICAL IMPORTANCE OF BIOFILM FORMATION IN BACTERIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chikobava Merab G., Cand. Sci. (Biol.), General Director, LLC SPC “Innovative Diagnostic Systems”, 38 Serafimovich St., Gelendzhik, Krasnodar region, 353465, Russia, tel.: 8-928-453-24-52, e-mail: merab_ch@mail.ru.

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

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

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

Bacterial biofilms are communities of microorganisms residing within a polysaccharide matrix. It is well accepted that biofilms play an important role in bacterial persistence and antibiotic resistance in chronic infections. It is acknowledged that the majority of microbial cells on earth are living in distinct communities as biofilms. In fact, it is now known that 99 % of all bacteria exist in the planktonic state. It has been estimated that 65 % of bacterial infections are associated with biofilms that represent the microbial multicellular lifestyle and are defined as an organized community of bacteria. The structural nature of biofilms can protect the cells against antimicrobial agents and human immune defense factors. The microbial community inside the biofilm can also be protected against adverse conditions such as desiccation, osmotic shock, UV radiation, or exposure to toxic compounds, or saprophytic predators. Due to the heterogeneous nature of biofilms, multiple mechanisms of antibiotic resistance are likely to occur.

Key words: *biofilm, antimicrobial agents, pathogens, polysaccharides, antibiotics.*

Решение вопроса профилактики и лечения инфекционных заболеваний является одной из приоритетных задач в практическом здравоохранении [7]. Основными направлениями по устранению этой проблемы считается выделение и идентификация этиологического агента, поиск эффективных методов его элиминации и профилактика дальнейшего распространения [4].

Изучение этиологии инфекционных заболеваний вплоть до настоящего времени осуществлялось на основе определения чистых культур микроорганизмов, выделенных из патологического очага [5]. Этот путь выращивания способствовал исследованию бактериальных клеток и позволил прояснить многие аспекты физиологии микроорганизмов, однако рост чистой культуры во взвешенном состоянии встречается в природе крайне редко [1]. Сегодня микробиологи признают, что большинство микроорганизмов существует в виде конгломерата в естественных и искусственно созданных окружающих средах – биопленках (структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ).

Биологическая пленка – сообщество микроорганизмов, включающее в себя клетки, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ. Их фенотип варьирует по сравнению с одиночными планктонными клетками, у них изменены параметры роста и экспрессии специфичных генов. Это определение позволяет отличить микробные сообщества биопленок от внешне похожих на них структур, например, колоний бактерий, растущих на поверхности агаризованных сред, которые не проявляют характеристик, свойственных истинной биопленке [8].

Формирование биопленки происходит бактериями одного вида или сообществами, развивающимися из многих типов бактерий, кроме того, биопленка может включать в себя и другие классы микроорганизмов.

В состав биопленки входят микробные клетки и матрикс. По новейшим представлениям живой полноценной биопленкой является образование, сформированное микроколониями микроорганизмов в форме башен или грибов (15–20 % объема) и экзополимерного матрикса (75–85 % объема). *Матрикс* или *внеклеточная полимерная субстанция (matrix, EPS)* – это полимерные вещества, выделяемые адгезированными клетками во внешнюю среду. Матрикс состоит на 97 % из связанной воды и высоко гидратирован. Он имеет пористую структуру, пропускающую низкомолекулярные соединения, но задерживающую белки, крупные молекулы и частицы среды. Кроме того, в структуре биопленки можно выделить *водные каналы*, по которым растворенные в среде вещества поступают к нижележащим слоям клеток [6]. Водные каналы потенциально могут быть средством доставки антибактериальных агентов, в том числе таких относительно крупных объектов, как бактериофаги [12].

Важнейшими компонентами матрикса являются полисахариды, белки и внеклеточная ДНК. В зависимости от условий среды, а также вида микроорганизмов состав матрикса может сильно меняться (рис.).

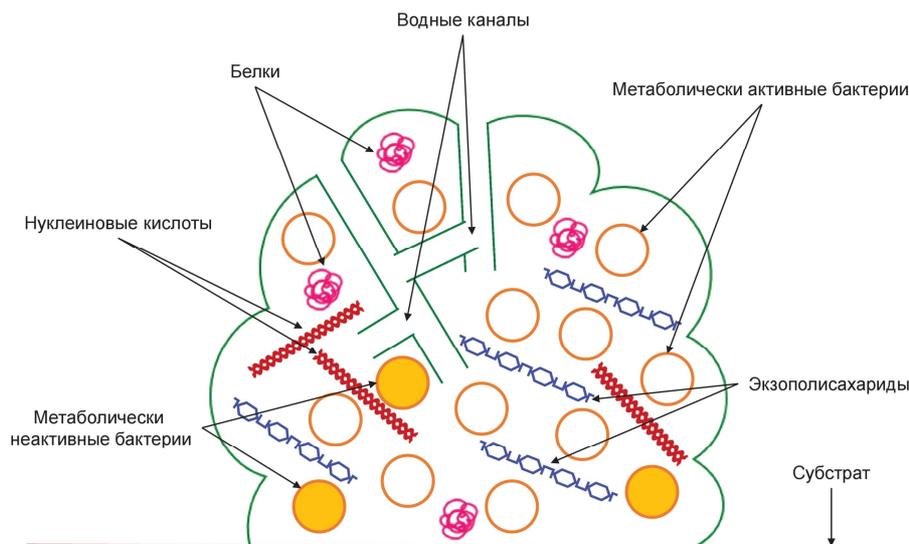


Рис. Структурные компоненты зрелой биопленки

Полисахаридные компоненты биопленок называют *экзополисахаридами*. Особенно важным условием появления зрелой биопленки является продукция именно этого звена. Некоторые исследователи считают наличие полисахаридного компонента необходимым для всех биопленок. Сахара могут различаться по своей структуре и составу, по большей части представлены β -1,6-N-ацетил-D-глюкозамином и целлюлозой. Экзополисахариды могут составлять до 80 % от всего матрикса биопленки.

От общего объема матрикса биопленок *белки* составляют 40 %. Основная часть белков во многих биопленках представлена амилоидоподобными белками: *курли* (*curli*) волокна (CsgA/CsgB белки) у граммотрицательных бактерий и TasA/TapA-белки у бацилл. Особое внимание для исследователей представляют амилоидоподобные структуры бактерий как основные компоненты биопленочных матриксов бактерий и простые модели для изучения инфекционных амилоидов, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями (прионные болезни, болезнь Альцгеймера и Паркинсона). Высокую термостабильность и его адгезивную способность определяют в составе белка *амилоидные группы*. Кроме того, в биопленке выделяют ряд специфических белков, получивших название *варс*-семейства белков (biofilm-associated protein), *лектины* и сахар-связывающие белки, *аутопереносчики*. Эти белки играют роль в межклеточных контактах, прикреплении по типу клетка-клетка и клетка-субстрат и способствуют связыванию полисахаридов в организации биопленки [3].

Внеклеточная ДНК (eDNA) способна экскретироваться путем везикулярного транспорта, однако основной способ ее выделения в матрикс – это лизис клеток. Эта ДНК участвует в горизонтальном переносе генов в пленках, передаче сигналов между клетками, может играть структурную роль и служить мишенью для экзонуклеаз. Суммарное содержание ДНК в матриксе может варьировать в зависимости от вида и штамма микроорганизма [1].

Общее соотношение количества матрикса и клеток в биопленке может сильно меняться. Считается, что в некоторых случаях клетки могут занимать лишь 10 % объема биопленки. Клетки в биопленке могут находиться на разных стадиях развития клеточного цикла. Следовательно, в ее состав могут входить как отмершие, так и разрушившиеся клетки.

Основной функцией матрикса, помимо каркасной (обеспечение стабильности биопленки), является функция защиты. Матрикс создает защиту бактерии в биопленке от антибактериальных препаратов, а также от неблагоприятных воздействий внешней среды (рН среды, осмотический шок, высыхание, ультрафиолетовое облучение, фагоцитоз, факторы иммунной защиты организма и др.). Эндоплазматическая сеть сорбирует металлы и минералы, растворенные органические вещества, концентрирует ферменты и ростовые факторы. Сложная организация биопленок обеспечивает возможность метаболической кооперации клеток внутри пространственно хорошо организованных систем, создает условия, способствующие установлению симбиотических взаимоотношений между

бактериями разных видов, передаче сигналов, влияющих на экспрессию генов в популяции бактерий. Поэтому биопленки бактерий часто рассматривают как функциональный аналог многоклеточного организма.

Основные этапы процесса образования биопленок.

Первая стадия – начало формирования биопленок, когда бактерии от планктонного способа существования переходят к способу, связанному с прикреплением клеток к биотическому или абиотическому субстрату. Мутанты, бактериальные клетки, имеющие дефект по подвижности, не могут формировать биопленки. У бактерий существуют несколько типов передвижения клеток по поверхности сред. Так, жгутики осуществляют плавание (swimming) и роение (swarming), а с помощью пилей четвертого типа обеспечивается дергающаяся подвижность (twitching motility). Первичный контакт неприкрепленной бактерии и поверхности среды происходит случайно, то есть при пассивной миграции клеток с током жидкости. Кроме того, первичный контакт возникает, если хемотаксис обуславливает направленное движение. Первая стадия обратима, ее продолжительность составляет несколько секунд, она зависима от неспецифических физико-химических механизмов взаимодействия между поверхностными структурами микроорганизма и самого субстрата.

Вторая стадия адгезии – необратимое связывание бактериальных клеток с поверхностью при помощи адгезинов. Немаловажную роль на этом этапе играют жгутики, фимбрии (пили), поверхностные белки, липополисахариды. Экспрессия около 40 % бактериальных генов, участвующих в процессах мембранного транспорта, синтеза фосфолипидов и липополисахарида, секреции, регуляции генов, изменяется в биопленках бактерий. При этом может происходить активирование экспрессии указанных генов, а также их репрессия. На данном этапе происходит следующее:

- формирование микроколоний;
- соединение клеток, которые были прикреплены к твердой поверхности;
- потеря бактериями подвижности;
- выделение полимеров при склеивании некоторых клеток друг с другом;
- образование внеклеточного полимерного матрикса;
- формирование многоклеточного слоя.

При определенной толщине слоя бактериальных клеток наступает стадия созревания биопленки. Клетки делятся, в результате возникают компактные микроколонии, объединенные внеклеточным полимерным матриксом. При постепенном увеличении микроколоний в размерах они объединяются с образованием макроколоний. Специфические структуры (полости, выросты, поры и каналы) формируются тогда, когда увеличивается толщина биопленки [9, 16, 31]. Возможность роста любой биопленки ограничена доступностью питательных веществ и кислорода, проникновением их в различные слои биопленки, эффективностью удаления метаболитических отходов, pH среды, осмолярностью и другими факторами.

Заключительная стадия в процессе формирования биопленки – ее дисперсия. При достижении биопленкой критической массы возникающее динамическое равновесие приводит к отщеплению клеток наружных слоев биопленки. Покинувшие биопленку клетки диссеминируют в организме, адгезируются на других поверхностях, колонизируют их, таким образом, вновь повторяя цикл. Открепление клеток от зрелой биопленки обеспечивает собственные поверхностно-активные вещества, ферменты альгинатлиазы и другие полисахаридлиазы, содержащиеся в матриксе. Клиническое значение процесса дисперсии заключается в распространении инфекции в организме с формированием новых очагов, а также, как было доказано, в продуцировании планктонных клеток, представляющих большую опасность в связи с приобретением новых свойств, включая устойчивость к антибактериальным препаратам.

Процесс формирования биопленок, так же как синтез факторов патогенности и адаптационная изменчивость бактерий, находится под контролем Quorum Sensing (QS) – особого типа регуляции экспрессии генов прокариотической клетки, зависящего от плотности бактериальной популяции [20].

Это особый тип коммуникации, с помощью которого бактерии в биопленках могут передавать информацию о размере популяции и метаболическом состоянии. QS действует путем синтеза низкомолекулярных сигнальных молекул (аутоиндукторов), способных диффундировать через клеточную стенку, и регуляторных рецепторных белков, с которыми связываются аутоиндукторы [21].

Концентрация сигнальных химических веществ, в качестве которых чаще выступают пептиды или ацилированные лактоны гомосерина (AHL), связана с количеством бактерий одного и того же или разных видов, которые находятся в биопленке и помогают координировать поведение биопленки. По мере увеличения бактериальной популяции и достижения клеточной биомассой критического

значения концентрация аутоиндукторов начинает превышать определенное пороговое значение, что приводит к их взаимодействию с соответствующими регуляторными белками и, как следствие, к индукции экспрессии определенных генов у бактерий. Биологическое значение QS заключается в предоставлении бактериям возможности координированно контролировать экспрессию генов во всей популяции. Это позволяет рассматривать бактериальную популяцию как многоклеточный организм, который благодаря передаче информации от клетки к клетке с использованием QS системы быстрее адаптируется к изменяющимся условиям среды и вырабатывает механизмы защиты от антибактериальных субстанций [18].

Согласно последним публикациям, более 60 % всех микробных инфекций вызваны биопленками [29]. Бактериальные биопленки ответственны более чем за 80 % непроходящих инфекций, включая хронические инфекции легких, остеомиелит, периодонтит, эндокардит и хронические раны. Наличие биопленок подтверждает их важную роль в развитии бактериальной хронической инфекции, связанную с устойчивостью к антибиотикам и факторам иммунной защиты человека.

Традиционная устойчивость к антибиотикам бактерий в планктонной форме достигается путем энзиматической инактивации антибиотика модификацией мишеней действия химиопрепаратов и активным выведением антибиотика из клетки [30]. Эти действия обычно требуют приобретения определенных генетических факторов, таких как гены β -лактамазы или эффлюксные насосы. Одним из наиболее важных аспектов формирования бактериальной биопленки является повышенная устойчивость составляющих ее микробов к антибиотикам и другим стрессорам. Структурная природа биопленок и характеристики sessильных клеток обеспечивают устойчивость к антимикробным агентам, вырабатывающуюся в ответ на действие неблагоприятных условий и факторов защиты хозяина [14, 30, 35, 38].

Свободно живущие бактерии обычно восприимчивы к антибиотикам и действию защитных механизмов организма. А минимальная ингибирующая концентрация (МИС) и минимальная бактерицидная концентрация (МВС) антибиотиков для биопленочных бактерий в 100–1 000 раз выше, чем для планктонных бактерий, и, возможно, в sessильной (биопленочной) форме микробы в 150–3 000 раз устойчивее к дезинфицирующим средствам [28, 30]. Несмотря на десятилетние исследования, мало известно о молекулярных механизмах устойчивости к антибиотикам в биопленках. Тем не менее эти механизмы можно разделить на внутренние (или врожденные) и внешние (или индуцированные) факторы антибиотикорезистентности биопленок [10].

Внутренние факторы устойчивости активируются как часть пути развития биопленки и являются неотъемлемыми характеристиками морфологии и физиологии биопленки, возникающими в результате перехода к sessильной форме.

В качестве врожденных факторов могут выступать: матрица биопленки, создание микросред в биопленках, дифференциация в персистирующие клетки, увеличение производства окислительного стресса, активация синтеза бактериальных эффлюкс-насосов.

Матрица биопленки может действовать как диффузионный барьер, препятствующий достижению эффективной концентрации антибиотика внутри биопленки. Последние исследования по моделированию биопленок показали, что, хотя ограниченная диффузия антибиотиков может привести к гибели внешнего слоя бактерий, она также стимулирует субпопуляции бактерий, расположенные глубже в биопленке, для принятия адаптивных изменений и тем самым способствует выработке факторов резистентности [37].

Создание микросред в биопленках. Истощение питательных веществ и кислорода внутри биопленок может вызвать изменение метаболической активности и привести к замедлению роста бактерий. Проведенные исследования выявили уменьшение содержания кислорода и наличие гипоксических зон глубоко в биопленках в сочетании с ограничением диффузии питательных веществ через биопленки [17, 30]. Этот факт является одним из объяснений пониженной восприимчивости биопленок к антибиотикам [13, 39]. В целом все противомикробные препараты более эффективны в уничтожении быстро растущих клеток.

Дифференциация в персистирующие клетки. Считается, что персистирующие клетки не растут или медленно растут, а также имеют значительно сниженную восприимчивость к антибиотикам [26]. Персистеры – это небольшие субпопуляции бактерий в биопленках, дифференцирующиеся в дремлющие клетки, способные пережить экстремальное действие антибиотиков и предположительно являющиеся результатом адаптационной изменчивости, а не стабильных генетических изменений [22]. Постоянное присутствие дремлющих клеток внутри биопленки резко тормозит полное уничтожение биопленки, даже после длительного приема антибиотика в высоких концентрациях. В то время как

большинство планктонных персистеров атакуется клетками иммунной системы, персистеры в толще биопленок остаются недоступными. Именно персистирующие клетки вызывают рецидивы инфекции, а также могут становиться потенциальными производителями резистентных (со специфичными программами противодействия антимикробным препаратам) клонов.

Окислительный стресс вызывается дисбалансом между продукцией окислителей (свободные радикалы, перекись и оксид азота) и уровнями антиоксидантной защиты.

Активация синтеза бактериальных эффлюкс-насосов обеспечивает выкачивание противомикробных препаратов из клеток [27, 40].

Факторы, возникающие в результате индукции транскрипции при лечении антибиотиком, являются внешними или индуцированными факторами сопротивления. В биопленках по сравнению с планктоннорастущими изогенными бактериями значительно увеличены частота мутаций бактерий и горизонтальная передача генов. Эти физиологические условия объясняют, почему биопленочные бактерии легко вырабатывают резистентность к множеству антибиотиков.

Инфекции при развитии биопленок в некотором смысле очень похожи на инфекции, вызванные планктонными формами при отсутствии иммунного ответа. Биопленочный экзополимер физически защищает бактериальные клетки от компонентов иммунной системы. Этим можно объяснить динамику выживания биопленки *in vivo*, при которой первоначальное применение бактерицидного антибиотика уничтожает большую часть биопленки, оставляя небольшую долю выживших бактерий [2]. Если концентрация антибиотика временно падает, или антибиотикотерапия прекращается в связи с исчезновением симптомов заболевания при уничтожении планктонных бактериальных клеток, то персистеры вновь формируют биопленку, которая начинает терять новые планктонные клетки. Эта динамика объясняет возникновение ухудшений состояния здоровья пациентов при биопленочных инфекциях и необходимость при их возникновении длительной антибактериальной терапии. Даже если биопленка содержит меньше персистирующих бактерий, чем планктонная популяция, она выживает лучше при антибиотикотерапии и становится более устойчивой к антибиотикам и иммунным атакам. Таким образом, устойчивость биопленок основана на лучшем выживании бактерий, защищенных экзополисахаридной матрицей, при лечении антибиотиками и воздействии факторов иммунитета, которые эффективно уничтожают планктонные бактерии, но не биопленочные персистирующие бактерии. После того как концентрация антибиотика падает, персистирующие бактерии восстанавливают биопленку, которая становится еще более устойчивой к воздействию антибиотиков и факторов иммунитета [11].

Важное клиническое значение имеет феномен повышенной антибиотикоустойчивости бактерий в биопленках с развитием антибиотикотолерантности. Явление антибиотикотолерантности представляет собой фенотипическое проявление устойчивости к антибактериальному препарату при отсутствии генетически-детерминированных факторов антибиотикорезистентности. Биопленка при этом может быть одним из факторов, обеспечивающих локальное снижение количества антибиотика до сублетальных концентраций. Продолжительное воздействие таких концентраций создает генетическое давление на популяцию бактериальных клеток и ускоренное закрепление мутаций, обеспечивающих антибиотикорезистентность [19, 34].

Более чем 60 % хронических ран колонизированы бактериальными биопленками. Установлено, что формирование бактериями биопленок в ранах сопровождается синтезом бактериальных протеаз, инактивирующих факторы иммунной защиты человека и создающих благоприятные условия для колонизации ран бактериями. Действие бактериальных протеаз приводит к замедлению закрытия ран и длительному сохранению воспаления [36].

Исследования *in vitro* действия среды, полученной при культивировании биопленок изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из хронической язвы, на культуры эпидермальных кератиноцитов показали уменьшение их жизнеспособности [23]. Среда, полученная из биопленок метициллиноустойчивых штаммов *S. aureus*, вызывала снижение миграции и последующую гибель дермальных фибробластов [24].

Серьезную проблему представляют собой биопленки, сформированные на поверхности имплантированных медицинских устройств. Наличие искусственной поверхности, как правило, не позволяет факторам иммунной системы в полном объеме взаимодействовать с патогенным агентом, а следовательно, обеспечить полную эрадикацию инфекции. Этот факт является особенно актуальным в области кардиоторакальной сосудистой хирургии, травматологии, ортопедии. Во многих случаях наличие имплантат-ассоциированных инфекций у таких больных является показанием к экспланта-

ции имплантированного медицинского устройства, санации очага инфекции и замене на новое устройство. Однако такие вмешательства всегда сопряжены с повышенной смертностью [15, 25, 33].

Таким образом, инфекции, ассоциированные с бактериальными биопленками, являются насущной проблемой современной медицины. В настоящее время активно разрабатываются подходы к их профилактике и лечению. Создана база агентов против бактериальных биопленок. Описано 23 типа таких агентов, включающих в себя как искусственные молекулярные и наноконструкции, так и выделенные штаммы микроорганизмов, в том числе бактерии-антагонисты и бактериофаги [32]. Однако не разработаны средства, обеспечивающие полную эрадикацию зрелых биопленок, особенно сформированных на поверхностях имплантируемых медицинских устройств. Поэтому дальнейшее расширение арсенала средств, позволяющих успешно бороться с биопленками, образованными клинически значимыми бактериями, является весьма актуальным.

Список литературы

1. Белобородова, Н. В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н. В. Белобородова, И. Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53, № 11-12. – С. 44–59.
2. Голуб, А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? / А. В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 23–29.
3. Ильина, Т. С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина : феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т. С. Ильина, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 11. – С. 1445–1456.
4. Мазлов, А. М. Оптимизация использования антибактериальных препаратов в акушерском наблюдательном отделении областного перинатального центра / А. М. Мазлов, К. П. Воронцева, Н. А. Булах // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы III международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2018. – С. 116–117.
5. Мазлов, А. М. Правовые основы и нравственность проведения биомедицинского эксперимента на человеке / А. М. Мазлов, А. В. Давыдова // Colloquium-journal. – 2018. – № 11–10 (22). – С. 37–38.
6. Марданова, А. М. Биопленки : основные методы исследования : учебно-методическое пособие / А. М. Марданова, Д. А. Кабанов, Н. Л. Рудакова, М. Р. Шарипова. – Казань : Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2016. – 42 с.
7. Ножевникова, А. И. Мультивидовые биопленки в экологии, медицине и биотехнологии / А. И. Ножевникова, Е. А. Бочкова, В. К. Плаунов // Микробиология. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 623–644.
8. Хмель, И. А. Биопленки бактерий и связанные с ними трудности медицинской практики / И. А. Хмель. – Режим доступа : <https://img.ras.ru/files/center/biofilms.doc>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.11.2018.
9. Aguilar, C. Quorum-Sensing system and stationary-phase sigma factor (rpoS) of the onion pathogen *Burkholderia cepacia* genomovar I type strain, ATCC 25416 / C. Aguilar, I. Bertani, V. Venturi // Applied and environmental microbiology. – 2003. – Vol. 69, № 3. – P. 1739–1747.
10. Anderson, G. G. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms / G. G. Anderson, G. A. O’Toole // Current topics in microbiology and immunology. – 2008. – Vol. 322. – P. 85–105.
11. Biofilms infection, and antimicrobial therapy / ed. J. Pace, M. Rupp, R. Finch. – Abingdon : Taylor & Francis Group, LLC, 2006. – 520 p.
12. Briandet, R. Fluorescence correlation spectroscopy to study diffusion and reaction of bacteriophages inside biofilms / R. Briandet, P. Lacroix-Gueu, M. Renault, S. Lecart, T. Meylheuc, E. Bidnenko, K. Steenkeste, M. N. Bellon-Fontaine, M. P. Fontaine-Aupart // Applied and environmental microbiology. – 2008. – Vol. 74, № 7. – P. 2135–2143. doi: 10.1128/AEM.02304-07.
13. Costerton, J. W. Microbial biofilms / J. W. Costerton, Z. Lewandowski, D. E. Caldwell, D. R. Korber, H. M. Lappin-Scott // Annual review of microbiology. – 1995. – Vol. 49. – P. 711–745.
14. Costerton, W. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirliff, M. Pasmore, C. Post, G. Ehrlich // The Journal of clinical investigation. – 2003. – Vol. 112, № 10. – P. 1466–1477. doi: 10.1172/JCI20365.
15. Darouiche, R. O. Treatment of infections associated with surgical implants / R. O. Darouiche // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 350, № 14. – P. 1422–1429. doi: 10.1056/NEJMr035415.
16. Donlan, R. M. Biofilm elimination on intravascular catheters : important considerations for the infectious disease practitioner / R. M. Donlan // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2011. – Vol. 52, № 8. – P. 1038–1045. doi: 10.1093/cid/cir077.
17. Dunne, W. M. Jr. Bacterial adhesion : seen any good biofilms lately? / W. M. Jr. Dunne // Clinical microbiology reviews. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 155–166.
18. Flemming, H. C. The biofilm matrix / H. C. Flemming, J. Wingender // Nature reviews. Microbiology. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 623–633. doi: 10.1038/nrmicro2415.

19. Gefen, O. TDtest : easy detection of bacterial tolerance and persistence in clinical isolates by a modified disk-diffusion assay / O. Gefen, B. Chekol, J. Strahilevitz, N. Q. Balaban // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – Article № 41284. doi: 10.1038/srep41284.
20. Hall-Stoodley, L. Bacterial biofilms : from the natural environment to infectious diseases / L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton, P. Stoodley // *Nature reviews. Microbiology*. – 2004. – Vol. 2, № 2. – P. 95–108.
21. Hentzer, M. Quorum sensing in biofilms: Gossip in slime city / M. Hentzer, M. Givskov, L. Eberl // in *Microbial Biofilms* / ed. M. Ghannoum, G. A. O'Toole. – Washington : ASM Press, 2004. – P. 118–140. doi: 10.1128/9781555817718.ch7.
22. Keren, I. Persister cells and tolerance to antimicrobials / I. Keren, N. Kaldalu, A. Spoering, Y. P. Wang, K. Lewis // *FEMS microbiology letters*. – 2004. – Vol. 230, № 1. – P. 13–18. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00856-5.
23. Kirker, K. R. Loss of viability and induction of apoptosis in human keratinocytes exposed to *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro / K. R. Kirker, P. R. Secor, G. A. James, P. Fleckman, J. E. Olerud, P. S. Stewart // *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 690–699. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00523.x.
24. Kirker, K. R. Differential effects of planktonic and biofilm MRSA on human fibroblasts / K. R. Kirker, G. A. James, P. Fleckman, J. E. Olerud, P. S. Stewart // *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*. – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 253–261. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00769.x.
25. Kuehn, C. Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution / C. Kuehn, K. Graf, W. Heuer, A. Hilfiker, I. F. Chaberny, M. Stiesch, A. Haverich // *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 875–879. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.10.018.
26. Lewis, K. Persister cells and the riddle of biofilm survival / K. Lewis // *Biochemistry (Moscow)*. – 2005. – Vol. 70, № 2. – P. 267–274.
27. Liao, J. The MerR-like regulator BrIR confers biofilm tolerance by activating multidrug-efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / J. Liao, M. J. Schurr, K. Sauer // *Journal of bacteriology*. – 2013. – Vol. 195, № 15. – P. 3352–3363. doi: 10.1128/JB.00318-13.
28. Mah, T. F. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T. F. Mah, G. A. O'Toole // *Trends in microbiology*. – 2001. – Vol. 9, № 1. – P. 34–39.
29. Nwodo, U. Bacterial exopolysaccharides: functionality and prospects / U. Nwodo, G. Ezeikel, A. Okoh // *International journal of molecular sciences*. – 2012. – Vol. 13, № 11. – P. 14002–14015. doi: 10.3390/ijms131114002.
30. Patel, R. Biofilms and antimicrobial resistance / R. Patel // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2005. – Vol. 437. – P. 41–47.
31. Popat, R. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms / R. Popat, S. A. Cruz, M. Messina, P. Williams, S. A. West, S. P. Diggle // *Proceedings. Biological sciences*. – 2012. – Vol. 279, № 1748. – P. 4765–4771. doi: 10.1098/rspb.2012.1976.
32. Rajput, A. aBiofilm : a resource of anti-biofilm agents and their potential implications in targeting antibiotic drug resistance / A. Rajput, A. Thakur, S. Sharma, M. Kumar // *Nucleic acids research*. – 2018. – Vol. 46, № D1. – P. D894–D900. doi:10.1093/nar/gkx1157.
33. Sohail, M. R. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections / M. R. Sohail, D. Z. Uslan, A. H. Khan, P. A. Friedman, D. L. Hayes, W. R. Wilson, J. M. Steckelberg, S. Stoner, L. M. Baddour // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 18. – P. 1851–1859. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.072.
34. Stewart, P. S. Antimicrobial Tolerance in Biofilms / P. S. Stewart // *Microbiology spectrum*. – 2015. – Vol. 3, № 3. – MB-0010-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0010-2014.
35. Stoodley, P. Biofilm as complex differentiated communities / P. Stoodley, K. Sauer, D. G. Davies, J. W. Costerton // *Annual review of microbiology*. – 2002. – Vol. 56. – P. 187–209. doi: 10.1146/annurev.micro.56.012302.160705.
36. Suleman, L. Extracellular Bacterial Proteases in Chronic Wounds : A Potential Therapeutic Target? / L. Suleman // *Advances in wound care*. – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. 455–463. doi: 10.1089/wound.2015.0673.
37. Szomolay, B. Adaptive responses to antimicrobial agents in biofilms / B. Szomolay, I. Klapper, J. Dockery, P. S. Stewart // *Environmental microbiology*. – 2005. – Vol. 7, № 8. – P. 1186–1191. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00797.x.
38. Vuong, C. A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence / C. Vuong, S. Kocianova, J. M. Voyich, Y. Yao, E. R. Fischer, F. R. DeLeo, M. J. Otto // *The Journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279, № 52. – P. 54881–54886.
39. Werner, E. Stratified growth in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / E. Werner, F. Roe, A. Bugnicourt, M. J. Franklin, A. Heydorn, S. Molin, B. Pitts, P. S. Stewart // *Applied and environmental microbiology*. – 2004. – Vol. 70, № 10. – P. 6188–6196. doi: 10.1128/AEM.70.10.6188-6196.2004.
40. Zhang, L. Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics / L. Zhang, T. F. Mah // *Journal of bacteriology*. – 2008. – Vol. 190, № 13. – P. 4447–4452. doi: 10.1128/JB.01655-07.

References

1. Beloborodova N. V., Bayramov I. T. Rol' mikrobykh soobshchestv ili bioplenok v kardiokhirurgii [Role of microbial associations or biofilms in cardiosurgery]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2008, vol. 53, no. 11-12, pp. 44–59.
2. Golub A. V., Bakterial'nye bioplenki – novaya tsel' terapii? [Bacterial Biofilms – a New Therapeutic Target?]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2012, vol. 14, no. 1, pp. 23–29.
3. Il'ina T. S., Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Bioplenki kak sposob sushchestvovaniya bakteriy v okruzhayushchey srede i organizme khozyaina: fenomen, geneticheskiy kontrol' i sistemy regulyatsii ikh razvitiya [Biofilms as a mode of existence of bacteria in external environment and host body: The phenomenon, genetic control, and regulation systems of development]. *Genetika* [Genetics], 2004, vol. 40, no. 11, pp. 1445–1456.
4. Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.
5. Mazlov A. M., Davydova A. V. Pravovye osnovy i nravstvennost' provedeniya biomeditsinskogo eksperimenta na cheloveke [Legal bases and morality of carrying out the biomedical experiment on the person]. *Colloquium-journal*, 2018, no. 11–10 (22), pp. 37–38.
6. Mardanova A. M., Kabanov D. A., Rudakova N. L., Sharipova M. R. Bioplenki: osnovnye metody issledovaniya: uchebno-metodicheskoe posobie [Biofilms: basic research methods: a teaching aid]. Kazan', Kazan Federal University, 2016, 42 p.
7. Nozhevnikova A. I., Bochkova E. A., Plaunov V. K. Mul'tividovye bioplenki v ekologii, meditsine i biotekhnologii [Multi-species biofilms in ecology, medicine, and biotechnology]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 2015, vol. 84, no. 6, pp. 623–644.
8. Khmel' I. A. Bioplenki bakteriy i svyazannye s nimi trudnosti meditsinskoy praktiki [Bacterial biofilms and the associated difficulties of medical practice]. Available at: <https://img.ras.ru/files/center/biofilms.doc> (accessed 10 November 2018).
9. Aguilar C., Bertani I., Venturi V. Quorum-Sensing system and stationary-phase sigma factor (rpoS) of the onion pathogen *Burkholderia cepacia* genomovar I type strain ATCC 25416. *Applied and environmental microbiology*, 2003, vol. 69, no. 3, pp. 1739–1747.
10. Anderson G. G., O'Toole G. A. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Current topics in microbiology and immunology*, 2008, vol. 322, pp. 85–105.
11. *Biofilms infection, and antimicrobial therapy*. Ed. J. Pace, M. Rupp, R. Finch. Abingdon: Taylor & Francis Group LLC., 2006, pp. 520.
12. Briandet R., Lacroix-Gueu P., Renault M., Lecart S., Meylheuc T., Bidnenko E., Steenkeste K., Bellon-Fontaine M. N., Fontaine-Aupart M. P. Fluorescence correlation spectroscopy to study diffusion and reaction of bacteriophages inside biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 2008, vol. 74, no. 7, pp. 2135–2143. doi: 10.1128/AEM.02304-07.
13. Costerton J. W., Lewandowski Z., Caldwell D. E., Korber D. R., Lappin-Scott H. M. Microbial biofilms. *Annual review of microbiology*, 1995, vol. 49, pp. 711–745.
14. Costerton W., Veeh R., Shirliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *The Journal of clinical investigation*, 2003, vol. 112, no. 10, pp. 1466–1477. doi: 10.1172/JCI20365.
15. Darouiche R. O. Treatment of infections associated with surgical implants. *The New England journal of medicine*, 2004, vol. 350, no. 14, pp. 1422–1429. doi: 10.1056/NEJMra035415.
16. Donlan R. M. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2011, vol. 52, no. 8, pp. 1038–1045. doi: 10.1093/cid/cir077.
17. Dunne W. M. Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical microbiology reviews*, 2002, vol. 15, no. 2, pp. 155–166.
18. Flemming H. C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nature reviews. Microbiology*, 2010, vol. 8, no. 9, pp. 623–633. doi: 10.1038/nrmicro2415.
19. Gefen O., Chekol B., Strahilevitz J., Balaban N. Q. TDtest: easy detection of bacterial tolerance and persistence in clinical isolates by a modified disk-diffusion assay. *Scientific reports*, 2017, vol. 7, Article no. 41284. doi: 10.1038/srep41284.
20. Hall-Stoodley L., Costerton J. W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews. Microbiology*, 2004, vol. 2, no. 2, pp. 95–108.
21. Hentzer M., Givskov M., Eberl L. Quorum sensing in biofilms: Gossip in slime city. In *Microbial Biofilms*. Ed. M. Ghannoum, G.A. O'Toole. Washington, ASM Press, 2004, pp. 118–140. doi: 10.1128/9781555817718.ch7.

22. Keren I., Kaldalu N., Spoering A., Wang Y. P., Lewis K. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS microbiology letters*, 2004, vol. 230, no. 1., pp. 13–18. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00856-5.
23. Kirker K. R., Secor P. R., James G. A., Fleckman P., Olerud J. E., Stewart P. S. Loss of viability and induction of apoptosis in human keratinocytes exposed to *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*, 2009, vol. 17, no. 5, pp. 690–699. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00523.x.
24. Kirker K. R., James G. A., Fleckman P., Olerud J. E., Stewart P. S. Differential effects of planktonic and biofilm MRSA on human fibroblasts. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*, 2012, vol. 20, no. 2, pp. 253–261. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00769.x.
25. Kuehn C., Graf K., Heuer W., Hilfiker A., Chaberny I. F., Stiesch M., Haverich A. Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 2010, vol. 37, no. 4, pp. 875–879. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.10.018.
26. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. *Biochemistry (Moscow)*, 2005, vol. 70, no. 2, pp. 267–274.
27. Liao J., Schurr M. J., Sauer K. The MerR-like regulator BrlR confers biofilm tolerance by activating multidrug-efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Journal of bacteriology*, 2013, vol. 195, no. 15, pp. 3352–3363. doi: 10.1128/JB.00318-13.
28. Mah T. F., O’Toole G. A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in microbiology*, 2001, vol. 9, no. 1, pp. 34–39.
29. Nwodo U., Ezeikel G., Okoh A. Bacterial exopolysaccharides: functionality and prospects. *International journal of molecular sciences*, 2012, vol. 13, no. 11, pp. 14002–14015. doi: 10.3390/ijms131114002.
30. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clinical orthopaedics and related research*, 2005, vol. 437, p. 41–47.
31. Popat R., Cruz S. A., Messina M., Williams P., West S. A., Diggle S. P. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms. *Proceedings. Biological sciences*, 2012, vol. 279, no. 1748, pp. 4765–4771. doi: 10.1098/rspb.2012.1976.
32. Rajput A., Thakur A., Sharma S., Kumar M. aBiofilm: a resource of anti-biofilm agents and their potential implications in targeting antibiotic drug resistance. *Nucleic acids research*, 2018, vol. 46, no. D1, pp. D894–D900. doi:10.1093/nar/gkx1157.
33. Sohail M. R., Uslan D. Z., Khan A. H., Friedman P. A., Hayes D. L., Wilson W. R., Steckelberg J. M., Stoner S., Baddour L. M. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, vol. 49, no. 18, pp. 1851–1859. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.072.
34. Stewart P. S. Antimicrobial Tolerance in Biofilms. *Microbiology spectrum*, 2015, vol. 3, no. 3, MB-0010-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0010-2014.
35. Stoodley P., Sauer K., Davies D. G., Costerton J. W. Biofilm as complex differentiated communities. *Annual review of microbiology*, 2002, vol. 56, pp. 187–209. doi: 10.1146/annurev.micro.56.012302.160705.
36. Suleman L. Extracellular Bacterial Proteases in Chronic Wounds: A Potential Therapeutic Target? *Advances in wound care*, 2016, vol. 5, no. 10, pp. 455–463. doi: 10.1089/wound.2015.0673.
37. Szomolay B., Klapper I., Dockery J., Stewart P. S. Adaptive responses to antimicrobial agents in biofilms. *Environmental microbiology*, 2005, vol. 7, no. 8, pp. 1186–1191. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00797.x.
38. Vuong C., Kocianova S., Voyich J. M., Yao Y., Fischer E. R., DeLeo F. R., Otto M. J. A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence. *The Journal of biological chemistry*, 2004, vol. 279, no. 52, pp. 54881–54886.
39. Werner E., Roe F., Bugnicourt A., Franklin M. J., Heydorn A., Molin S., Pitts B., Stewart P. S. Stratified growth in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 2004, vol. 70, no. 10, pp. 6188–6196. doi: 10.1128/AEM.70.10.6188-6196.2004.
40. Zhang L., Mah T. F. Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics. *Journal of bacteriology*, 2008, vol. 190, no. 13, pp. 4447–4452. doi: 10.1128/JB.01655-07.

УДК 577.161.22: 615.453: 612.015.6;618.2-089.163; 618.6

DOI 10.17021/2018.13.4.43.54

© Д.В. Компанцев, Т.С. Гутнова,

Т.А. Шаталова, 2018

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА (ВИТАМИНА D₃) И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

Компанцев Дмитрий Владиславович, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru.

Гутнова Таисия Скандарбековна, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: tgutnova@mail.ru.

Шаталова Татьяна Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Кирова, д. 33, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: shata61@bk.ru.

Сведения о биологической и физиологической роли витамина D₃ за последние 30 лет существенно изменились. Стало известно о его значительном влиянии на фертильность как мужчин, так и женщин. Проведено исследование современных данных о фармакологических эффектах, оптимальных дозах и ассортименте лекарственных форм витамина D₃. Анализ показал, что в состав лекарственных препаратов витамина D₃, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят: холекальциферол, альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол. Лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата импортного производства: Аквадетрим, Вигантол, D₃-капелька, поэтому разработка отечественного препарата весьма актуальна. При нарушениях процессов метаболизма всасывается только 50 % пероральной дозы витамина D₃. Подтверждена необходимость создания новой твердой лекарственной формы витамина D₃ с концентрацией холекальциферола не менее 3 000 МЕ. Для ее производства предполагается использовать циклодекстрин и маннитол (Parteck НРВ и Parteck М, «Merck KGaA», Германия), которые могут обеспечить стабильность препарата в организме и его хорошую усвояемость. Таблетки витамина D₃, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, удобные для применения, стабильные при хранении, обеспечивающие необходимый фармакологический эффект, могут стать альтернативой уже известным импортным препаратам.

Ключевые слова: дефицит витамина D₃, холекальциферол, биодоступность, внескелетные эффекты, репродуктивное здоровье, беременность, период лактации, циклодекстрин, маннит (Mannitol).

MODERN ASPECTS OF THE USE OF CHOLECALCIFEROL (VITAMIN D₃) AND PROSPECTS OF THE DEVELOPMENT OF SOLID DOSAGE FORMS BASED ON IT

Kompancev Dmitriy V., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: d.v.kompancev@pmedpharm.ru.

Gutnova Taisiya S., post-graduate student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: tgutnova@mail.ru.

Shatalova Tatyana A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 33 Kirova St., Pyatigorsk, 357500, Russian, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: shata61@bk.ru.

Data on the biological and physiological role of vitamin D₃ have changed significantly over the past 30 years. It became known about its significant impact on fertility of both men and women. We have studied the current data on

pharmacological effects and optimal doses, the range of dosage forms of vitamin D₃. The analysis showed that the composition of drugs of vitamin D₃, permitted for use in the Russian Federation, include: cholecalciferol, alfacalcidol, paricalcitol, calcitriol. Only three drugs of foreign production contain a medical dose of vitamin D for women: Akvadetrim, Vigantol, D₃-droplet, therefore, the development of domestic drug is relevant. Only 50 % of the oral dose of vitamin D₃ is absorbed in metabolic disorders. We have confirmed the need to create a new solid dosage form of vitamin D₃ with a concentration of cholecalciferol of at least 3000 IU. For its production we suggest using the cyclodextrin and mannitol (Parteck HPB and Parteck M, "Merck KGaA", Germany). They can ensure the stability of the drug in the body and its good digestibility. Vitamin D₃ tablets, coated with an intestinal-soluble shell will be convenient for use, stable during storage, provide the necessary pharmacological effect. Such dosage form can be an alternative to the already known imported drugs.

Key words: *vitamin D₃ deficiency, cholecalciferol, bioavailability, extraskelatal effects, reproductive health, pregnancy, lactation, cyclodextrin, Mannitol.*

Значительное расширение спектра доказанных фармакологических эффектов от использования различных лекарственных форм витамина D₃ сформировало обеспеченный спрос на его монопрепараты [8]. Промышленность выпускает витамин D₃ в виде растворов (растворители: масло, спирт), эмульсии М/В, капсул и жевательных таблеток [27]. Спиртовой раствор этого витамина не удобен в применении, так как после вскрытия упаковки с раствором происходит испарение растворителя, концентрация витамина повышается. С точки зрения биодоступности и полноты всасывания масляный раствор витамина D₃ имеет преимущества по сравнению со спиртовыми растворами, так как он быстрее всасывается в тонком кишечнике. Неудобство масляного раствора состоит в сложности дозирования из-за его высокой вязкости, в его неприятном вкусе, коротком сроке хранения из-за нестабильности самих масел как растворителей [1, 15, 25]. Эмульсии витамина D₃ быстро всасываются (скорость выше, чем у масляного раствора), приятны на вкус, однако содержат достаточно большое количество вспомогательных веществ (стабилизаторов и антиоксидантов), которые могут вызывать аллергические реакции [30, 36].

Более удобны в этом отношении таблетки и капсулы. Таблетки являются удобной для применения лекарственной формой: не требуют особых материалов для упаковки, условий транспортировки и хранения, имеют более продолжительный срок хранения (чем капсулы) [23].

При использовании препаратов витамина D₃ следует учитывать, что они обладают кумулятивными свойствами. Их надо принимать под лабораторным наблюдением, при длительном применении следует производить исследование содержания кальция в крови и моче [27, 36].

В представленной работе изучены современные данные о фармакологических эффектах и оптимальных дозах витамина D, ассортименте зарегистрированных и представленных в розничной продаже лекарственных форм витамина D₃. Кроме того, по заявленной теме был проведен анализ научных публикаций, которые указывают на необходимость конструирования и исследования твердой лекарственной формы витамина D₃, построенной с учетом современных тенденций фармацевтической технологии, а также актуальных данных о метаболизме витамина D.

Такой лекарственной формой должны стать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Ядро таблетки предполагается создать с использованием современных вспомогательных веществ, способных оказывать активное влияние на всасывание препарата из кишечника. Сконструированный таким образом препарат обеспечит пролонгацию эффекта и лучшую по сравнению с существующими аналогами всасываемость активного начала.

В начале XX века вследствие развития органической химии наблюдался активный интерес исследователей разных стран к изучению биологически активных соединений, содержащихся в продуктах питания, для лечения таких распространенных заболеваний, как бери-бери, цинга, рахит. Результатом этих изысканий стало открытие витаминов [6, 31].

Историю открытия и изучения физиологической роли витамина D можно разделить на несколько этапов, первый из которых ознаменовался определением роли витамина D в предотвращении рахита и установлением его химической структуры.

В 1914 г. Э. Мелленби было установлено, что рыбий жир предотвращает рахит у животных [31]. В 1922 г. Э. Макколам и М. Дэвис нейтрализовали витамин А в рыбьем жире и подтвердили сохранение лечебного эффекта очищенного жира при рахите. Они предположили, что такой эффект обусловлен наличием нового витамина. Впоследствии открытый витамин получил имя четвертой буквы латинского алфавита – «D» [35].

В 1924 г. А. Гессом было показано, что при облучении ультрафиолетовыми лучами некоторых

видов пищи [32] ее противорахитическое действие усиливается. Кроме того, ученый доказал, что витамин D образуется в коже человека под действием солнечного света [32].

В 1928 г. А. Виндаус получил Нобелевскую премию за изучение химической структуры холекальциферола (витамин D₃) [32].

В настоящее время известно несколько соединений-стеринов, которые можно отнести к формам витамина D. Наиболее известны эргокальферол (D₂) и холекальциферол (D₃) [41], играющие наиболее важную роль в обмене веществ человека.

Эргокальциферол попадает в организм человека с растительной пищей, а холекальциферол – с животной. Эти соединения являются жирорастворимыми и поэтому всасываются в 12-перстной кишке, попадают в печень, гидроксилируются [4, 21]. Витамин D₂ становится сначала 25-гидроксиэргокальциферолом, а D₃ – 25-гидроксихолекальциферолом, а затем происходит формирование 25-дигидроксиэргокальциферола и 25-гидроксихолекальциферола [41].

Холекальциферол участвует в метаболизме кальция и фосфора: влияет на всасывание из желудочно-кишечного тракта, обеспечивает депонирование в костной ткани. Недостаточная концентрация витамина D₃ в организме приводит к снижению усвояемости кальция организмом и «выходу» кальция из костной ткани. У детей (при еще не полностью сформированном скелете) это приводит к остеомаляции, а затем к деформации костей, развитию рахита. У взрослых остеомаляция приводит к развитию остеопороза, который заканчивается переломами костей [5, 26].

Эргокальциферол проходит в организме человека такой же путь метаболизма, как и холекальциферол [16]. Однако его метаболиты менее активны, поэтому с 2012 г. в Российской Федерации препараты витамина D₂ не применяются [16].

Второй этап изучения функции витамина D в организме человека начался в 80-х годах XX века [33], что было связано с открытием его «внекостных» эффектов [7, 13, 40].

В настоящее время установлены следующие «внекостные эффекты» витамина D₃, опосредованно связанные с обменом кальция и фосфора: регулирование процессов нервного возбуждения, тонуса мускулатуры, свертывания крови [7], влияние на экспрессию генов, которые имеют широкий спектр биологических функций, связанных с некоторыми видами онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и аутоиммунными нарушениями [43].

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов обосновали внескелетные эффекты витамина D₃ и его применение для профилактики и лечения следующих заболеваний [28, 29]:

- различных видов онкологических заболеваний молочных желез, яичников, простаты, желудочно-кишечного тракта и других (холекальциферол вызывает угнетение инвазивного клеточного роста и усиление дифференцировки клеток [20, 43];
- сахарного диабета 1 и 2 типа (препарат изменяет толерантность к глюкозе [38, 43, 44, 47, 48];
- ревматоидного артрита (витамин D₃ регулирует экспрессию генов, связанных с предрасположенностью к аутоиммунным расстройствам [43, 45];
- респираторных вирусных заболеваний (холекальциферол влияет на гены, связанные с иммунными функциями) [43];
- нарушений репродуктивных функций человека [17, 18, 19, 39].

Особый интерес представляют данные о выраженном влиянии витамина D₃ на репродуктивную функцию человека и рождение здорового потомства [2, 3]. Такие эффекты связаны с наличием рецепторов к витамину D₃ в яичниках, эндометрии, плаценте и яичках [28, 29].

Холекальциферол увеличивает продукцию тестостерона у мужчин и снижает уровень иммуноглобулина, связывающего половые гормоны [10]. Кроме того, выявлена связь между андрогенным статусом и временем года. Солнечная радиация влияет на уровень витамина D в коже человека. Отмечены пики (март, август), в которые концентрация тестостерона была выше на 16–18 % [37]. Было показано, что концентрация витамина D в сыворотке крови мужчин должна составлять 64,4–124,8 нмоль/л, а более низкий и более высокий уровень витамина D₃ может стать предпосылкой для развития мужского бесплодия [28, 29].

В настоящее время доказано, что витамин D₃ влияет и на содержание эстрогенов [19]. Дефицит холекальциферола увеличивает риск развития синдрома поликистозных яичников [24], во время беременности повышает предрасположенность к ее неблагоприятным исходам: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного сахарного диабета. Результаты исследований подтверждают, что больше 50 % женщин страдают дефицитом или недостаточностью витамина D [20].

Недостаток витамина D₃ отображается и на здоровье потомства. Считается, что он приводит к

более низкому весу при рождении, риску развития сахарного диабета, а также острым и хроническим заболеваниями дыхательных путей [46].

Рекомендованная доза витамина D для приема во время беременности должна составлять до 2 000–4 000 МЕ. В некоторых случаях требуется прием несколько большего количества витамина D беременным женщинам по сравнению с небеременными в целях достижения адекватной концентрации, в таком случае дозировка составляет чуть более 4 000 МЕ ежедневно [18].

Из разных источников следует, что концентрации витамина D, содержащегося в мультивитаминных комплексах для беременных, недостаточно для нормального формирования и развития плода. Средняя профилактическая доза для взрослых составляет 5 000 МЕ ежедневно или 600 000 МЕ 1 раз в месяц, лечебная доза – 5 000–25 000 МЕ ежедневно, профилактическая доза при беременности приравнивается к 6 000 МЕ ежедневно [11].

Изучены возможные пути поступления в организм человека витамина D₃, например, с пищей (табл. 1) или в составе мультикомплексов биологически активных добавок.

Таблица 1

Пищевые источники витамина D₃

Продукт*	Содержание витамина* D ₃ МЕ/100 г
Печень трески	5 000–8 000
Сельдь	294–1 676
Лосось дикий	600–1 000
Лосось консервированный	200–800
Масло сливочное	52
Сметана	50
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44
Говяжья печень	45–15

Примечание: * – по данным Е.А. Пизаровой с соавторами [28, 29]

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что для создания в организме оптимальной концентрации витамина D необходимо употреблять достаточно большое количество продуктов животного происхождения.

Изучение ассортимента лекарственных форм и торговых марок, находящихся в обороте на фармацевтическом рынке Российской Федерации, показало наличие ограниченного перечня монопрепаратов витамина D [36]. Находящиеся в обращении фармацевтические продукты обладают рядом ограничений в отношении удобства приема и дозирования, имеют ограниченные сроки годности из-за возможной порчи вспомогательных компонентов (прогоркание жиров). Детям до 2 лет не рекомендованы комплексные препараты с минералами, поскольку микроэлементы приводят к активации ферментов [14]. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Лекарственные препараты витамина D₃ и его аналоги

Название препарата, производитель	Доза витамина D ₃	Вспомогательные вещества	Форма выпуска
1	2	3	4
Холекальциферол (Холекальциферол) («АкваДетрим», фирма-производитель «Medana PharmaS.A.», Польша)	15 000 МЕ/мл	Бензиловый спирт, макрогола глицерилтрицинолеат	Мицеллярный раствор (наноэмульсия)
Холекальциферол («Вигантол», фирма-производитель «MERCK KGaA», Германия)	20 000 МЕ/мл	Триглицериды	Масляный раствор
Холекальциферол («D ₃ -капелька», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd», Израиль)	4 000 МЕ/мл	Метилпарагидроксибензоат, макрогола глицерилгидроксистеарат, пропиленгликоль	Микроэмульсия
Холекальциферол + Кальция карбонат («Кальций D ₃ Никомед Форте», фирма-производитель «Такеда АС», Норвегия)	400 МЕ/ таблетка	Сорбитол, повидон	Таблетки жевательные

1	2	3	4
Холекальциферол + Кальция карбонат + Алендроновая кислота («Осталон кальций – Д»), фирма-производитель «GEDEON RICHTER Plc.», Венгрия)	400 МЕ/таблетка	Микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид	Таблетки
Альфакальцидол («Альфа Д ₃ -Тева», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd», Израиль)	10 МЕ/капсула, 20 МЕ/ капсула	Этанол абсолютный; арахисовое масло	Капсулы
Альфакальцидол («Альфадол», фирма-производитель «PANACEA BIOTEC Ltd», Индия)	10 МЕ/ капсула	Масло кукурузное	Капсулы
Альфакальцидол («Оксидевит», фирма-производитель «ЗАО “НПК ЭХО”», Россия)	360 МЕ/мл	Ионол пищевой, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное	Масляный раствор
Альфакальцидол («Этальфа», фирма-производитель «Leo Pharmaceutical Products», Дания)	капсулы – 10 МЕ/капсула; капли для приема внутри – 80 МЕ/мл; раствор для внутривенного введения – 80 МЕ/мл	Кунжутное масло, витамин Е; этанол, макроглицеролгидрокс истеарат; кислота лимонная моногидрат; этанол	Капсулы, капли для приема внутри, раствор для внутривенного введения
Альфакальцидол + алендроновая кислота («Тевабон», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries», Израиль)	40 МЕ/капсула	Этанол; арахисовое масло	Таблетки
Альфакальцидол + алендроновая кислота («Тевабон», фирма-производитель «R. P. SCHERER», Германия)	40 МЕ/капсула	Этанол; арахисовое масло	Капсулы
Парикальцитол («Земплар», фирма-производитель «CATALENT PHARMA SOLUTIONS LLS», США)	40 МЕ/капсула	Триглицериды среднецепочечные, желатин, глицерин	Капсулы
Парикальцитол «Земплар», фирма-производитель «HOSPIRA» (Италия)	80 МЕ/мл	Этанол, полиэтиленгликоль	Раствор для внутривенного введения
Кальцитриол («Остеотриол», фирма-производитель «Teva Pharmaceutical Industries Ltd.», Израиль)	10 МЕ/капсула; 20 МЕ/капсула	Бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, глицерил каприлокапрат	Капсулы
Кальцитриол («Рокальтрол», фирма-производитель «R. P. SCHERER», Германия)	10 МЕ/капсула; 20 МЕ/капсула	Бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, масло кокосовое фракционированное	Капсулы

Анализ данных таблицы 2 показал, что в состав лекарственных препаратов витамина D, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят:

1) Холекальциферол (Холекальциферол) (АкваДетрим, Вигантол, Д₃-капелька, Кальций Д₃ Никомед Форте, Осталон кальций – Д);

2) Альфакальцидол – метаболит 1-альфа, 25-дигидроксивитамина D₃ (Альфа-Д₃ Тева, Альфадол, Этальфа, Тевабон);

3) Парикальцитол – синтетический аналог витамина D (Земплар);

4) Кальцитриол – активная форма витамина D₃ (Остеотриол, Рокальтрол). Рекомендованную выше лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата: АкваДетрим, Вигантол, Д₃-капелька.

Все вышеуказанные препараты импортного производства.

Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных [36] представлены в таблице 3.

Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных

Название препарата	Форма выпуска	Содержание витамина D ₃ , МЕ
Элевит Пронатал (Elevit Pronatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	500
АЛФАВИТ Мамино здоровье витаминно-минеральный комплекс	Таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки	400
Витрум Пренатал форте (Vitrum Prenatal forte)	Таблетки, покрытые оболочкой	400
Витажиналь	Капсулы	200
Мульти-табс Перинатал (Multi-tabs Perinatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	200

Анализ состава витаминных комплексов для беременных и кормящих грудью женщин, представленных в таблице 3, выявил, что содержание в них холекальциферола намного меньше рекомендуемого минимального потребления витамина D, что делает очень важным дополнительный прием препаратов витамина D₃ и кальция. Исходя из этого, подтверждается необходимость создания новой таблеточной лекарственной формы витамина D₃ с концентрацией холекальциферола не менее 3 000 МЕ. Большое количество биологически активных добавок, содержащих витамин D₃ (не более 600 МЕ), не покрывает его суточной физиологической потребности беременных и кормящих грудью женщин [22], не говоря уже о терапевтически значимых дозах, обеспечивающих эффект достоверного улучшения состояния метаболизма человека с клиническими проявлениями недостаточности указанного витамина.

Грудное молоко не способно удовлетворить суточную потребность ребенка в витамине D [42], так как в молозиве и материнском молоке его содержание крайне мало – около 16 МЕ/л. Это свидетельствует о том, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют риск развития рахита. Однако существует и обратная связь, так как симптомы развития рахита у ребенка являются отчетливым индикатором дефицитной нехватки витамина D у матери [12].

Таким образом, разработка отечественной лекарственной формы витамина D₃ с оптимальной лечебной дозировкой для взрослых весьма актуальна. В связи с тем, что всасывание витамина D₃ происходит в тонком кишечнике, планируется создать таблетки с кишечнорастворимой оболочкой. Отличительной особенностью таких таблеток является специальное покрытие или специальные вещества, обеспечивающие отсроченное высвобождение действующего вещества, его устойчивость в желудочном соке, и локализацию основного терапевтического действия в кишечном тракте [23], пролонгирующие в определенной степени воздействие активного вещества на рецепторы. Кишечнорастворимые покрытия предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия некоторых фармацевтических субстанций, обладают более выраженными влагозащитными свойствами, чем другие группы покрытий. Они выдерживают 2–4 часа и более воздействия желудочного сока, что позволяет таким таблеткам в неизменном виде пройти через желудок. В кишечном же соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике [23].

Витамин D₃ всасывается из дистального отдела тонкой кишки вместе с жирами, для абсорбции требует наличия желчных кислот и поглощается с помощью хиломикронов в лимфатическую систему. Далее он связывается с липопротеинами крови и переносится в систему кровообращения. При нарушениях процессов метаболизма всасывается только 50 % пероральной дозы витамина D₃ [28]. Для увеличения биодоступности препарата необходимо разобраться с механизмом всасывания этого вещества. При создании лекарственных форм с витамином D₃ очень важно подобрать вспомогательное вещество, которое будет содействовать поступлению холекальциферола в дистальный отдел кишечника в неизменном виде.

Известно, что снижение размера частиц лекарственной субстанции повышает ее всасываемость, однако процесс измельчения имеет ряд существенных недостатков: потери, воздействие повышенной температуры, отсыревание и т.д. Хорошей альтернативой процессу измельчения может быть использование солюбилизаторов, которые активно способствуют превращению частиц твердой таблетки в хорошо усваиваемый организмом продукт. Наиболее востребованные фармацевтической отраслью солюбилизаторы – это производные органических кислот и спиртов, эфиры сахарозы; производные сульфокислот, сорбит, ксилит, органические полисорбаты, природные полимеры (крахмал, желатин), многие другие поверхностно-активные вещества различной химической природы (производные растительных масел, холат, олеат натрия, лаураты калия и натрия) [23].

Для создания современных лекарственных форм и повышения биодоступности различных лекарственных веществ в настоящее время широко используют циклодекстрин и маннитол (маннит) серии Parteck (соответственно Parteck НРВ, Parteck М), которые производятся немецкой фармацевтической компанией «Merck KGaA».

Циклодекстрины являются водорастворимыми циклическими олигосахаридами, состоящими из шести, семи и восьми α -(1-4) – связанных глюкопиранозных субъединиц [9]. В работе А.А. Сандамова (2016) обсуждаются успехи применения циклодекстринов для солюбилизации и растворения ряда труднорастворимых лекарственных веществ и, как следствие, повышения их биодоступности [34]. Каждая молекула циклодекстрина имеет полость, в которую включено лекарственное вещество. Образование «соединение-включения» позволяет защитить лекарственное вещество от трансформации, воздействия кислорода, гидролиза или солнечного света. Таким образом, использование циклодекстрина при разработке таблеток с витамином D₃ позволит повысить его биодоступность и растворимость.

В настоящее время для получения таблеток все чаще используют технологию прямого прессования [23]. Для процесса прямого прессования как для наиболее экономически эффективного способа изготовления таблетированных лекарственных форм снижение доли лекарственного вещества до 1 % и менее может стать проблематичным из-за возникновения проблем с однородностью. Физическое перемешивание в таких случаях может не давать гарантии стабильности и однородности распределения действующего вещества. Согласно общей теории, смесь обладает лучшей стабильностью в случае, если частицы лекарственного и вспомогательного веществ обладают одинаковыми размерами. Однако современные лекарственные вещества зачастую применяются в микронизированной форме. Таким образом, актуальность вспомогательных веществ, которые способны формировать стабильные смеси с микронизированными веществами в процессе прямого прессования, становится особенно высокой. Как заключил А.А. Сандамов в своей статье [34]: «Уникальность Parteck М заключается в очень большой площади поверхности, что обуславливает высококачественную прессуемость и способность адсорбировать дополнительные компоненты. Это позволяет производителю уменьшить размер таблетки, сокращая расход вспомогательного вещества. Уникальная конструкция поверхности Parteck М обуславливает ускоренное разложение и растворение получаемых таблеток. Свойства поверхности таковы, что происходит эффективная адсорбция и высокая однородность распределения действующего вещества в таблетках». На рисунках представлены фотографии частиц смесей аскорбиновой кислоты с маннитолом (рис. 1) и Parteck М 200 (рис. 2) [34], сделанные с помощью электронного микроскопа. Для получения продукта были использованы технологические операции: распылительная сушка (рис. 1) и прямое прессование (рис. 2) [34].

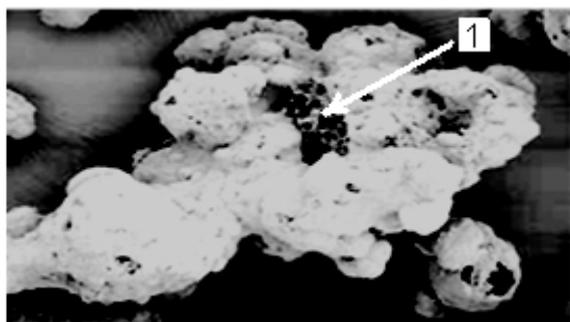


Рис. 1. Маннитол с аскорбиновой кислотой
(частицы аскорбиновой кислоты – 1),
(размер частиц 30 мкм) [34]



Рис. 2. Смесь Parteck М 200 с аскорбиновой кислотой
(частицы аскорбиновой кислоты – 2),
(размер частиц 30 мкм) [34]

Результаты исследований, представленные на рисунках 1 и 2 [34], показывают, что в случае использования Parteck М 200 частицы аскорбиновой кислоты распределяются в толще материала более равномерно, имеют одинаковый размер, что позволяет обеспечить стабильность смеси и однородность дозирования при таблетировании.

Заключение. В состав лекарственных препаратов витамина D, разрешенных к применению в Российской Федерации, входят: холекальциферол (колекальциферол), альфакальцидол, парикальцитол, кальцитриол. Лечебную дозу витамина D для женщин содержат всего три препарата импортного

производства: АкваДетрим, Вигантол, Д₃-капелька, поэтому разработка отечественного препарата актуальна. Таблетки витамина D₃, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, удобные для применения, стабильные при хранении, обеспечивающие необходимый фармакологический эффект, могут стать альтернативой уже известным импортным препаратам.

Список литературы

1. Бирбасова, А. В. Устойчивость к окислению растительных масел в зависимости от жирнокислотного состава / А. В. Бирбасова, Т. И. Тимофеев, С. Н. Никонович, А. И. Шейко // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2015. – № 1 (343). – С. 61–64.
2. Васильева, Э. Н. Метаболические изменения у пациенток с преэклампсией и пациенток группы высокого риска развития преэклампсии при дефиците витамина D / Э. Н. Васильева, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Л. А. Тутубалина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 151.
3. Васильева, Э. Н. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности / Э. Н. Васильева, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 691–696.
4. Громова, О. А. Витамин D. Смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.
5. Древаль, А. В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза / А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, О. М. Лесняк // Врач. – 2008. – № 11. – С. 20–24.
6. Жбанова, Е. В. Витамины : от истории открытия – до наших дней / Е. В. Жбанова. – Мичуринск : Мичуринский государственный аграрный университет, 2009. – 231 с.
7. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20–25.
8. Захарова, И. Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему : пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М. : Российская медицинская академия последилового образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2010. – 96 с.
9. Иванова, Л. А. Получение комплексов циклодекстринов с биологически активными веществами / Л. А. Иванова, Д. Г. Шипарева, С. А. Скрылева, И. С. Тихонова // Пищевая промышленность. – 2011. – № 10. – С. 67–69.
10. Калинин, С. Ю. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С. Ю. Калинин, И. А. Тюзиков, Д. А. Гусакова, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова, Е. А. Греков, А. М. Фомин // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 38–47.
11. Клиническая фармакология : учебник для вузов / под ред. В. Г. Кукеса; 4-е издание, переработанное и дополненное. – 2009. – 1056 с. – Режим доступа: http://vmede.org/sait/?page=1&id=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&menu=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 20.12.2018.
12. Коденцова, В. М. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова, О. И. Мендель, С. А. Хотимченко, А. К. Батурич, Д. Б. Никитюк, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2017. – № 2. – С. 47–62.
13. Коровина, Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 124–129.
14. Кузьмичева, К. П. Значение витаминно-минеральных комплексов в практике врача педиатра / К. П. Кузьмичева, Е. И. Малинина, И. П. Рассохина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 232–233.
15. Ламоткин, С. А. Исследование устойчивости растительных масел к окислению при разработке функциональных масложировых продуктов / С. А. Ламоткин, Г. Н. Ильина // Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2017. – № 1 (193). – С. 10–14.
16. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 12–18.
17. Мальцева, Л. И. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 120–125.
18. Мальцева, Л. И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 18–21.
19. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в снижении плотности молочных желез у женщин с диффузной формой мастопатии / Л. И. Мальцева, Ю. В. Гарифуллова, М. Г. Калинин // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 111–117.
20. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин / Л. И. Мальцева, А. С. Полукева, Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 26–31.

21. Мари, Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – 415 с.
22. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04. «2.3.1. Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2 июля 2004 г.). – М., 2004. – 44 с. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/1200037560>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 20.12.2018.
23. Мичник, Л. А. Производство лекарственных препаратов в условиях крупных и малых фармацевтических предприятий. Сборы. Порошки. Таблетки. Мази. Пластыри. Карандаши. Суппозитории. Лекарства для инъекций и инфузий. Глазные лекарственные формы. Ветеринарные, косметические, гомеопатические средства : учебное пособие по фармацевтической технологии : 8 семестр / Л. А. Мичник, О. В. Мичник, А. В. Кузнецов, А. М. Шевченко, Т. А. Шаталова, Л. С. Кузнецова, Н. А. Романцова, Т. Ю. Манджиголадзе, Н. Н. Гужва, Н. В. Никитина, Е. А. Кульгав, Р. М. Гусов, А. Н. Стачинский. – Пятигорск, 2012. – 424 с.
24. Можинская, Ю. В. Возможности использования витамина D3 в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников / Ю. В. Можинская, С. Н. Белик, И. В. Подгорный, Е. Г. Евдокимова // Молодой ученый. – 2016. – № 18–1 (122). – С. 58–60.
25. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия / Д. А. Муравьева, И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. – М. : Медицина, 2002. – 656 с.
26. Остеопороз : Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
27. Перечень лекарственных средств в государственном реестре (ГРЛС) Минздрава РФ. – Режим доступа : <http://zdravmedinform.ru/grls/medicaments.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018).
28. Пигарова, Е. А. Дефицит витамина D у взрослых : диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, Л. К. Дзеранова, Т. Л. Каронова, А. В. Ильин. – М., 2015. – 75 с.
29. Пигарова, Е. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, Л. К. Дзеранова, Т. Л. Каронова, А. В. Ильин, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.
30. Погорелов, В. И. Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптеки / В. И. Погорелов, О. В. Мичник, Л. А. Мичник, З. Д. Хаджиева, Т. А. Шаталова, М. В. Молчанов, А. В. Кузнецов, А. В. Погребняк, Л. С. Кузнецова, Т. Ф. Маринина, Л. Н. Савченко, Н. А. Романцова, Л. В. Погребняк, Е. А. Кульгав, Н. Н. Гужва, А. М. Темирбулатова. – Пятигорск : Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2011. – 736 с.
31. Прайс, К. Витаминия : история нашей одержимости витаминами / К. Прайс ; пер. с англ. Е. Погосян, К. Логинова. – М. : Манн, Иванов и Фербер, 2015. – 292 с.
32. Примак, Р. Витамин D : вновь в центре внимания / Р. Примак // Фармацевт Практик. – 2015 – № 04. – Режим доступа : <http://fp.com.ua/articles/vitamin-d-vnov-v-tsentre-vnimaniya>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018.
33. Салухов, В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, В. В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 90–99.
34. Сандамов, А. А. Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии / А. А. Сандамов // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2016. – № 2. – С. 28–31.
35. Семин, С. Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 122–131.
36. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа : <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.04.01.01>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.12.2018.
37. Bischoff-Ferrari, H. A. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women / H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, B. Dawson-Hughes // Osteoporosis international. – 2008. – № 9. – P. 8.
38. Gedik, O. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man / O. Gedik, S. Akalin // Diabetologia. – 1986. – Vol. 29, № 3. – P. 142–145.
39. Harmon, Q. E. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D / Q. E. Harmon, D. M. Umbach, D. D. Baird // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 9. – P. 3370–3377.
40. Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80 (Suppl 6). – P. 1678S–1688S.
41. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad, C. M. Weaver // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.

42. Hollis, B. W. Vitamin D and pregnancy : skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *Calcified Tissue International*. – 2013. – Vol. 92, № 2. – P. 128–139.
43. Hossein-nezhad, A. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells : A Randomized Double-Blind Clinical Trial / A. Hossein-nezhad, A. Spira, MF. Holick // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
44. Hyppönen, E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study / E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, M. R. Jarvelin, S. M. Virtanen // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9292. – P. 1500–1503.
45. Müller, K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level / K. Müller, P. M. Haahr, M. Diamant, K. Rieneck, A. Kharazmi, K. Bendtzen // *Cytokine*. – 1992. – Vol. 4, № 6. – P. 506–512.
46. Roth, D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy : safety considerations in the design and interpretation of clinical trials / D. E. Roth // *J. Perinatol*. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 449–459.
47. Vaidya, A. Vitamin D and insulin sensitivity : Can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity / A. Vaidya, J. S. Williams // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 759–761.
48. Zhang, M. X. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. X. Zhang, G. T. Pan, J. F. Guo, B. Y. Li, L. Q. Qin, Z. L. Zhang // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 8366–8375.

References

1. Birbasova A. V., Timofeenko T. I., Nikonovich S. N., Sheyko A. I. Ustoychivost' k okisleniyu rastitel'nykh masel v zavisimosti ot zhirmokislotnogo sostava [Resistance to oxidation of vegetable oils depending on the fatty acid composition]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. – Pishchevaya tekhnologiya* [News of higher educational institutions. Food technology], 2015, no. 1 (343), pp. 61–64.
2. Vasil'eva E. N., Mal'tseva L. I., Denisova T. G., Tutubalina L. A. Metabolicheskie izmeneniya u patsientok s preeklampsiey i patsientok gruppy vysokogo riska razvitiya preeklampsii pri defitsite vitamina D [Metabolic changes in patients with preeclampsia and patients at high risk of preeclampsia with vitamin d deficiency.]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 3, pp. 151.
3. Vasil'eva E. N., Mal'tseva L. I., Denisova T. G., Gerasimova L. I. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya novorozhdennykh v zavisimosti ot obespechennosti ikh materey vitaminom D vo vremya beremennosti [Features of the health status of newborns depending on the provision of their mothers with vitamin D during pregnancy]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2017, vol. 98, no. 5, pp. 691–696.
4. Gromova O. A., Torshin I. Yu. Vitamin D. Smena paradigmy. [Vitamin D. Paradigm shift.]. Ed. E. I. Gusev, I. N. Zaharova. Moscow, GEOTAR-Media, 2017, 568 p.
5. Dreval' A. V., Marchenkova L. A., Lesnyak O.M. Kal'tsiy i vitamin D v profilaktike i lechenii osteoporoza [Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis]. *Vrach* [Doctor], 2008, no. 11, pp. 20–24.
6. Zhanova E. V. Vitaminy: ot istorii otkrytiya - do nashih dney [Vitamins: from the history of discovery to the present day]. Michurinsk: Michurinsk State Agrarian University, 2009, 231 p.
7. Zakharova I. N., Yablochkova S. V., Dmitrieva Yu. A. Izvestnye i neizvestnye efekty vitamina D [Known and unknown effects of vitamin D.]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Issues of modern Pediatrics], 2013, vol. 12, no. 2, pp. 20–25.
8. Zakharova I. N., Korovina N. A., Borovik T. E., Dmitrieva Yu. A. Rakhit i gipovitaminoz D – novyy vzglyad na davno sushchestvuyushchuyu problemu. Posobie dlya vrachev [Rickets and hypovitaminosis D – a new look at a long-standing problem: a Guide for doctors]. Moscow, Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya [Russian Medical Academy of Postgraduate Education], 2010, 96 p.
9. Ivanova, L. A., Shipareva D. G., Skryleva S. A., Tikhonova I. S. Poluchenie kompleksov tsiklodekstrinov s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [Obtaining complexes of cyclodextrins with biologically active substances.]. *Pishchevaya Promyshlennost'* [Food Industry], 2011, no. 10, pp. 67–69.
10. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I. A., Guskova D. A., Vorslov L. O., Tishova Yu. A., Grekov E. A., Fomin A. M. Vitamin D kak novyy steroidnyy gormon i ego znachenie dlya muzhskogo zdorov'ya [Vitamin D as a new steroid hormone and its importance for male health]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy], 2015, no. 27, pp. 38–47.
11. *Klinicheskaya farmakologiya : uchebnik dlya vuzov* [Clinical pharmacology: textbook for universities]. Ed. V. G. Kukes. 2009, 1056 p. Available at: http://vmede.org/sait/?page=1&id=Farmakologiya_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&menu=Farmakologiya_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009 (accessed 20 December 2018).
12. Kodentsova V. M., Mendel' O. I., Khotimchenko S. A., Baturin A. K., Nikityuk D. B., Tutel'yan V. A. Fiziologicheskaya potrebnost' i effektivnyye dozy vitamina D dlya korrektsii ego defitsita. sovremennoe sostoyanie problemy [Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. the current state of the problem.]. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues], 2017, no. 2, pp. 47–62.
13. Korovina N. A., Zakharova I. N., Dmitrieva Yu. A. Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskoy roli vitamina D u zdorovykh i bol'nykh detey [Current understanding of the physiological role of vitamin D in healthy and sick children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatriya. Journal named after G.N. Speransky], 2008, vol. 87, no. 4, pp. 124–129.

14. Kuz'micheva K. P., Malinina E. I., Rassokhina I. P. Znachenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov v praktike vracha peditra [The importance of vitamin and mineral complexes in the practice of a pediatrician]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Journal of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 4, pp. 232–233.
15. Lamotkin S. A., Il'ina G. N. Issledovanie ustoychivosti rastitel'nykh masel k okisleniyu pri razrabotke funktsional'nykh maslozhirovykh produktov [Study of the oxidation stability of vegetable oils in the development of functional fat-and-oil products.]. *Trudy Belorusskogo Gosudarstvennogo Tekhnologicheskogo Universiteta, seriya 2, Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya* [Proceedings of the Belarusian State Medical University. Series 2: Chemical technology, biotechnology, geo-ecology], 2017, no. 1 (193), pp. 10–14.
16. Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsiy [Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation] *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2014, no 9 (85), pp. 12–18.
17. Mal'tseva L. I., Gafarova E. A. Vitamin D i risk metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s narusheniem reproduktivnoy funktsii [Vitamin D and the risk of metabolic syndrome in patients with reproductive disorders]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2016, no. 4, pp. 120–125.
18. Mal'tseva L. I., Vasil'eva E. N., Denisova T. G., Gerasimova L. I. Obespechennost' vitaminom D i korektsiya ego defitsita pri beremennosti [Vitamin D supply and correction of its deficiency during pregnancy]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2017, no. 5 (106), pp. 18–21.
19. Mal'tseva L. I., Garifullova Yu.V., Kalinkina M. G. Rol' vitamina D v snizhenii plotnosti molochnykh zhelez u zhenshchin s diffuznoy formoy mastopatii [The role of vitamin D in reducing breast density in women with diffuse mastopathy]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2018, no. 6, pp. 111–117.
20. Mal'tseva L. I., Polukeeva A. S., Garifullova Yu. V. Rol' vitamina D v sokhranении zdorov'ya i reproduktivnogo potentsiala zhenshchin [The role of vitamin D in maintaining women's health and reproductive potential]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2015, no. 1 (86), pp. 26–31.
21. Marri R, Grenner D., Meyes P., Roduell V. *Biokhimiya cheloveka* [The biochemistry of the human]. Moscow, Mir, 1993, vol. 2, 415 p.
22. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.1915-04. “2.3.1. Ratsional'noe pitanie. Rekomenduemye urovni potrebleniya pishchevykh i biologicheskii aktivnykh veshchestv” (utv. Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka 2 iyulya 2004 g.) [Guidelines 2.3.1.1915-04. “2.3.1. Balanced diet. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances” (approved by the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare July 2, 2004)]. Moscow. Available at : <http://docs.cntd.ru/document/1200037560>, free, title screen, russian language (accessed 20 December 2018).
23. Michnik L. A., Michnik O. V., Kuznetsov A. V., Shevchenko A. M., Shatalova T. A., Kuznetsova L. S., Romantsova N. A., Mandzhigoladze T. Yu., Guzhva N. N., Nikitina N. V., Kul'gav E. A., Gusov R. M., Stachinskiy A. N. *Proizvodstvo lekarstvennykh preparatov v usloviyakh krupnykh i mal'nykh farmatsevticheskikh predpriyatii. Sbornik. Poroshki. Tabletki. Mazi. Plastyri. Karandashi. Suppozitorii. Lekarstva dlya in'ektsiy i infuziy. Glaznye lekarstvennye formy. Veterinarnye, kosmeticheskie, gomeopatische sredstva: uchebnoe posobie po farmatsevticheskoy tekhnologii: 8 semestr* [Production of medicines in the conditions of large and small pharmaceutical enterprises. Tallage. Powders. Tablets. Ointments. Patches. Pencils. Suppositories. Drugs for injections and infusions. Eye dosage forms. Veterinary, cosmetic, homeopathic remedies: textbook on pharmaceutical technology: 8 semester]. Pyatigorsk, 2012, 424 p.
24. Mozhinskaya Yu. V., Belik S. N., Podgornyy I. V., Evdokimova E. G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya vitamina D3 v lechenii besplodiya, obuslovlennogo sindromom polikistoznykh yaichnikov [The possibility of using vitamin D3 in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome.]. *Molodoy uchenyy* [Young scientist], 2016, no. 18-1 (122), pp. 58–60.
25. Murav'eva D. A., Samylina I. A., Yakovlev G.P. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Moscow, Medicina, 2002, 656 p.
26. Osteoporoz: Diagnostika, profilaktika i lechenie (klinicheskie rekomendatsii) [Osteoporosis: Diagnosis, prevention and treatment (clinical guidelines)]. Ed. L. I. Benevolenskaya, O. M. Lesnyak, Moscow, GEOTAR-Media, 2005, 176 p.
27. Perechen' lekarstvennykh sredstv v gosudarstvennom reestre (GRLS) Minzdrava RF [List of medicines in the state register of the Ministry of health of the Russian Federation]. Available at : <http://zdravmedinform.ru/grls/medicaments.html> (accessed 15 December 2018).
28. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Il'in A. V. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendatsii [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: clinical recommendations]. Moscow, 2015, 75 p.
29. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Il'in A. V., Mel'nichenko G. A., Dedov I. I. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Clinical recommendations of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2016, vol. 62, no. 4, pp. 60–84.

30. Pogorelov V. I., Michnik O. V., Michnik L. A., Khadzhiyeva Z. D., Shatalova T. A., Molchanov M. V., Kuznetsov A. V., Pogrebnyak A. V., Kuznetsova L. S., Marinina T. F., Savchenko L. N., Romantsova N. A., Pogrebnyak L. V., Kul'gav E. A., Guzhva N. N., Temirbulatova A. M. Izgotovlenie lekarstvennykh preparatov v usloviyakh apteki [Manufacture of medicines in a pharmacy]. Pyatigorsk, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, 2011, 736 p.
31. Prays K. Vitaminiya: istoriya nashey oderzhimosti vitaminami [Vitamins: the story of our obsession with vitamins]. Translation from English E. Pogosyan, K. Loginova. Moscow, Mann, Ivanov i Ferber, 2015, 292 p.
32. Primak R. Vitamin D: vnov' v tsentre vnimaniya [Vitamin D: back in the spotlight]. *Farmatsevt Praktik.* [The Pharmacist Practices], 2015, no. 4. Available at : <http://fp.com.ua/articles/vitamin-d-vnov-v-tsentre-vnimaniya> (accessed 15 December 2018).
33. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Kurbanova V. V. Kostnye i vnekostnye efekty vitamina D, a takzhe vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii ego defitsita [Bone and nekotrye effects of vitamin D, as well as the possibility of drug correction of its deficit]. *Meditinskiy sovet* [Medical advice], 2018, no. 4, pp. 90–99.
34. Sandamov A. A. Vysokokachestvennyye farmacevticheskie ingredienty Merck – standart kachestva v industrii [High quality pharmaceutical ingredients Merck is the industry standard of quality]. *Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka* [Pharmaceutical technology and packaging], 2016, no. 2, pp. 28–31.
35. Semin S. G., Volkova L. V., Moiseev A. B., Nikitina N. V. Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitamina D [Prospects of studying the biological role of vitamin D.]. *Pediatrics* [Pediatrics], 2012, vol. 91, no. 2, pp. 122–131.
36. Spravochnik Vidal' "Lekarstvennyye preparaty v Rossii" [Reference Vidal "Drugs in Russia"]. Available at : <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.04.01.01> (accessed 15 December 2018).
37. Bischoff-Ferrari H. A., Orav E. J., Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporosis international*, 2008, no. 9, p. 8.
38. Gedik O., Akalin S., Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*, 1986, vol. 29, no. 3, pp. 142–145.
39. Harmon Q. E., Umbach D. M., Baird D. D. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, vol. 101, no. 9, pp. 3370–3377.
40. Holick M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, vol. 80 (Suppl 6), pp. 1678S–1688S.
41. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H., Weaver C. M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930.
42. Hollis B. W., Wagner C. L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcified Tissue International*, 2013, vol. 92, no. 2, pp. 128–139.
43. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M. F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. e58725, doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
44. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M. R., Virtanen S. M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, vol. 358, no. 9292, pp. 1500–1503.
45. Müller K., Haahr P. M., Diamant M., Rieneck K., Kharazmi A., Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*, 1992, vol. 4, no. 6, pp. 506–512.
46. Roth D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J. Perinatol.*, 2011, vol. 31, no. 7, pp. 449–459.
47. Vaidya A., Williams J. S. Vitamin D and insulin sensitivity: can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity. *Metabolism*, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 759–761.
48. Zhang M. X., Pan G. T., Guo J. F., Li B. Y., Qin L. Q., Zhang Z. L. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 10, pp. 8366–8375.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)
14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616.33-002.44-053.31

DOI 10.17021/2018.13.4.55.61

© Д.Ш. Магомедмирзаев, А.А. Жидовинов, О.К. Кирилочев,
В.А. Зурнаджьянц, С.И. Панин, Н.В. Тимофеева, Р.А. Фалчари, 2018

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ

Магомедмирзаев Давуд Шамилович, ассистент кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-967-822-04-12, e-mail: davudmagomedmirzaev@yandex.ru.

Жидовинов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел.: (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

Кирилочев Олег Константинович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

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

Панин Станислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ и с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Тимофеева Наталия Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-662-15-33, e-mail: natalitimofeeva@bk.ru.

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-062-18-28, e-mail: falchary@mail.ru.

Приведен обзор литературы по проблеме язвенно-некротического энтероколита, являющейся одной из самых актуальных в структуре патологии новорожденных хирургического профиля. Насущность вопроса обусловлена большой распространенностью язвенно-некротического энтероколита, трудностями его диагностики, консервативного и оперативного лечения, высокой летальностью и частыми осложнениями со стороны органов брюшной полости, а также других органов и систем.

Ключевые слова: язвенно-некротический энтероколит, новорожденные дети, обзор, лечение, диагностика.

OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ULCERO-NECROTIC ENTEROCOLITIS IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

Magomedmirzaev Davud Sh., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-967-822-04-12, e-mail: davudmagomedmirzaev@yandex.ru.

Zhidovinov Alexey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

Kirilochev Oleg K., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

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

Panin Stanislav I., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Timofeeva Nataliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-662-15-33, e-mail: natalitimofeeva@bk.ru.

Falchari Ruslan A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-18-28, e-mail: falchary@mail.ru.

The literature on ulcerative-necrotic enterocolitis, which is one of the most urgent problems in the structure of neonatal pathology of surgical profile, is reviewed. The relevance is due to the high prevalence of ulcerative-necrotic enterocolitis, difficulties in its diagnosis, conservative and surgical treatment, high mortality and frequent abdominal organ complications, as well as complications in other organs and systems.

Key words: *ulcerative-necrotic enterocolitis, newborn children, overview, treatment, diagnosis.*

Язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) – воспалительное заболевание новорожденных, которое сопровождается повреждениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием перфораций и некроза кишечника. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении пациентов с ЯНЭК, их смертность после оперативных вмешательств довольно высока, достигает 60 % и не имеет тенденции к снижению [8, 11, 14, 17, 18, 26].

Этиология и патогенез ЯНЭК до настоящего времени остается предметом широкого научного обсуждения. Основные усилия исследователей направлены на поиски потенциальных маркеров, позволяющих выявить ЯНЭК на ранних стадиях, определить характер течения и прогноз заболевания [3, 8].

В настоящее время в диагностике этого заболевания отмечается значительный прогресс, однако анализ ближайших и отдаленных результатов лечения ЯНЭК свидетельствует о том, что у 16–40 % детей течение заболевания осложняется перфорациями ЖКТ, летальность при которых достигает, по данным разных авторов, 40–90 % [8, 11, 14, 18, 19, 23, 27]. Доказано, что успех лечения зависит не только от адекватной оперативной коррекции, своевременного и рационального назначения антибиотиков, но и от проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий, направленных на раннее выявление признаков осложненного течения ЯНЭК [2, 3, 4, 9, 10, 21, 22, 24].

Известно, что при ЯНЭК могут быть повреждены любые отделы ЖКТ. Превалирующим патологическим процессом более чем в 90 % случаев являются воспаление и коагуляционный некроз стенки кишки. Доказанными факторами риска в патогенезе ЯНЭК являются недоношенность, раннее начало кормления, асфиксия, ишемия кишечника, расстройства иммунитета, инфекция и низкий гестационный возраст [1, 7, 20, 25, 29].

Роль других факторов риска, их взаимосвязь и последовательность остаются неясными.

В 1960-х гг. при описании обследования новорожденных и грудных детей с перфорациями ЖКТ обнаружено, что у большинства пациентов имелись клинические признаки неонатальной гипоксии, а это считалось основной причиной развития ЯНЭК. Дальнейшее накопление сведений позволило предположить, что возможными производящими факторами ЯНЭК у недоношенных детей является гипоперфузия кишечника, вызванная врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы, полицитемия, стойкие нарушения кровообращения в бассейне верхней брыжеечной артерии [20, 28].

Эндотелиальные клетки (ЭК) играют ключевую роль в регуляции кровотока, проницаемости и межклеточного обмена. В экспериментальных моделях ЯНЭК выявлены микроциркуляторные дисфункции, обусловленные повреждением ЭК в результате отека, нарушения цитоскелета, деполаризации и увеличения проницаемости цитомембран, вызванного активными формами кислорода и провоспалительными медиаторами, избыточная продукция которых является результатом стимуляции иммунной системы.

Механизмы развития ишемического повреждения кишечника при ЯНЭК непосредственно связаны с воспалительными изменениями кишечной стенки вследствие возникновения острого воспаления, проявляющегося лейкоцитарной инфильтрацией. Интерстициальные нейтрофилы представляются основными продуцентами активных форм кислорода, протеаз и воспалительных цитокинов, которые способствуют дальнейшему повреждению кишечника, усиливая иммунное воспаление. Примечательно, что нейтрофильная инфильтрация в значительной степени ограничена посткапиллярными венулами, что подтверждает наблюдения о том, что только 0,6 % всех лейкоцитов проходит через артериолы по сравнению с 39 % проходящих через венулы. Кроме того, эндотелий венул более чувствителен к воздействию лейкоцитарных продуцентов, чем эндотелий артериол и капилляров [29, 30, 32].

Таким образом, ишемия представляется не единственным инициирующим фактором в развитии ЯНЭК в большинстве случаев, но она играет важную роль на всех стадиях развития ЯНЭК. Резкие изменения гемодинамики после рождения и незрелая система контроля мезентериального кровообращения, особенно у недоношенных новорожденных, делает брыжеечные сосуды уязвимыми.

Послеродовой стресс легко нарушает функцию эндотелия, что приводит к микроциркуляторной дисфункции кишечника, проявляющейся вазоконстрикцией артериол, нарушением эндотелиального барьера в капиллярах, воспалительной клеточной инфильтрацией стенки кишечника. При длительном воздействии повреждающих факторов нарушения микроциркуляции прогрессируют до коагуляционного некроза, определяя в итоге направленность течения ЯНЭК [6, 13, 29, 31].

Экспериментальные исследования на культурах клеток из резецированных препаратов кишечника новорожденных с ЯНЭК позволили установить, что у плодов и недоношенных новорожденных имеется чрезмерная воспалительная реакция на послеродовую микробную колонизацию, сопровождающаяся повреждением эпителиальных клеток кишечника [6, 13].

Чрезмерное повреждение кишечника в результате неадекватного воспалительного ответа, связанного с аномальной кишечной флорой, в настоящее время считается наиболее вероятной основой патогенеза некротического энтероколита [7, 10, 13].

Основной задачей обследования детей с ЯНЭК является выявление симптомов, позволяющих как можно раньше определить показания к оперативному вмешательству, до развития перфораций кишечника и перитонита. Начальные проявления ЯНЭК мало специфичны:

- местные проявления – непереносимость кормлений, застой в желудке, вздутие живота (увеличение окружности живота), напряжение передней брюшной стенки, ослабление перистальтики, эритема брюшной стенки, кровь в каловых массах, изменение характера стула, видимые (пальпируемые) кишечные петли;
- системные проявления – одышка, летаргия, ухудшение периферического кровообращения, шок, геморрагический синдром;
- лабораторные проявления – гипонатриемия (проявление «капиллярной утечки»), метаболический ацидоз (ассоциируется с плохой тканевой перфузией, сепсисом и некрозом кишечника), тромбоцитопения, лейкопения или лейкоцитоз, нейтропения, удлинение протромбинового времени, снижение уровня фибриногена, увеличение уровня продуктов деградации фибрина [5, 12, 15, 16, 18].

Исследуется роль повышения внутрибрюшного давления (ВБД) как предиктора и одного из звеньев патогенеза развития ЯНЭК. Повышение ВБД, измеренного трансвезикально, более 6 мм рт. ст. должно вызывать настороженность в отношении ЯНЭК. Внутрибрюшная гипертензия более 12 мм рт. ст. ассоциируется с 3 стадией ЯНЭК по Bell [15, 16, 18].

Согласно классификации Bell, Walsh и Kliegman подозрение на ЯНЭК возникает при следующих рентгенологических признаках: расширение кишечных петель (55–100 % больных), снижение газонаполнения и асимметричное расположение кишечных петель, пневматоз кишечной стенки (19–98 % пациентов), газ в портальной системе (61 % больных при тотальном поражении), пневмоперитонеум (12–30 % пациентов), жидкость в брюшной полости (11 % больных), вздутие живота при отсутствии газонаполнения кишечных петель, переполненные газом петли кишечника в центре брюшной полости, разделение кишечных петель, персистирующая дилатация кишечных петель, наличие неподвижной (статичной) петли, токсическая дилатация толстой кишки, расширение желудка. Абсолютные рентгенологические признаки необратимой стадии ЯНЭК: статичная, «стабильная» петля кишки на рентгенограммах, сделанных с интервалом в 6–12 часов, обширный пневматоз кишечника, газ в воротной вене, асцит, пневмоперитонеум. Рентгенологические исследования могут иметь низкую чувствительность (особенно у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), не получавших энтерального питания) в отношении выявления пневматоза, газа в портальной системе, перфорации кишечника [18, 30, 32].

Дифференциальную диагностику ЯНЭК у детей с ЭНМТ необходимо проводить с другими состояниями, которые сопровождаются нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ: динамическая кишечная непроходимость на фоне сепсиса, меконияльный илеус, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), болезнь Гиршпрунга, инфекционный энтероколит, непереносимость белков молока, гипоперистальтика кишечника. У детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) ротавирусная и аденовирусная инфекции могут иметь проявления, сходные с течением ЯНЭК (слизь, кровь в кале, вздутие живота, отсутствие секреторной диареи из-за незрелости ЖКТ). ГЭРБ проявляется ретроградным движением содержимого желудка в пищевод. Ее симптомы неспецифичны – раздражительность, плохой набор веса, эзофагит, кровавая рвота, дыхательные расстройства, в том числе апноэ, брадикардия, рецидивирующие пневмонии (при проведении дополнительных исследований ГЭРБ подтверждается у 63 % детей с ОНМТ с подобной симптоматикой) [30, 32, 33].

Абсолютные показания к хирургическому лечению новорожденных с ЯНЭК с учетом всех признаков заболевания по степени значимости и частоте встречаемости могут быть распределены следующим образом:

1) воспалительные изменения брюшной стенки, выраженная подкожная венозная сеть, напряжение и болезненность при пальпации живота, что обычно свидетельствует о наличии перитонита, гангрены кишки, прилежащего к брюшной стенке абсцесса;

2) пневмоперитонеум – прямой признак перфорации в сочетании с другими признаками ЯНЭК;

3) специфическая рентгенологическая картина, свидетельствующая о гангрене кишки – наличие статичной петли кишки, неравномерное вздутие кишечных петель, распространенный пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене, признаки внезапно возникшего асцита;

4) данные лапароцентеза – мутный коричневый или зеленоватый выпот с большим содержанием лейкоцитов и внеклеточных бактерий;

5) воспалительный инфильтрат в брюшной полости с признаками абсцедирования или кишечной непроходимости, что свидетельствует о наличии конгломерата спаянных между собой некротизированных кишечных петель;

6) лабораторные данные – остро развившаяся тромбоцитопения, гемокоагуляционные нарушения, тяжелая гипонатриемия и стойкий метаболический ацидоз.

Относительными показаниями к оперативному вмешательству являются:

- клиническое ухудшение состояния больного;
- выраженная тромбоцитопения;
- профузное кровотечение из нижних отделов ЖКТ;
- стойкое напряжение передней брюшной стенки;
- резкое снижение газонаполнения кишечных петель при наличии признаков асцита.

Несмотря на четко очерченные показания к оперативному лечению, результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что выбор сроков и оптимальных способов хирургического лечения ЯНЭК является предметом обсуждения.

Одним из приоритетных направлений исследований патогенеза ЯНЭК является поиск надежных молекулярных маркеров, позволяющих адекватно определить тяжесть течения заболевания с целью определения исходов и выбора индивидуальной тактики лечения [30].

Таким образом, вышеизложенное доказывает, что единого алгоритма лечебно-диагностических мероприятий при ЯНЭК у новорожденных не существует. Оптимизация ранней диагностики и лечения ЯНЭК является актуальной задачей неонатологов и детских хирургов.

Список литературы

1. Адеева, О. А. Некротический энтероколит у глубоко недоношенных / О. А. Адеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 147.
2. Алехина, Л. А. Некротический энтероколит у глубоко недоношенных детей : вопросы и возможные пути решения / Л. А. Алехина // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 2.
3. Арапова, А. В. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / А. В. Арапова, Е. Б. Ольхова, В. Е. Щитинин // Детская хирургия. – 2003. – № 1. – С. 11–15.
4. Арапова, А. В. Ультразвуковая диагностика в неотложной абдоминальной хирургии новорожденных / А. В. Арапова, Б. Е. Щитинин, Г. Т. Туманян // Детская хирургия. – 2003. – № 6. – С. 42–46.
5. Ахрамович, Р. В. Результаты хирургического лечения язвенно-некротического энтероколита / Р. В. Ахрамович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 147–148.

6. Булгакова, Л. Г. Анализ клинического течения язвенно-некротического энтероколита, осложненного перитонитом / Л. Г. Булгакова, Е. М. Немировская, Е. А. Агафонова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 88.
7. Буштырев, В. А. Бальная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями / В. А. Буштырев, Н. Б. Лаура, Н. И. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 3. – С. 11–14.
8. Володин, Н. Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н. Н. Володин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 448 с.
9. Воробьева, О. В. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита / О. В. Воробьева // Неонатология. – 2008. – Т. 4, № 13. – С. 110–117.
10. Воробьева, В. А. Энтероколит у недоношенных детей с внутриутробной инфекцией : особенности течения и новые подходы к терапии / В. А. Воробьева, Е. Г. Новопольцева, О. Б. Овсянникова, Е. Н. Соловьева, Н. Е. Красильникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 37–41.
11. Гассан, Т. А. Хирургическое лечение осложнений язвенно-некротического энтероколита у новорожденных / Т. А. Гассан, Ю. Ф. Исаков, Т. В. Красовская // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 25–27.
12. Головкин, О. К. Особенности ведения новорожденных с некротизирующим энтероколитом / О. К. Головкин, Е. М. Левицкая, Г. Л. Линчевский // Архив клинической и экспериментальной медицины. – Т. 11, № 2. – 2002. – С. 241–244.
13. Долгих, Т. И. Особенности диагностики кишечной инфекции, вызванной *Escherichia coli* O157, осложненной гемолитико-уремическим синдромом у детей раннего возраста в Омской области / Т. И. Долгих, М. А. Войтович, С. Б. Галилейская, Л. И. Лазарева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 4 (27). – С. 119–121.
14. Иванова, О. Г. Влияние гемодинамически значимого артериального протока на развитие некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / О. Г. Иванова, С. В. Ионушине, В. Э. Оширов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 262–264.
15. Караваева, С. А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей / С. А. Караваева // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 161, № 4. – С. 41–44.
16. Караваева, С. А. Хирургическое лечение некротического энтероколита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. А. Караваева. – СПб., 2002. – 42 с.
17. Карпова, И. Ю. Опыт хирургического лечения новорожденных с некротическим энтероколитом / И. Ю. Карпова, В. В. Паршиков, Г. Б. Батанов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – № 2. – С. 58–60.
18. Муратов, И. Д. Хирургические аспекты лечения некротического энтероколита у новорожденных / И. Д. Муратов, В. Н. Костенко, А. А. Махотин // Хирургия. – 1993. – № 8. – С. 83–86.
19. Муратов, И. Д. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных / И. Д. Муратов // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2004. – № 3. – С. 52–56.
20. Подкаменев, А. В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Подкаменев. – Иркутск, 2008. – 42 с.
21. Протопопова, Н. В. Факторы риска язвенно-некротического энтероколита у новорожденных / Н. В. Протопопова, В. В. Подкаменев, А. В. Подкаменев // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 43–48.
22. Ситко, Л. А. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных / Л. А. Ситко // Детская хирургия. – 2003. – № 6. – С. 46–48.
23. Торлопова, В. А. Пренатальная диагностика и современные аспекты хирургической помощи новорожденным с пороками развития пищеварительного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Торлопова. – М., 2006. – 24 с.
24. Чернышев, А. К. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных / А. К. Чернышев, Л. А. Ситко, Т. М. Мандрик, В. Н. Торопченко // Детская хирургия. – 2003. – № 6. – С. 46–48.
25. Чубарова, А. И. Некротизирующий энтероколит у новорожденных : новые аспекты патогенеза / А. И. Чубарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 62–70.
26. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ. – 2004. – Т. 1. – 608 с.
27. Щербинин, Р. Л. Результаты комплексного лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных / Р. Л. Щербинин, В. А. Вечеркин, С. Г. Резван, Ю. В. Крюков // Детская хирургия. – 2012. – № 1. – С. 12–15.
28. Boston, V. E. Necrotising enterocolitis and localised intestinal perforation : different diseases or ends of a spectrum of pathology / V. E. Boston // *Pediatr. Surg. Int.* – 2006. – Vol. 22. – P. 477–484.
29. Claud, E. C. Hypothesis : inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis / E. C. Claud, W. A. Walker // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, № 8. – P. 1398–1403.
30. Epelman, M. Necrotizing enterocolitis : review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation / M. Epelman, A. Daneman, O. M. Navarro, I. Morag, A. M. Moore, J. H. Kim, R. Faingold, G. Taylor, J. T. Gerstle // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 285–305.

31. Ford, H. R. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure : insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / H. R. Ford // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41, № 2. – P. 294–299.
32. Linfert, D. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury / D. Linfert, T. Chowdhry, H. Rabb // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 1–10.
33. Ng, P. C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis / P. C. Ng, K.Y. Chan, T. C. Poon // *Clin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 149–159.

References

1. Ageeva O. A. Nekroticheskiy enterokolit u gluboko ne donoshennykh [Necrotizing enterocolitis in extremely preterm]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]*, 2009, no. 1, pp. 147.
2. Alekhina L. A. Nekroticheskiy enterokolit u gluboko ne donoshennykh detey: voprosy i vozmozhnye puti resheniya [Necrotizing enterocolitis in extremely premature infants: issues and possible solutions]. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. [Bulletin of the Federal center for heart, blood and endocrinology named after V. A. Almazov]*, 2010, no. 6, pp. 2.
3. Arapova A. V., Ol'khova E. B., Shchitinin V. E. Yazvenno-nekroticheskiy enterokolit u novorozhdennykh [Ulcerative necrotic enterocolitis in newborns]. *Detskaya khirurgiya [Pediatric Surgery]*, 2003, no. 1, pp. 11–15.
4. Arapova A. V., Shchitinin, B. E., Tumanyan, G. T. Ul'trazvukovaya diagnostika v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii novorozhdennykh [Ultrasound diagnostic in emergency abdominal surgery in newborns]. *Detskaya khirurgiya [Pediatric Surgery]*, 2003, no. 6, pp. 42–46.
5. Akhramovich R. V. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya yazvenno-nekroticheskogo enterokolita [results of surgical treatment of ulcerative-necrotic enterocolitis]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]*, 2009, vol. 1, no. 1, pp. 147–148.
6. Bulgakova L. G., Nemirovskaya E. M., Agafonova E. A. Analiz klinicheskogo techeniya yazvenno-nekroticheskogo enterokolita, oslozhnennogo peritonitom [analysis of the clinical course of ulcerative-necrotic enterocolitis complicated by peritonitis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Issues of Modern Pediatrics]*, 2006, no. 5, pp. 88.
7. Bushtyrev V. A., Laura, N. B., Zakharova N. I. Bal'naya otsenka sostoyaniya zdorov'ya nedonoshennykh novorozhdennykh s perinatal'nymi infektsiyami [A point assessment of the health status of premature infants with perinatal infections]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2006, no. 3, pp. 11–14.
8. Volodin N. N. Aktual'nye problemy neonatologii [Actual problems of neonatology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2004, 448 p.
9. Vorob'eva, O.V. Sovremennye aspekty patogeneza nekrotiziruyushchego enterokolita [Modern aspects of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis]. *Neonatologiya [Neonatology]*, 2008, vol. 4, no. 13, pp. 110–117.
10. Vorob'eva V. A., Novopol'tseva E. G., Ovsyannikova O. B., Solov'eva E. N., Krasil'nikova N. E. Enterokolit u nedonoshennykh detey s vnutritrobnoy infektsiei: osobennosti techeniya i novye podkhody k terapii [Enterocolitis in prenatal children with intrauterine infection: features of the course and new approaches to therapy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*, 2008, vol. 7, no. 6, pp. 37–41.
11. Gassan T. A., Isakov Yu. F., Krasovskaya, T. V. Khirurgicheskoe lechenie oslozhneniy yazvenno-nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennykh [Surgical treatment of complications of neonatal ulcerative-necrotic enterocolitis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Issues of Modern Pediatrics]*, 2005, vol. 4, no. 4, pp. 25–27.
12. Golovko O. K., Levitskaya E. M., Linchevskiy G. L. Osobennosti vedeniya novorozhdennykh s nekrotiziruyushchim enterokolitom [features of management of neonates with necrotizing enterocolitis]. *Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny [Archive for clinical and experimental medicine]*, 2002, vol. 11, no. 2, pp. 241–244.
13. Dolgikh T. I., Voytovich M. A., Galileyskaya S. B., Lazareva L. I. Osobennosti diagnostiki kishechnoy infektsii, vyzvannoy Escherichia coli O157, oslozhnennoy gemolitiko-uremicheskim sindromom u detey rannego vozrasta v Omskoy oblasti [Features of diagnostics of intestinal infections caused by Escherichia coli complicated by hemolytic-uremic syndrome in infants in the Omsk region]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki [Herald of Ural Medical Academic Science]*, 2009, no. 4 (27), pp. 119–121.
14. Ivanova O. G., Ionushene S. V., Oshirov V. E. Vliyanie gemodinamicheskogo znachimogo arterial'nogo protoka na razvitie nekrotiziruyushchego enterokolita u nedonoshennykh novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Effect of hemodynamically significant arterial duct on the development of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with extremely low body mass at birth]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]*, 2011, vol. 105, no. 6, pp. 262–264.
15. Karavaeva, S. A. Diagnostika i osobennosti klinicheskogo techeniya nekroticheskogo enterokolita u detey [Diagnosis and clinical features of necrotic enterocolitis in children]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova [Herald of surgery named after I. I. Grekov]*, 2008, vol. 161, no. 4, pp. 41–44.
16. Karavaeva, S. A. Khirurgicheskoe lechenie nekroticheskogo enterokolita. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Surgical treatment of necrotizing enterocolitis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2002, 42 p.

17. Karpova I. Yu., Parshikov V. V., Batanov G. B. Opyt khirurgicheskogo lecheniya novorozhdennykh s nekroticheskim enterokolitom [Experience of surgical treatment of newborns with necrotizing enterocolitis]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* [Herald of surgery named after I. I. Grekov], 2012, no. 2, pp. 58–60.
18. Muratov I. D., Kostenko V. N., Makhotin A. A. Khirurgicheskie aspekty lecheniya nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennykh [Surgical aspects of the treatment of necrotic enterocolitis in newborns]. *Khirurgiya* [Surgery], 1993, no. 8, pp. 83–86.
19. Muratov I. D. Yazvenno-nekroticheskii enterokolit novorozhdennykh [Ulcerative-necrotic enterocolitis of newborns]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka* [Health Care of the Far East], 2004, no. 3, pp. 52–56.
20. Podkamenev A. V. Patogenez i lechenie yazvenno-nekroticheskogo enterokolita i perforatsiy zheludochno-kishechnogo trakta u novorozhdennykh. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Pathogenesis and treatment of ulcerative-necrotic enterocolitis and perforation of the gastrointestinal tract in neonates. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Irkutsk, 2008, 46 p.
21. Protopopova N. V., Podkamenev V. V., Podkamenev A. V. Faktory riska yazvenno-nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennykh [Risk factors for ulcerative necrotic enterocolitis in newborns]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [The questions of diagnostics in paediatrics], 2010, no. 1, pp. 43–48.
22. Sitko L. A. Kriterii tyazhesti i prognoza nekrotiziruyushchego enterokolita u novorozhdennykh [Criteria of severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery], 2003, no. 6, pp. 46–48.
23. Torlopova V. A. Prenatal'naya diagnostika i sovremennye aspekty khirurgicheskoy pomoshchi novorozhdennym s porokami razvitiya pishchevaritel'nogo trakta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Prenatal diagnosis and modern aspects of surgical care for newborns with the development of the digestive tract. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 24 p.
24. Chernyshev A. K., Sitko L. A., Mandrik T. M., Toropchenko V. N. Kriterii tyazhesti i prognoza nekrotiziruyushchego enterokolita u novorozhdennykh [Criteria of severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery], 2003, no. 6, pp. 46–48.
25. Chubarova A. I. Nekrotiziruyushchii enterokolit u novorozhdennykh: novye aspekty patogeneza [The Necrotizing enterocolitis of newborns: new aspects of the pathogenesis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2003, vol. 2, no. 1, pp. 62–70.
26. Shabalov N. P. Neonatologiya [Neonatology]. Moscow, Medpress-inform, 2004, vol. 1, 608 p.
27. Shcherbinin R. L., Vecherkin V. A., Rezvan S. G., Kryukov Yu. V. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya nekrotiziruyushchego enterokolita u novorozhdennykh [Results of complex treatment of necrotizing enterocolitis in newborns]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery], 2012, no. 1, pp. 12–15.
28. Boston V. E. Necrotizing enterocolitis and localised intestinal perforation: different diseases or ends of a spectrum of pathology. *Pediatr. Surg. Int.*, 2006, vol. 22, pp. 477–484.
29. Claud E. C., Walker W. A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*, 2001, vol. 15, no. 8, pp. 1398–1403.
30. Epelman M., Daneman A., Navarro O. M., Morag I., Moore A. M., Kim J. H., Faingold R., Taylor G., Gerstle J. T. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*, 2007, vol. 27, no. 2, pp. 285–305.
31. Ford H. R. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.*, 2006, vol. 41, no. 2, pp. 294–299.
32. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Rev. (Orlando)*, 2009, vol. 23, no. 1, pp. 1–10.
33. Ng P. C., Chan K. Y., Poon T. C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.*, 2013, vol. 40, no. 1, pp. 149–159.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ИМЕЮЩИЕ ЭПОНИМИЧЕСКИЕ НАЗВАНИЯ: ОТ ПРОШЛОГО К НАСТОЯЩЕМУ

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-606-09-40, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Гаранин Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, клиника, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-299-31-62, e-mail: sameagle@yandex.ru.

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-903-309-26-06, e-mail: sam-med@mail.ru.

Бетанели Тенгиз Шотович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-746-92-83, e-mail: tengiz-betaneli@yandex.ru.

В цель обзора вошло рассмотрение исторической и современной концепции терапевтических заболеваний печени, имеющих эпонимическое название. Рассмотрены пять заболеваний печени, имеющих эпонимическую историю: синдром Аддисона-Галла (первичный билиарный цирроз), синдром Бадда-Киари, синдром Бирна-Кункеля (аутоиммунный гепатит), болезнь Вильсона-Коновалова и синдром Жильбера. Открытие этих болезней и развитие гепатологии как науки тесно связано с теми учеными, именами которых впоследствии были названы данные заболевания. Представлена историческая справка, а также современные сведения об эпидемиологии, этиологии, механизмах развития, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению названных синдромов. Изложенная информация может быть рекомендована терапевтам, гастроэнтерологам и гепатологам.

Ключевые слова: *первичный билиарный цирроз, синдром Бадда-Киари, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Жильбера, эпонимы, этиология, патогенез, диагностика, лечение.*

LIVER DISEASES THAT HAVE EPONYMIC NAMES: FROM THE PAST TO THE PRESENT

Osadchuk Aleksey M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-606-09-40, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Garanin Andrey A., Cand. Sci. (Med.), cardiologist, clinic, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-299-31-62, e-mail: sameagle@yandex.ru.

Kurtov Igor' V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-903-309-26-06, e-mail: sam-med@mail.ru.

Betaneli Tengiz Sh., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-746-92-83, e-mail: tengiz-betaneli@yandex.ru.

The article presents the historical and modern conception of therapeutic liver diseases, which have eponymic names. Five liver diseases with an eponymic history are considered: Addison-Gall's syndrome (primary biliary cirrhosis), Badd-Chiari syndrome, Bearn-Kunkel syndrome (autoimmune hepatitis), Wilson-Konovalov's disease and Gilbert's syndrome. The discovery of these diseases and the development of hepatology as a science are closely related to those scientists whose names were subsequently given to these diseases. The review presents a historical background as well as current information on epidemiology, etiology, developmental mechanisms, diagnosis, differential diagnosis and

treatment of the above mentioned syndroms, which can be recommended for physicians, gastroenterologists and hepatologists.

Key words: *primary biliary cirrhosis, Badd-Chiari syndrome, autoimmune hepatitis, Wilson-Konovalov's disease, Gilbert's syndrome, eponyms, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Научное представление о заболеваниях печени сформировалось в XIX в. Так, G. Budd в 1845 г. описал тромбоз печеночных вен. Н. Chiari в 1899 г. представил описание морфологии печени при тромбозе печеночных вен. Данная патология печени получила название синдрома Бадда–Киари (СБК), сохраняющееся по настоящее время.

В 1888 г. выдающимся русским ученым С.П. Боткиным было высказано предположение об инфекционной природе желтухи. Он также доказал связь желтухи со спленомегалией, поражением почек и возникновением осложнений в виде острой желтой атрофии печени и цирроза печени. В 1898 г. инфекционная желтуха получила название болезни Боткина. После открытия в 1973 г. вируса гепатита А название «болезнь Боткина» приобрело исторический характер.

Исследования Т. Addison, W. Gull и V. Hanot позволили описать клинические проявления первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и в течение нескольких десятилетий он назывался синдромом Аддисона–Галла и циррозом Ганота. Однако в середине XX в. цирроз Ганота было предложено называть ПБЦ, так как к тому времени было дано морфологическое описание заключительной стадии болезни.

A. Vearn и H. Kunkel верифицировали агрессивный гепатит, после чего описанное заболевание получило название синдрома Бирна–Кункеля. В 1956 г. синдром Бирна–Кункеля стал называться люпоидным гепатитом, что было связано с открытием ассоциации данного заболевания с наличием LE-клеток. В 1993 г. люпоидный гепатит было предложено называть аутоиммунным гепатитом.

Таким образом, часть эпонимических названий болезней печени с течением времени стали архаичными. Тогда как за некоторыми заболеваниями авторские названия сохранились (например, синдром Жильбера, синдром Бадда–Киари, болезнь Вильсона–Коновалова). Важным является сохранение памяти о вкладе отечественных и зарубежных ученых в формирование гепатологии как медицинской науки и актуализация представлений о патогенезе, диагностике и лечении заболеваний печени с позиции достижений современной медицинской науки.

Цель: представить историческую и современную концепции терапевтических заболеваний печени, имеющих эпонимическое название.

Аддисона–Галла синдром

Синонимы: первичный билиарный цирроз, цирроз Ганота.

МКБ-10: K74.3.

Определение. Первичный билиарный цирроз – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание печени аутоиммунного характера, проявляющееся хроническим деструктивным негнойным гранулематозным холангитом септальных и междольковых желчных протоков, в терминальной стадии которого формируется цирроз печени.

Историческая справка. Английскими учеными Т. Addison (1793–1860) и W. Gull (1816–1890) в 1851 г. было описано 5 случаев неизвестного кожного заболевания. Наблюдаемые пациенты были в возрасте 24–43 лет, у них верифицировали длительную желтуху и зуд кожи, ксантелазмы и ксантомы. Несмотря на то, что морфологическая идентификация заболевания была невозможна, авторы выдвинули гипотезу о поражении печени при данном синдроме [7]. Клиническую картину ПБЦ описал V. Hanot (1844–1896) в 1876 г., и заболевание стало называться циррозом Ганота. Термин ксантоматозный билиарный цирроз был предложен в 1949 г. H. MacMahon и S. Tannhauser, которые предоставили морфологическое описание заключительной стадии развития ПБЦ [24]. В 1950 г. название ксантоматозного билиарного цирроза было заменено на ПБЦ [8]. С этого времени термины «цирроз Ганота» и «синдром Аддисона–Галла» имеют исторический характер.

Эпидемиология. Заболеваемость ПБЦ составляет 0,07–4,9 на 100 тыс. населения и преимущественно регистрируется на 5–7 десятилетия жизни. Женщины заболевают ПБЦ в 10 раз чаще по сравнению с мужчинами [19]. Распространенность ПБЦ в значительной мере варьирует. Так, в США она составляет 40 случаев на 100 000, в северной Европе – 20–25 эпизода на 100 000, в Африке, Азии и Австралии – 2 наблюдения на 100 000 населения [30].

Этиология и патогенез. Существенная вариабельность распространенности ПБЦ связана с различиями в характере методов исследования, используемых для выявления этого заболевания. Считается, что на распространенность ПБЦ оказывают влияние экологические и/или генетические факторы. К возможным экологическим факторам ПБЦ относят воздействие инсоляции, химикатов, токсинов, бактерий и вирусов [21]. По неясным причинам ПБЦ встречается чаще у лиц с более высоким социально-экономическим статусом [12]. Развитие ПБЦ тесно связано с рецидивирующими половыми инфекциями мочевых путей. Наиболее опасной в плане развития ПБЦ признается инфекция, вызванная *E. coli* [12, 30]. Доказана высокая корреляция между табакокурением и развитием ПБЦ [12, 30]. В некоторых исследованиях показано, что пациенты, использующие красители для волос, имеют повышенный риск развития ПБЦ, но эти данные противоречивы. Считается, что потребление алкоголя снижает риск возникновения ПБЦ [29]. Генетические и семейные факторы обладают важной ролью в развитии ПБЦ [25]. Конкордантность по ПБЦ у монозиготных близнецов составляет 63 %, а с родственниками первой степени родства – 4 %. При этом сестры женщины, страдающей ПБЦ, имеют 14-кратный риск развития заболевания [30]. Аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с ПБЦ. Аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно, синдром Шегрена обычно развиваются раньше ПБЦ на 4 года [12]. В метаанализе показано, что HLA-DR 7 и HLA-DR 8 являются факторами риска для ПБЦ, тогда как HLA-DR 11 и HLA-DR 13 – факторы, имеющие отрицательную связь с ПБЦ [28]. С развитием ПБЦ связаны полиморфизм генов цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена, фактора некроза опухоли альфа, рецептора витамина D и гены локусов HLA 11 и 12 [30]. Под влиянием триггерного фактора у лиц с генетической предрасположенностью происходит активация CD4+ Т-хелперных лимфоцитов и CD8+ цитотоксичных Т-клеток, индуцирующих апоптоз и/или некроз эпителия внутрипеченочных желчных протоков. Диагностически значимым для ПБЦ является обнаружение антимитохондриальных аутоантител (АМА) к компоненту E2 пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий, что указывает на аутоиммунный характер заболевания. Для ПБЦ специфичными являются определение АМА класса M2 [4, 11].

Диагностика. ПБЦ диагностируется при условии соблюдения двух из трех критериев: 1) титр АМА или АМА класса M2 больше 1 : 40; 2) щелочная фосфатаза более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы более 24 недель; 3) обнаружение гранулем в сочетании с фокальной облитерацией желчных протоков [11].

Дифференциальная диагностика. ПБЦ следует дифференцировать от аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита и перекрестного синдрома: ПБЦ/аутоиммунный гепатит.

Лечение. Пациентам с бессимптомным течением ПБЦ на длительное время назначают урсодиолевую кислоту (УДХК) в дозе 13–15 мг на кг массы тела. Наличие субоптимального ответа на терапию УДХК при первых трех стадиях ПБЦ требует комбинации ее с будесонидом (6–9 мг в сутки). Добавление к УДХК S-аденозил-L-метионина позволяет улучшить биохимические показатели и клиническую симптоматику. При уровне билирубина более 103 мкмоль/л (6 мг/дл) или декомпенсации цирроза печени следует рассматривать вопрос о трансплантации печени [4]. При ПБЦ также проводится терапия сопутствующих синдромов: дислипидемии, остеопороза, осложнений, например, асцита или кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Эффективность терапии ПБЦ следует оценивать через год от начала лечения. Оптимальным биохимическим ответом считается снижение сывороточного билирубина на 40 % или нормализация уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) («Барселонские критерии»), или наличие уровня сывороточного билирубина не более 1 мг/дл (17 мкмоль/л), уровня ЩФ, не превышающего трехкратного значения верхней границы нормы, и уровня аспаратаминотрансферазы, не превышающего двукратного значения верхней границы нормы, («Парижские критерии») [3].

Прогноз. Бессимптомное течение ПБЦ нередко продолжается более 20 лет. При возникновении клинических проявлений ПБЦ в виде желтушности продолжительность жизни без трансплантации печени составляет 5–10 лет. При достижении уровня билирубина в сыворотке крови 10 мг/дл медиана выживаемости пациентов с ПБЦ составляет 1,4 года [27].

Бадда–Киари синдром

Синоним: обструкция венозного оттока из печени.

МКБ-10: I82.0.

Определение. Под синдромом Бадда–Киари понимают возникновение препятствия, которое может находиться в мелких печеночных венах или в месте впадения нижней полой вены в правое предсердие. При этом обструкция венозного оттока из печени, связанная с заболеваниями сердца

(перикардит, синдром обструкции синусоидов), из определения исключается [20].

Историческая справка. Впервые заболевание было описано в 1845 г. английским врачом G. Budd (1808–1882), который представил 3 случая абсцесс-индуцированного тромбоза печеночной вены. В 1899 г. австрийский патолог Н. Chiari (1851–1916) предоставил патологическое описание печени при данном синдроме на примере 13 случаев.

Эпидемиология. Распространенность СБК составляет 1 : 100 000 населения во всем мире [32].

Этиология и патогенез. СБК подразделяется на первичный и вторичный, индуцированный такими внешними причинами, как внешнее сдавление или инвазия опухолью. Тромбоз является основной причиной обструкции печеночной вены. Возникновение первичного тромбоза печеночных вен связано, по крайней мере, с одним наследственным или приобретенным гиперкоагуляционным состоянием, идентифицирующимся у 75 % пациентов. Более чем 1 этиологический фактор тромбоза может играть роль у 25 % пациентов с СБК [10]. Предрасполагающее расстройство может появляться позже, чем возникновение СБК. Первое место по причине развития обструкции венозного оттока из печени принадлежит миелопролиферативным заболеваниям, диагностирующимся у 20 % пациентов с СБК. Считается, что реальные показатели ассоциации СБК с миелопролиферативными заболеваниями достигают 45–53 %, но определенное время они остаются недиагностированными [10]. Мутация V фактора Лейдена и II фактора ассоциируются с СБК, соответственно, в 25 и 5 % случаев. Кроме того, первичный дефицит белка C ассоциируется с СБК в 25 % случаев. Тромбоз печеночной вены наблюдается у 12 % пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и является основной причиной смертности при этом расстройстве. СБК в 5 % случаев ассоциируется с болезнью Бехчета. Прием оральных контрацептивов увеличивает вероятность развития СБК в 2,37 раза. Беременность, первичный дефицит белка S, антитромбина III, повышение уровня гомоцистеина могут увеличивать риск возникновения СБК. Описывается взаимосвязь между тупой травмой живота, язвенным колитом, целиакией, цитомегаловирусной инфекцией, саркоидозом, аутоиммунными заболеваниями и возникновением СБК [22, 23]. Наличие хронического диффузного заболевания печени сопровождается нарушением реологии системы крови и может также служить возможной причиной тромбоза [5, 6]. Среди вторичных причин СБК описано сжатие, вызванное опухолями соседних органов или поликистозным заболеванием почек. Паразитарные заболевания печени, такие как эхинококковая киста, амебный абсцесс печени, гнойный абсцесс печени, являются редкими этиологическими факторами вторичного СБК [10].

Блокировка 2 или более крупных печеночных вен увеличивает синусоидальное давление и уменьшает синусоидальный кровоток. Обструкция одной печеночной вены, как правило, протекает субклинически. Для появления заболевания должен быть тромбоз не менее 2 вен. Результатом возникающих гемодинамических изменений является синусоидальная дилатация и пропотевание тканевой жидкости. Фильтрация тканевой жидкости через капсулу печени происходит при неэффективности лимфатического дренажа. Все это сопровождается увеличением печени, болью в правом верхнем квадранте живота и асцитом. Портальное давление увеличивается, а перфузия печени через портальную вену снижается. В результате циркуляторных нарушений возникает гипоксическое повреждение гепатоцитов. Невоспалительный центрлобулярный некроз при СБК верифицируется почти в 70 % случаев. Некроз гепатоцитов индуцируется свободными радикалами и воспалением. Массивное гепатоцеллюлярное повреждение с фульминантной печеночной недостаточностью встречается редко. Как правило, диагностируется хроническая форма СБК в виде портальной гипертензии и асцитом. Как острые, так и хронические формы СБК приводят к тяжелой центрлобулярной перегрузке и гепатоцеллюлярному некрозу и атрофии. Через несколько недель после обструкции вен фиброз развивается преимущественно в центрлобулярной области. Через несколько месяцев диагностируется узелковая регенерация в перипортальных зонах. Течение СБК сопровождается прогрессирующим фиброзом, узелковой регенерацией и циррозом печени [31]. Реваскуляризация и развитие коллатералей могут улучшить функцию печени и затормозить развитие цирроза печени.

Диагностика. СБК следует подозревать у пациентов с: 1) резким началом асцита и болезненной гепатомегалией; 2) массивным асцитом с относительно сохранными функциями печени; 3) синусоидальной дилатацией при морфологическом исследовании биоптата печени у пациента без патологии сердца; 4) фульминантной печеночной недостаточностью, связанной с гепатомегалией и асцитом; 5) необъяснимым хроническим заболеванием печени; 6) сочетанием болезни печени и тромбогенного расстройства [10]. Решающим в постановке диагноза СБК является доплеровская ультрасонография. Ее чувствительность составляет 75–85 % [20]. При отсутствии технической возможности выполнения доплеровской ультрасонографии для подтверждения диагноза используют магнитно-резонансную

томографию или компьютерную томографию. При сомнениях в диагнозе следует проводить флебографию. Если лучевое исследование оказалось неинформативным, то требуется проведение биопсии печени. Исследование биоптата может верифицировать тромбоз мелких печеночных вен [17].

Дифференциальная диагностика. СБК необходимо дифференцировать от тромбоза воротной вены, внепеченочной обструкции воротной вены, веноокклюзионной болезни (синдром обструкции синусоидов), гепатомегалии при патологии печени [26].

Лечение. На первом этапе лечение СБК требует назначения низкомолекулярного гепарина (НМГ) не менее чем на 5–7 дней в сочетании с антикоагулянтной терапией антагонистами витамина К внутрь. Целью такой терапии служит достижение международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. Введение НМГ может быть прекращено, когда МНО находится в указанном диапазоне при двух последовательных измерениях [17]. Такое лечение останавливает прогрессирование заболевания у 18 % пациентов. В это же время проводится терапия основного заболевания, которое привело к развитию СБК, например, миелопролиферативного. Возможно применение тромболитика в сочетании со стентированием или ангиопластикой при свежих и неполных тромбозах. Тем не менее степень доказательности этих методов низкая, а риск развития тяжелых осложнений достаточно высок. При отсутствии эффективности медикаментозного лечения, тромболитика и ангиопластики пациентам с СБК рекомендуют внутривенное портосистемное шунтирование или ортотопическую трансплантацию печени [17].

Прогноз. У 10–20 % пациентов с СБК единственной возможностью выживания является ортотопическая трансплантация печени. Пятилетняя выживаемость пациентов с СБК после трансплантации печени достигает 71,0–89,4 % [17].

Бирна–Кункеля синдром

Синонимы: аутоиммунный гепатит, люпоидный гепатит.

МКБ-10: K75.

Определение. Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени, этиология которого неизвестна. Характеризуется наличием в сыворотке крови широкого спектра аутоантител, гипергаммаглобулинемией, перипортальным или более распространенным воспалением [3].

Историческая справка. Впервые заболевание было описано в 1956 г. американскими врачами А. Bearn (1923–2009), Н. Kunkel (1916–1983) как активный хронический гепатит. Ученые описали агрессивное протекающий гепатит у нескольких молодых женщин, возраст которых не превышал 32 лет, сопровождающийся гипергаммаглобулинемией и лимфоплазмозитарной инфильтрацией печени и внепеченочными проявлениями (артралгия, сыпь, гемолитическая анемия). Однако определенное время природа заболевания была неясна. В 1956 г. I. Маскау была обнаружена ассоциация данного заболевания с наличием LE-клеток в крови, и после этого гепатит получил название «люпоидный» [13]. Тем не менее термин АИГ был официально принят лишь в 1993 г. международной группой по изучению аутоиммунных гепатитов. После этого термины «люпоидный гепатит» и «синдром Бирна–Кункеля» приобрели лишь историческое значение.

Эпидемиология. Распространенность АИГ в европейских странах и США составляет 11–17 случаев на 100 000 населения. При этом ежегодная заболеваемость АИГ – 0,5–1,9 случаев на 100 000. Примечательно, что АИГ 1 типа встречается в более чем 80 % от общего числа случаев АИГ, при этом 75 % таких пациентов – женщины в основном молодого и среднего возраста. Однако 20 % заболевших АИГ являются лицами старше 60 лет [16].

Этиология и патогенез. Триггерными факторами АИГ могут являться инфекционные агенты и лекарственные препараты. Тем не менее для развития АИГ требуется генетическая предрасположенность. В развитии АИГ придается особое значение полиморфизму генов HLA II класса – DRB1, локализующихся в 6 хромосоме, генам цитокинов, мутациям гена AIRE1. При взаимодействии триггерных факторов с человеком, имеющим генетическую предрасположенность к развитию АИГ, происходит индукция Т-клеточной иммунной реакции против антигенов гепатоцитов. Это приводит к возникновению и затем прогрессированию воспалительных, некротических и фибротических изменений в печени [3].

Диагностика. Постановка диагноза АИГ требует наличия диагностически значимых клинических и лабораторных признаков, а также исключения различных причин, способных индуцировать развитие хронического гепатита.

Определенными диагностическими критериями международной рабочей группы по изучению АИГ являются:

1) определенная гистологическая картина печени: перипортальный гепатит с умеренной или выраженной активностью, наличием или отсутствием лобулярного гепатита. При АИГ могут выявляться центропортальные мостовидные некрозы. При этом должны отсутствовать поражения желчных протоков, четко определяемые гранулемы или другие заметные изменения, свидетельствующие о другой этиологии заболевания;

2) биохимические признаки. Повышение активности сывороточных аминотрансфераз. Незначительное увеличение активности ЩФ при возрастании активности сывороточных аминотрансфераз и нормальном содержании в сыворотке крови меди, церулоплазмينا и α_1 -антитрипсина;

3) повышение IgG, общих глобулинов или γ -глобулинов более, чем в 1,5 раза выше нормального уровня;

4) титр антител к гладкой мускулатуре (SMA), антинуклеарным антителам (ANA) или печеночно-почечным микросомальным антителам 1 (LKM-1) более 1 : 80. Низкие титры антител (особенно по анти-LKM-1) могут определяться у детей. Пациенты должны быть серонегативными по AMA;

5) наличие серонегативности по маркерам вирусов гепатитов А, В и С.

6) употребление алкоголя менее 25 г в сутки. При этом нет указаний на недавний прием гепатотоксичных препаратов [9] (IAIGH, 1999).

Возможными критериями АИГ служат:

1) гистологические критерии, идентичные определенным. Биохимические признаки соответствуют определенным диагностическим критериям. К возможному диагнозу АИГ могут принадлежать больные с измененным содержанием церулоплазмينا или меди при том условии, если исключена болезнь Вильсона–Коновалова (БВК);

2) любое повышение уровня γ -глобулинов, общих глобулинов или IgG. Показатели сывороточных антител соответствуют определенным критериям, но их титр более 1 : 40. В когорту пациентов с предположительным диагнозом АИГ могут включаться лица, серонегативные по этим антителам (SMA, LKM-1, ANA), но позитивные по другим специфическим антителам. Обязательным условием является потребление алкоголя менее 50 г/сут, исключение вирусных гепатитов и отсутствие данных о недавнем применении лекарственных гепатотоксических препаратов [9].

Дифференциальный диагноз. При подозрении на АИГ дифференциальный диагноз проводится с БВК (особенно у детей и подростков), первичным склерозирующим холангитом, дефицитом альфа-1-антитрипсина, алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, вирусными гепатитами, первичным билиарным циррозом, overlap-синдромом: ПБЦ/АИГ [9].

Лечение. Абсолютными показаниями к терапии АИГ относят: 1) активность аланинаминотрансферазы в 10 и более раз выше нормы или наличие повышения уровня аспартатаминотрансферазы более чем в 5 раз в сочетании с не менее чем двукратным увеличением уровня γ -глобулинов; 2) наличие ступенчатых или мостовидных некрозов в биоптате печени; 3) системные проявления АИГ, например, выраженная слабость, артралгия. Относительными показаниями к лечению АИГ являются меньшие показатели активности воспалительного процесса. Лечение не показано при отсутствии клинических, лабораторных и гистологических признаков воспаления. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон. С целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения дозы глюкокортикостероидов рекомендуется добавлять азатиоприн [9].

Прогноз. Применение иммуносупрессивной терапии позволяет достичь 5- и 10-летней выживаемости пациентов в 94 и 90 % случаев, соответственно. У 10 % пациентов имеется резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии, и они требуют назначения альтернативных средств лечения и с течением времени при прогрессировании заболевания – трансплантации печени [9].

Вильсона–Коновалова болезнь

Синонимы: гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия.

МКБ-10: E83.0.

Определение. Болезнь Вильсона–Коновалова – наследственное прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит аутосомно-рецессивный тип наследования, патогенез которого связан с нарушением экскреции меди, следствием чего является чрезмерное накопление данного микроэлемента в различных органах и тканях и, прежде всего, в головном мозге и печени, что сопровождается их повреждением и возникновением соответствующей клинической симптоматики.

Историческая справка. Английским невропатологом S. Wilson (1878–1937) в 1912 г. была опубликована монография «Прогрессивная лентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, ассоциированное с циррозом печени». Эта работа получила всемирное признание,

а заболевание, описанное автором, было названо болезнью Вильсона. Академиком Н.В. Коноваловым (1900–1966) расширено представление о патогенезе гепатоцеребральной дистрофии, представлена ее классификация. В настоящее время в России данное заболевание именуется БВК [1, 2].

Эпидемиология. БВК относится к орфанным заболеваниям. Распространенность его среди населения составляет 1–9 случаев на 100 000 (в среднем 1 на 25 000). Ежегодная частота выявления новых случаев БВК составляет 1–3 на 100 000 населения [1].

Этиология и патогенез. Причиной возникновения БВК являются различные мутации гена АТР7В, находящегося в локусе 13q14.3 тринадцатой хромосомы. Функцией данного гена является кодирование одноименного фермента, ответственного за выведение меди из печени в желчь и из головного мозга в кровь. Этот фермент обнаружен и в других органах и тканях. Его недостаток сопровождается накоплением меди в организме и повреждением его структур. Так, накопление меди в печени индуцирует развитие некроза гепатоцитов, воспаления и прогрессирование фиброза, на завершающей стадии которого формируется цирроз печени. В головном мозге больных, страдающих БВК, определяется некроз нейронов с образованием кист. Иногда на фоне воздействия других повреждающих факторов, которыми могут выступать гепатотропные вирусы или лекарственные препараты, возможен массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь, что сопровождается возникновением массивного гемолиза и фульминантной печеночной недостаточностью. При БВК поражение других органов не имеет существенного клинического значения [1].

Всего идентифицировано более 600 мутаций гена 13q14.3, кодирующего медь-транспортную АТФ-азу Р-типа 7В. При этом почти 400 из них ассоциируются с развитием БВК. Клинические симптомы БВК наиболее выражены у гомозиготных больных, имеющих две идентичные мутации [1]. БВК наследуется по аутосомно-рецессивному признаку, поэтому при наличии только одной мутации клинических проявлений, как правило, не бывает. При этом люди, имеющие лишь одну мутацию гена, могут передать его половине своего потомства.

Диагностика. Основными клиническими формами БВК являются абдоминальная и церебральная. Реже болезнь может манифестировать гемолитической анемией или нефропатией по типу туболоинтерстициального нефрита. Предположить наличие БВК можно при сочетании клинических признаков поражения печени и неврологических и/или психических симптомов у лиц младше 35 лет. В клинической картине БВК присутствуют эпизоды гемолиза, наличие колец Кайзера–Флейшера на радужной оболочке глаза, отрицательная реакция Кумбса, характерный семейный анамнез. В дебюте заболевания происходит накопление меди в организме, тогда как клинические проявления отсутствуют. При этом факт накопления меди можно подтвердить лабораторными методами. На данном этапе диагностируется латентная стадия БВК, затем возникают клинические проявления заболевания. При эффективном лечении пациенты могут перейти в стадию отрицательного баланса меди. В клиническом плане эта стадия проявляется улучшением клинических и лабораторных показателей заболевания. У гастроэнтерологов и гепатологов на лечении находятся пациенты с абдоминальной формой БВК, течение которой сопровождается гепатопатией, гепатитом, циррозом печени и фульминантной печеночной недостаточностью. У таких пациентов определяются кольца Кайзера–Флейшера на радужной оболочке глаза, диагностирующиеся в 95 % случаев при церебральной и в 50 % случаев – при абдоминальной форме болезни. По лабораторным показателям оценивают концентрацию церулоплазмينا сыворотки, общую и свободную медь сыворотки, суточную экскрецию меди с мочой, содержание меди в ткани печени. Диагностически значимым является определение концентрации церулоплазмينا менее 100 мг/л в сыворотке крови (при церебральной форме ниже, чем при абдоминальной). Тем не менее церулоплазмин сыворотки не является надежным маркером диагноза БВК из-за недостаточности чувствительности и специфичности метода.

При БВК диагностируется повышение концентрации свободной меди более 2 мкмоль/л (норма – 0,8–1,6 мкмоль/л), что является характерным признаком БВК. В ряде случаев концентрация свободной меди может превышать 33 мкмоль/л, что является критерием отсутствия эффективности терапии. Кроме того, для диагностики БВК определяют уровень суточной экскреции меди, который должен превышать 1,6 мкмоль/сут. Для увеличения диагностической ценности данного показателя рекомендуется пересчитывать суточную экскрецию меди с мочой на стандартную поверхность тела, равную 1,73 м². Для диагностики БВК используется проба с d-пеницилламином, на фоне приема которого уровень экскреции меди с мочой увеличивается. Основным методом диагностики БВК является исследование биоптата печени. Определение содержания меди в ткани печени более 4 мкмоль/г в сухом остатке считается доказательством наличия БВК.

Важным в диагностике БВК является применение генетического анализа для выявления мутаций гена АТР7В. При верификации у больного двух разных мутаций гена АТР7В, или одной и той же мутации в гомозиготном состоянии диагноз БВК считается установленным [1].

Дифференциальная диагностика. БВК следует дифференцировать с аутоиммунным гепатитом. При наличии неврологической симптоматики у детей и лиц молодого возраста следует проводить дифференциальный диагноз с различными наследственными болезнями центральной нервной системы (ЦНС): болезнью Гентингтона, ювенильным паркинсонизмом, нейроакантоцитозом, болезнью Сегава. Также следует проводить дифференциальный диагноз с поражениями ЦНС, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, миоклонической эпилепсией, хореей, митохондриальными болезнями, глутаровой ацидезией, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и другими заболеваниями нервной системы [1].

Лечение. При БВК назначается медикаментозная и немедикаментозная терапия. Пациентам рекомендуется молочно-растительная диета. При этом должны исключаться продукты, в которых содержание меди превышает 0,5 мг/100 г, например, моллюски, грибы, орехи, ракообразные, печень, шоколад. Суточное потребление меди особенно в начальной фазе лечения не должно превышать 1 мг/сут. С большой осторожностью следует относиться к поливитаминным препаратам, содержащим микроэлементы, средствам искусственного питания, пищевым добавкам. Пациентам с БВК следует рекомендовать ограничение воды со значительным содержанием меди. Терапия хелатами лежит в основе лечения БВК. Базисная терапия БВК включает в себя Д-пеницилламин, триентин, унитиол и тетраиомолибдат. Лечение Д-пеницилламином БВК начинают с минимальных доз (125–250 мг/сут.) с последующим еженедельным увеличением дозы на 250 мг/сут. В настоящее время в терапии БВК находят применение препараты цинка (цинктерал). Для взрослых и детей старшей возрастной группы цинктерал назначается в дозе 1–2 таблетки 3 раза в сутки. Фульминантная печеночная недостаточность, гемолитический криз, начало или возобновление медь-элиминирующей терапии, декомпенсированный цирроз печени при подготовке к трансплантации, наличие осложнений терапии БВК служат показанием для проведения экстракорпоральной гемокоррекции. При декомпенсированном циррозе печени и фульминантной печеночной недостаточности у пациентов с БВК требуется трансплантация печени. Нормализация показателей обмена меди, подтвержденная двумя последовательными исследованиями, выполненными с интервалом в 3 месяца, служит критерием перехода на поддерживающую терапию [1].

Прогноз. При своевременной диагностике и адекватно проводимом лечении прогноз при БВК благоприятный. При поздней диагностике и отсутствии лечения заболевание прогрессирует, что приводит к инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Церебральная форма БВК является более благоприятной, чем абдоминальная, ожидаемая продолжительность жизни при ней выше.

Жильбера синдром

Синонимы: негемолитическая семейная желтуха, идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия, простая семейная холемия, конституциональная гипербилирубинемия.

МКБ-10: E 80.4.

Определение. Синдром Жильбера (СЖ) – заболевание, связанное с аутомосно-доминантным типом наследования, характеризующееся доброкачественным течением, при котором происходит умеренное интермиттирующее увеличение содержания непрямого билирубина в крови, обусловленное нарушением внутриклеточного транспорта билирубина в гепатоцитах к месту его конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Историческая справка. Заболевание описано французским терапевтом N. Gilbert (1858–1927) в 1901 г. как врожденная доброкачественная желтуха.

Эпидемиология. СЖ – наиболее часто встречающийся вариант негемолитических гипербилирубинемий. Данный вид пигментного гепатоза определяется у 1–5 % населения: среди европейцев (2–5 %), африканцев (36 %), азиатов (3 %). СЖ дебютирует в юношеском и молодом возрасте. Мужчины страдают СЖ в 8–10 раз чаще, чем женщины [15].

Этиология и патогенез. СЖ носит семейный характер, наследуется по аутомосно-доминантному типу. В результате мутации в гене UGT1A, расположенного во 2 хромосоме, происходит снижение активности глюкуронозилтрансфераз более чем на 70–80 %, что сопровождается нарушением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой. Это сопровождается увеличением содержания неконъюгированного билирубина, нерастворимого в воде, но являющегося липофильным и способным взаимодействовать с клеточными мембранами и, соответственно, оказывать

цитотоксичный, в том числе нейротоксичный, эффект. Описано две формы СЖ. Одна из них характеризуется уменьшением клиренса билирубина при отсутствии гемолиза, вторая – наличием гемолиза. При СЖ обнаруживается жировая дистрофия гепатоцитов, накопление в печени липофусцина. При этом липофусцин откладывается преимущественно в центре долек по ходу желчных капилляров.

Считается, что клинические проявления СЖ могут быть связаны с гормональной активностью организма, влияющей на экспрессию генов, поэтому болезнь, хотя и является генетической, развивается лишь после периода полового созревания, не ранее 20-летнего возраста [15].

Диагностика. Решающим в диагностике СЖ является выполнение прямого ДНК-анализа, заключающегося в определении числа (ТА)-повторов в гене UGT1A1. Верификация мутаций в гене UGT1A1 будет свидетельствовать в пользу СЖ.

Дифференциальная диагностика. СЖ необходимо дифференцировать с гемолитической анемией, вирусными гепатитами, синдромом холестаза, синдромами Дабина–Джонсона и Ротора.

Лечение. Обычно специального лечения СЖ не требует. При выраженной желтухе рекомендуют назначать фенобарбитал в дозе 0,05–0,1 г, 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Для профилактики развития желчекаменной болезни у пациентов с СЖ могут использоваться препараты урсодооксиколовой кислоты.

Прогноз. Считается, что СЖ может способствовать более тяжелому и раннему началу желтухи новорожденных, что в ряде случаев осложняется билирубиновой энцефалопатией. СЖ ассоциируется с повышенным риском лекарственной токсичности парацетамола, иринотекана. У пациентов с СЖ наблюдается значительное снижение риска ишемической болезни сердца (в 3 раза) и атеросклеротического поражения сосудов [14]. СЖ ассоциируется с повышенным риском желчекаменной болезни [18].

Заключение. В данном исследовании представлены 5 заболеваний печени, имеющих эпонимическую историю: синдром Аддисона–Галла, синдром Бадда–Киари, синдром Бирна–Кункеля, болезнь Вильсона–Коновалова и синдром Жильбера. Несмотря на то, что первые 4 заболевания являются орфанными, их медико-социальная значимость сравнительно высока, что обусловлено тяжестью их течения. Эти болезни требуют длительного лечения, а прогноз часто сомнителен. Синдром Жильбера является сравнительно распространенным заболеванием, однако медико-социальное значение данной патологии несколько меньше, чем орфанных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим течением. Открытие этих болезней и развитие гепатологии как науки тесно связано с учеными, именами которых впоследствии были названы данные заболевания.

Представленная в обзоре информация с современным взглядом на рассмотренные заболевания может быть полезна для работы терапевтов, гастроэнтерологов и гепатологов.

Список литературы

1. Асанов, А. Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / А. Ю. Асанов, А. А. Соколов, С. Я. Волгина, Л. Г. Горячева, А. В. Густов, И. А. Иванова-Смоленская, С. В. Копишинская, П. В. Новиков, М. И. Яблонская, В. В. Полещук, А. В. Поляков, Т. П. Розина, А. И. Хавкин // Клинические рекомендации. – М., 2013. – 71 с.
2. Гаранин, А. А. Эпонимический справочник по синдромной патологии / А. А. Гаранин, Э. М. Гильмияров, О. Б. Калинкина, А. В. Колсанов, И. И. Лосев, В. М. Малов, А. П. Мирошниченко, Е. В. Орлов, И. Е. Повереннова, Д. В. Романов, А. А. Суздальцев; под ред. А. А. Гаранина, И. Е. Поверенновой. – Самара : Издательско-полиграфический комплекс «Самарская губерния», 2015. – 784 с.
3. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, М. В. Маевская, Д. И. Абдулганиева. – М., 2013. – 20 с.
4. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, О. С. Шифрин, И. В. Маев, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 41–57.
5. Левитан, Б. Н. Связь концентраций антиэндогенных антител и фактора некроза опухолей с патологией гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени / Б. Н. Левитан // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2017. – № 4 (72). – С. 70–74.
6. Тимошенко, Н. В. Влияние плазмафереза на показатели гемостаза и ДВС-синдрома при хронических гепатитах и циррозах печени / Н. В. Тимошенко, В. В. Иванников, Г. Г. Сальникова, Б. Н. Левитан // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 254–255.
7. Addison, T. On a certain affection of the skin, Vitiligoidea – α plana, β tuberosa. With remarks and plates / T. Addison, W. Gull // Guys Hosp. Rep. – 1851. – Vol. 7. – P. 265–276.
8. Ahrens, E. H. Jr. Primary biliary cirrhosis / E. H. Ahrens, M. A. Payne, H. G. Kunkel, W. J. Eisenmenger, S. H. Blondheim // Medicine (Baltimore). – 1950. – Vol. 29, no. 4. – P. 299–364.

9. Alvarez, F. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis / F. Alvarez, P. A. Berg, F. B. Bianchi, L. Bianchi, A. K. Burroughs, E. L. Cancado, R. W. Chapman, W. G. Cooksley, A. J. Czaja, V. J. Desmet, P. T. Donaldson, A. L. Eddleston, L. Fainboim, J. Heathcote, J. C. Homberg, J. H. Hoofnagle, S. Kakumu, E. L. Krawitt, I. R. Mackay, R. N. MacSween, W. C. Maddrey, M. P. Manns, I. G. McFarlane, K. H. Meyer zum Büschenfelde, M. Zeniya // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31, № 5. – P. 929–938.
10. Aydinli, M. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis / M. Aydinli, Y. Bayraktar // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 19. – P. 2693–2696.
11. Bowlus, C. L. The diagnosis of primary biliary cirrhosis / C. L. Bowlus, M. E. Gershwin // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, № 4–5. – P. 441–444. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041.
12. Corpechot, C. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis / C. Corpechot, Y. Chrétien, O. Chazouillères, R. Poupon // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 162–169. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019.
13. Cowling D. C. Lupoid hepatitis / D. C. Cowling, I. R. Mackay, L. I. Taft // *Lancet.* – 1956. – Vol. 271, № 6957. – P. 1323–1326.
14. Cure, M. C. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters / M. C. Cure, E. Cure, A. Kirbas, A. C. Cicek, S. Yuce // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 484–488. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e4230.
15. Farago, B. Gilbert's syndrome / B. Farago, B. Meleghe // *Orv. Hetil.* – 2008. – Vol. 149, № 27. – P. 1277–1282. doi: 10.1556/OH.2008.28381.
16. Francque, S. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis / S. Francque, L. Vonghia, A. Ramon, P. Michielsen // *Hepat. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 1–10. doi: 10.2147/HMER.S16321.
17. Garcia-Pagán, J. C. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver / J. C. Garcia-Pagán, E. Buscarini, H. L. Janssen, F. W. Leebeek, A. Plessier, L. Rubbia-Brandt, M. Senzolo, J. N. Schouten, A. Tripodi, D. C. Valla // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 16. – P. 179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
18. del Giudice, E. M. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis / E. M. del Giudice, S. Perrotta, B. Nobili, C. Specchia, G. d'Urzo, A. Iolascon // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 7. – P. 2259–2262.
19. Griffiths, L. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis / L. Griffiths, J. K. Dyson // *Semin Liver Dis.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 318–328. doi: 10.1055/s-0034-1383730.
20. Janssen, H. L. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel / H. L. Janssen, J. C. Garcia-Pagan, E. Elias, G. Mentha, A. Hadengue, D. C. Valla // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 364–371.
21. Juran, B. D. Environmental factors in primary biliary cirrhosis / B. D. Juran, K. N. Lazaridis // *Semin Liver Dis.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 265–272. doi: 10.1055/s-0034-1383726.
22. Justo, D. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis / D. Justo, T. Finn, L. Atzmony, N. Guy, A. Steinvil // *Eur. J. Intern. Med.* – 2011. – vol. 22, № 2 – P. 195–199. doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.
23. Kochhar, R. Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature / R. Kochhar, I. Masoodi, U. Dutta, M. Singhal, A. Miglani, P. Singh, K. Singh // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21, № 9. – P. 1092–1094. doi: 10.1097/MEG.0b013e328328f47f.
24. MacMahon, H. E. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome / H. E. MacMahon, S. J. Tannhauser // *Ann. Intern. Med.* – Vol. 1949. – Vol. 30, № 1. – P. 121–179.
25. Mantaka, A. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates / A. Mantaka, M. Koulentaki, G. Chlouverakis, J. M. Enele-Melono, A. Darivianaki, M. Tzardi, E. A. Kouroumalis // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 110. doi: 10.1186/1471-230X-12-110.
26. Martens, P. Budd-Chiari syndrome. United. European / P. Martens, F. Nevens // *United European Gastroenterol J.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 489–500. doi: 10.1177/2050640615582293.
27. Pares, A. Natural history of primary biliary cirrhosis / A. Pares, J. Rodes // *Clinics in liver disease.* – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 779–794.
28. Patel, A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics / A. Patel, A. Seetharam // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2016. – Vol 6, № 4. – P. 311–318. doi: 10.1016/j.jceh.2016.10.001.
29. Prince, M. I. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations / M. I. Prince, S. J. Ducker, O. F. James // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, № 4. – P. 508–512. doi: 10.1136/gut.2009.184218.
30. Purohit, T. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy / T. Purohit, M. S. Cappell // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 926–941. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926.
31. Tanaka, M. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules / M. Tanaka, I. R. Wanless // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27, № 2. – P. 488–496.
32. Valla, D. C. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies / D. C. Valla // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 793–803.

References

1. Asanov A. Yu., Sokolov A. A., Volgina S. Ya., Goryacheva L. G., Gustov A. V., Ivanova-Smolenskaya I. A., Kopishinskaya S. V., Novikov P. V., Yablonskaya M. I., Poleshchuk V. V., Polyakov A. V., Rozinova T. P., Khavkin A. I. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'sona-Konovalova (gepatolentikulyarnaya degeneratsiya) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson-Konovalov's disease (hepatolenticular degeneration)]. *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical guidelines], Moscow, 2013, 71 p.
2. Garanin A. A., Gil'miyarov E. M., Kalinkina O. B., Kolsanov A. V., Losev I. I., Malov V. M., Miroshnichenko A. P., Orlov E. V., Poverennova I. E., Romanov D. V., Suzdal'tsev A. A. Eponimicheskiy spravochnik po sindromnoy patologii [The eponymic reference book on syndrome pathology]. Ed. A. A. Garanin, I. E. Poverennova. Samara, Izdatel'sko-poligraficheskiy kompleks "Samarskaya guberniya" [Publishing and printing complex "Samara Province"], 2015, 784 p.
3. Ivashkin V. T., Bueverov A. O., Maevskaya M. V., Abdulganieva D. I. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu autoimmunnogo gepatita [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis], Moscow, 2013, 20 p.
4. Ivashkin V. T., Shirokova E. N., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Shifrin O. S., Maev I. V., Trukhmanov A. S. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu kholestaza [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Cholestasis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2015, vol. 25, no. 2. pp. 41–57.
5. Levitan B. N. Svyaz' kontsentratsiy antiendotoksinovykh antitel i faktora nekroza opukholey s patologiyey gemostaza i fibrinoliza pri khronicheskikh gepatitakh i tsirrozach pecheni [Anti-endotoxin antibody concentrations and tumor necrosis factor are associated with pathology of hemostasis and fibrinolysis in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis]. *Tromboz, gemostaz i reologia* [Thrombosis, Hemostasis and Rheology], 2017, no. 4 (72), pp. 70–74.
6. Timoshenko N. V., Ivannikov V. V., Sal'nikova G. G., Levitan B. N. Vliyanie plazmafereza na pokazateli gemostaza i DVS-sindroma pri khronicheskikh gepatitakh i tsirrozach pecheni [Plasmapheresis influence on hemostatic and disseminated intravascular coagulation indexes in chronic hepatitis and liver cirrhosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 254–255.
7. Addison T., Gull W. On a certain affection of the skin, Vitiligoidea – α plana, β tuberosa. With remarks and plates. *Guys Hosp. Rep.*, 1851, vol. 7, pp. 265–276.
8. Ahrens E. H. Jr., Payne M. A., Kunkel H. G., Eisenmenger W. J., Blondheim S. H. Primary biliary cirrhosis. *Medicine* (Baltimore), 1950, vol. 29, no. 4, pp. 299–364.
9. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B., Bianchi L., Burroughs A. K., Cancado E. L., Chapman R. W., Cooksley W. G., Czaja A. J., Desmet V. J., Donaldson P. T., Eddleston A. L., Fainboim L., Heathcote J., Homberg J. C., Hoofnagle J. H., Kakumu S., Krawitt E. L., Mackay I. R., MacSween R. N., Maddrey W. C., Manns M. P., McFarlane I. G., Meyer zum Büschenfelde K. H., Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999, vol. 31, no. 5, pp. 929–938.
10. Aydinli M., Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, no. 19, pp. 2693–2696.
11. Bowlus C. L., Gershwin M. E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014, vol. 13, no. 4–5, pp. 441–444. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041.
12. Corpechot C., Chrétien Y., Chazouillères O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, no. 1, pp. 162–169. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019.
13. Cowling D. C., Mackay I. R., Taft L. I., Lupoid hepatitis. *Lancet*, 1956, vol. 271, no. 6957, pp. 1323–1326.
14. Cure M. C., Cure E., Kirbas A., Cicek A. C., Yuce S. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, vol. 24, no. 5, pp. 484–488. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e4230.
15. Farago B., Melegh B. Gilbert's syndrome. *Orv. Hetil.*, 2008, vol. 149, no. 27, pp. 1277–1282. doi: 10.1556/OH.2008.28381.
16. Francque S., Vonghia L., Ramon A., Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepat. Med.*, 2012, vol. 4, pp. 1–10. doi: 10.2147/HMER.S16321.
17. Garcia-Pagan J. C., Buscarini E., Janssen H. L., Leebeek F. W., Plessier A., Rubbia-Brandt L., Senzolo M., Schouten J. N., Tripodi A., Valla D. C. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*, 2016, vol. 64, no. 1, pp. 179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
18. del Giudice E. M., Perrotta S., Nobili B., Specchia C., d'Urzo G., Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 7, pp. 2259–2262.
19. Griffiths L., Dyson J. K. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 318–328. doi: 10.1055/s-0034-1383730.

20. Janssen H. L., Garcia-Pagan J. C., Elias E., Mentha G., Hadengue A., Valla D. C. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J. Hepatol.*, 2003, vol. 38, no. 3, pp. 364–371.
21. Juran B. D., Lazaridis K. N. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 265–272. doi: 10.1055/s-0034-1383726.
22. Justo D., Finn T., Atzmony L., Guy N., Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2011, vol. 22, no. 2, pp. 195–199. doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.
23. Kochhar R., Masoodi I., Dutta U., Singhal M., Miglani A., Singh P., Singh K. Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 21, no. 9, pp. 1092–1094. doi: 10.1097/MEG.0b013e328328f47f.
24. MacMahon H. E., Tannhauser S. J. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome. *Ann. Intern. Med.* – 1949. – vol. 30, no. 1, pp. 121–179.
25. Mantaka A., Koulentaki M., Chlouverakis G., Enele-Melono J. M., Darivianaki A., Tzardi M., Kouroumalis E. A. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates. *BMC Gastroenterol.*, 2012, vol. 12, pp. 110. doi: 10.1186/1471-230X-12-110.
26. Martens P., Nevens F. Budd-Chiari syndrome. *United European Gastroenterol. J.*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. 489–500. doi: 10.1177/2050640615582293.
27. Pares A., Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clinics in liver disease*, 2003, vol. 7, no. 4, pp. 779–794.
28. Patel A., Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 311–318. doi: 10.1016/j.jceh.2016.10.001.
29. Prince, M. I., Ducker S. J., James O. F. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 4, pp. 508–512. doi: 10.1136/gut.2009.184218.
30. Purohit T., Cappell M. S. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 926–941. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926.
31. Tanaka M., Wanless I. R. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology*, 1998, vol. 27, no. 2, pp. 488–496.
32. Valla D. C. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 4, pp. 793–803.

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК618.5-089.888.61

DOI 10.17021/2018.13.4.73.83

© А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев,
Л.В. Степанян, Е.А. Караваева, Н.В. Тимофеева, 2018

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Сарбасова Аида Ерболатовна, 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.

Мамиев Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор 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.

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.: 8-988-078-70-01, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Каравеева Елена Алексеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ АО «Ахтубинская районная больница», 416500, г. Ахтубинск, ул. Саратовская, д. 38, тел.: (85141) 5-25-48, e-mail: acrb30@yandex.ru.

Тимофеева Наталия Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-662-15-33, e-mail: natalitimofeeva@bk.ru.

Представлены литературные данные о применении в медицинской практике препаратов, влияющих на систему гемостаза. Показана перспективность использования комбинации препаратов транексамовой кислоты и глюконата кальция при разработке лекарственных методов профилактики кровотечения при абдоминальном родоразрешении.

Ключевые слова: лекарственный гемостаз, транексамовая кислота, глюконат кальция.

MEDICAMENTAL PREVENTION AND TREATMENT OF PATHOLOGICAL BLOOD LOSS WHEN PERFORMING THE CAESARIAN SECTION

Sarbasova Aida E., postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-458-89-03, 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.

Mamiev Oleg B., Dr. Sci. (Med.), Professor 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.: 8(988) 078-70-01, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Karavaeva Elena A., obstetrician-gynecologist, "District hospital of Akhtubinsk", 38 Saratovskaya St., Akhtubinsk, 416500, Russia, tel.: (85141) 5-25-48, e-mail: acrb30@yandex.ru.

Timofeeva Nataliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-662-15-33, e-mail: natalitimofeeva@bk.ru.

The article presents literature data on the use in medical practice of drugs affecting the hemostasis system. The prospects of use of a combination of tranexamic acid and calcium gluconate preparations in the development of medicinal methods for the prevention of bleeding during abdominal delivery are shown.

Key words: systemic hemostasis, tranexamic acid, calcium gluconate.

Сегодня кесарево сечение является одной из самых часто выполняемых акушерских операций [1, 12, 15, 20, 30, 46, 49, 50, 52, 53, 59]. Увеличение количества абдоминального способа родоразрешения напрямую связано с расширением показаний к выполнению подобного рода оперативных вмешательств в интересах сохранения здоровья матери и ребенка [12, 13, 14, 18, 26, 47, 62, 63, 65].

Своевременно выполненное абдоминальное родоразрешение способствует снижению частоты родового травматизма мышц тазового дна родильницы на 53 %, частоты развития тяжелой инвалидизации женщины – на 75 %, а также предупреждает материнскую смертность на 80 % [12, 15, 31].

Частота осложнений при выполнении операции кесарева сечения составляет 7,0–19,5 % и может быть связана как с акушерской, так и экстрагенитальной патологией, а именно – с нарушением сократительной деятельности миометрия, аномалиями развития матки и расположения плаценты, антенатальной гибелью плода, а также тяжелым декомпенсированным течением соматических заболеваний [1].

К наиболее неблагоприятным и относительно часто встречающимся (12,4 %) осложнениям при абдоминальном способе родоразрешения относят массивные маточные кровотечения [4, 5, 13, 29].

Несмотря на появление и внедрение новых методов хирургического гемостаза, данная патология продолжает оставаться одной из основных причин материнской смертности во всем мире [13, 15, 16, 24, 43, 44, 45, 54]. Поэтому поиск новых методов профилактики и лечения патологической кровопотери в родах необходимо продолжать [34, 37, 42].

При этом вероятность развития кровотечения при абдоминальном способе родоразрешения в 4 раза больше по сравнению с родами через естественные родовые пути, что связано не только с проведением хирургического вмешательства, но и с гестационными особенностями матки [29].

Изменения во время беременности нормальной архитектоники капиллярной сети миометрия с формированием венозных синусов, депонирующих большое количество крови, обширной сети коллатералей, с перерастянутой беременностью матки предрасполагают к повышенной интраоперационной кровопотере [23, 29]. При повреждении одной маточной артерии пациентка может потерять всю циркулирующую кровь менее чем за 10 мин [29].

Одним из консервативных методов, способствующих профилактическому снижению интраоперационной кровопотери, является лекарственный метод введения утеротонических средств. Для этой цели применяют окситоцин, алкалоиды спорыньи и аналоги простагландинов E₁ с различными путями введения и дозировкой [3, 5, 33, 48, 55, 60, 61].

Как препарат выбора для профилактики послеродовых кровотечений эксперты ВОЗ рекомендуют окситоцин с низкой частотой побочных эффектов. Однако следует учитывать, что при многократном введении возрастающих доз окситоцина вместо сокращения матки может возникнуть стойкая ее гипотония [24].

Ряд авторов рекомендует использовать препарат карбетоцин для родильниц, имеющих высокий риск развития гипотонического кровотечения [5, 48]. Этот препарат является структурно близким к окситоцину, отличие между ними заключается в том, что 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 чаще применяется в виде длительной внутривенной капельной инфузионной терапии. При этом карбетоцин по безопасности не уступает окситоцину [48]. Недостатком карбетоцина является невозможность его применения у пациенток, имеющих тяжелые заболевания печени и почек, серьезные нарушения сердечно-сосудистой системы и у больных эпилепсией [5, 48]. В то же время известно, что окситоцин и карбетоцин в терапевтических дозах вызывает ритмичные сокращения только тела и дна матки без существенного влияния на тонус нижнего ее сегмента, тогда как применение эргометрина способствует длительному (в течение 2–3 часов) нормотоническому сокращению всех сегментов матки [31, 55]. Однако препараты эргометрина противопоказаны при артериальных гипертензиях и болезнях сердца.

Некоторые ученые отмечают положительный утеротонический эффект при применении в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде таблетированного мизопростола (синтетического аналога простагландина E₁ (ПГЕ₁) уровень доказательности A) в дозе 800–1 000 мкг ректально или перорально [5, 33, 61]. Фармакологическое действие простагландинов основано на усилении транспорта ионов кальция как через клеточные мембраны внутриклеточных органелл, так и опосредованно через специфические рецепторы миометрия [60, 61]. К недостатку данной группы препаратов относится риск развития нарушения фибринолиза, особенно у пациенток после 35 лет и при сроке беременности более 40 недель гестации [61].

Вместе с тем в основе гипотонического состояния матки лежат не только нарушения в сократительных свойствах миометрия, но и резкие изменения в соотношении компонентов системы свертывания крови вследствие прекращения функционирования плаценты [1, 17, 19, 22]. Существуют данные о том, что у всех родильниц во время отделения плаценты резко снижается уровень ингибитора активатора плазминогена PAI-2. Это способствует повышению активности плазминового компонента системы гемостаза в послеродовом периоде, приводящему к увеличению объема кровопотери [23, 32]. Поэтому внимание уделяется препаратам, оказывающим влияние на гемостаз [2, 7, 8, 9, 14, 35].

Как известно, гемостаз – это сложный, многокомпонентный, функционирующий комплекс, состоящий из прокоагуляционного, тромбоцитарного и фибринолитического звена, где клеточные компоненты, ингибиторы и активаторы поддерживают физиологическое функционирование этой системы [1, 22, 28, 34].

Из гемостатических препаратов особо следует выделить ингибиторы фибринолиза. К ним относятся аprotинин, транексамовая кислота, α-аминокапроновая кислота [28, 54, 58]. Данные препараты препятствуют лизису образовавшегося фибрина и дезактивируют плазминоген [28, 54]. За счет указанных фармакологических свойств ингибиторы фибринолиза обеспечивают формирование полноценного стабильного сгустка крови, что подтверждается электрокоагулографией [9, 10]. Однако есть сведения о том, что должный фармакологический эффект такого антифибринолитика, как аprotинин возможен только при использовании высоких доз этого препарата. При этом необходимо понимать, что риск развития тромбоэмболических осложнений при применении этого препарата также значительно повышается [37, 44, 56, 58].

Ряд авторов указывает, что фибринолитическая активность транексамовой кислоты в 15–20 раз превышает аналогичный показатель у аминокaproновой кислоты [28, 64]. Кроме того, тромбобезопасность и фармакологическая эффективность транексамовой кислоты была доказана у пациенток с различной соматической патологией [4, 14, 25]. По результатам работ российских исследователей установлено, что транексамовая кислота способствует значительному уменьшению объема интраоперационной кровопотери при различной хирургической патологии, а, следовательно, снижает потребность в проведении гемотрансфузий [14, 25, 51].

Важно подчеркнуть, что препараты транексамовой кислоты можно использовать и в акушерской практике. Так, зарубежными учеными была оценена безопасность использования транексамовой кислоты как для матери, так и для плода [58, 64]. Существуют труды, посвященные профилактическому гемостатическому применению данного антифибринолитика у беременных с тяжелой преэклампсией, что имело положительный эффект [8, 14]. Некоторые отечественные исследователи установили результативность применения препарата транексамовой кислоты для лечения кровотечений при преждевременной отслойке плаценты [14, 24]. Имеются работы об успешном применении антифибринолика в лечении угрозы прерывания в первых триместрах беременности [40]. Кроме того, доказана высокая эффективность использования этого препарата для профилактики развития патологического кровотечения в период хирургического прерывания неразвивающейся беременности, а также с целью предупреждения развития послеродового кровотечения [8, 13, 16].

Другие исследователи установили уменьшение кровопотери на фоне приема данного лекарственного средства при нарушениях менструального цикла [14, 41]. Российские ученые считают целесообразным для снижения кровопотери применение ингибиторов фибринолиза пациенткам с геморрагической формой апоплексии яичника [28, 38]. Имеются работы, где указано, что при меноррагиях пубертатного периода гемостатическая эффективность транексамовой кислоты равнозначна эстрогенгестагенсодержащим контрацептивам. Авторы подтвердили, что этот антифибринолитик можно использовать как для остановки, так и для предупреждения ювенальных кровотечений [35, 41]. При операциях на органах малого таза с целью снижения кровопотери также эффективно применяют препараты транексамовой кислоты [21].

Кроме того, доказаны противовоспалительные, антиаллергические и анальгезирующие свойства этого ингибитора фибринолиза [27, 40]. Они связаны с тем, что данный антифибринолитик способствует подавлению образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях [27]. Транексамовая кислота дополнительно усиливает действие лекарственных средств для наркоза [21, 24, 27].

Таким образом, применение препаратов транексамовой кислоты с целью уменьшения кровопотери во многих акушерско-гинекологических ситуациях весьма эффективно, а потому перспективным является ее использование при разработке новых способов лекарственного гемостаза при абдоминальном родоразрешении [66].

Наряду с вышепредставленным, в доступной научной литературе не найдено сведений о применении с гемостатической целью в акушерской практике препаратов кальция. Во многих литературных источниках упоминается лишь о большой потребности в ионах кальция в период активного роста детей и подростков, в период лактации, а также при симфизитах и гипертензивных нарушениях у беременных женщин [32, 35, 36, 39].

Следует отметить роль кальция как незаменимого и жизненно необходимого элемента для нормального функционирования организма. Содержание кальция в плазме во время беременности составляет 2,1–2,6 ммоль/л, около 50 % находится в связи с белками, 10 % связано с анионами и 40 % находится в виде ионизированной фракции. Физиологическая активность кальция зависит именно от ионизированной фракции и в норме у беременных составляет 1,14–1,30 ммоль/л [11, 35, 36].

Кальций усиливает коагуляцию и быстрое тромбирование дефекта сосудистой стенки, так как ионы кальция относятся к IV плазменному фактору свертывающей системы крови и играют важную роль в активации других плазменных факторов свертывания (II, III, Va, Xa, XIa, XIIa, XIIIa), без которых невозможен сложный многокаскадный механизм свертывания крови [57].

Кроме того, кальций способствует усилению сократительной способности миометрии из-за воздействия его на миоциты путем повышения в них концентрации свободных ионов кальция в межфибрилярном пространстве [18, 36].

Имеются различные лекарственные препараты кальция и способы их введения. Это связано с тем, что кальций в свободной форме не усваивается организмом, для его всасывания необходимо соединение в виде соли. Биодоступность этих препаратов из желудочно-кишечного тракта весьма низ-

кая, поэтому более рационально их внутривенное введение [6]. Из имеющихся фармакологических кальциевых препаратов более физиологичным следует считать глюконат кальция. Это связано с тем, что ионы кальция в соединении с глюконатом, в отличие от соединения с хлоридом, оказывают менее раздражающее действие на стенки сосудов и тканей [6].

Резюмируя представленные данные, следует отметить, что кесарево сечение в настоящее время является наиболее частой акушерской операцией, необходимой для улучшения акушерских и перинатальных исходов. Однако оперативное родоразрешение повышает риск развития маточного кровотечения. Важной задачей продолжает оставаться разработка доступных для практического здравоохранения методов снижения кровопотери при абдоминальных родах. Перспективным направлением здесь является не только разработка механических методов деваскуляризации матки при операции кесарева сечения, но и использование с профилактической целью лекарственных препаратов, в частности, препаратов кальция и транексамовой кислоты. Принимая во внимание фармакологические особенности указанных препаратов и учитывая их воздействие на разные звенья системы гемостаза, научно-практический интерес будут представлять исследования по сочетанному их применению при абдоминальном родоразрешении.

Список литературы

1. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Айламазян, Э. К. Наследственная тромбофилия : дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
3. Амелин, А. В. Избранные лекции по клинической фармакологии: учебное пособие / А. В. Амелин, А. А. Зайцев, Э. Э. Звартау, Ю. Д. Игнатов, О. И. Карпов, Е. И. Максименко, М. В. Пчелинцев; под ред. Ю. Д. Игнатова. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 304 с.
4. Багненко, С. Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С. Ф. Багненко, В. Г. Вербицкий // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 42–46.
5. Баев, О. Р. Профилактика кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Какие использовать препараты? / О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–1. – С. 16–20.
6. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.
7. 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. 58, № 5. – С. 97–98.
8. Бикмуллина, Д. Р. Профилактика интраоперационных коагулопатических кровотечений при гестозе / Д. Р. Бикмуллина, Ю. В. Борисов, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 4. – С. 3–8.
9. Васильев, С. А. Транексам – антифибринолитический гемостатик / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, Э. Г. Гемджян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 1 (33). – С. 28–34.
10. Воробьев, В. Б. Анализ состояния гемостаза с использованием новых возможностей дифференцированной электрокоагулографии / В. Б. Воробьев, Н. А. Бехтерева, Т. В. Ускова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 19–21.
11. Дедуль, А. Г. Оценка эффективности и безопасности терапии препаратами кальция у беременных с симфизиопатией / А. Г. Дедуль, Е. В. Мозговая, Т. И. Опарина, Г. Х. Толибова, М. А. Петросян, В. О. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 2. – С. 10–16.
12. Доброхотова, Ю. Э. Кесарево сечение : прошлое и будущее / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, Ю. В. Копылова, Л. С. Джохадзе // Гинекология. – 2015. – № 3. – С. 64–66.
13. 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.
14. Жук, С. И. Опыт применения транексамовой кислоты при некоторых видах акушерских кровотечений / С. И. Жук, С. Б. Чечуга, Т. В. Пехньо, Н. В. Пехньо // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 22–26.
15. Жуковский, Я. Г. Управление риском : режим тотального контроля. Баллонная тампонада Жуковского и новая акушерская практика / Я. Г. Жуковский, И. И. Кукарская // Status Praesens. – 2013. – № 3 (14). – С. 28–33.
16. Киличева, И. И. Система профилактики и раннего лечения послеродовых кровотечений у беременных высокого риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. И. Киличева. – Сургут, 2015. – 25 с.
17. Кирющенков, П. А. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П. А. Кирющенков, Р. Г. Шмаков, Е. В. Андамова, М. А. Тамбовцева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 101–106.

18. Киселев, А. Г. Возможные механизмы прямой регуляция опиатными анальгетиками сократительной активности матки человека, индуцированной окситоцином, на модели родов в эксперименте на изолированных полосках миометрия / А. Г. Киселев, А. Г. Савицкий, Е. С. Орлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 31–37.
19. Коноводова, Е. Н. Перспективы применения фибрин-коллагеновой субстанции при оперативных вмешательствах на органах малого таза / Е. Н. Коноводова, Н. Е. Кан, М. И. Кесова, О. Н. Кучерова // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 64–69.
20. Краснопольский, В. И. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин, С. Н. Буянова, А. А. Попов, М. А. Чечнева, К. Н. Ахвледиани, Е. Б. Цивцивадзе, А. П. Мельников // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
21. Курмачева, Н. А. Дефицит потребления кальция при осложненной беременности и оценка эффективности его фармакологической коррекции / Н. А. Курмачева, И. Е. Рогожина, О. П. Аккузина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 50–55.
22. Макацария, А. Д. Патогенез и профилактика тромбозомболических осложнений в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова, С. В. Акиншина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 11. – С. 11–18.
23. 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. – № 9 (101). – С. 73–77.
24. Момот, А. П. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений / А. П. Момот, И. В. Молчанова, В. Б. Цхай // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 3–10.
25. Новиков, В. Ю. Использование препарата транексамовой кислоты (транексам) для профилактики и коррекции нарушений свертываемости крови при удалении опухолей головного мозга / В. Ю. Новиков, А. Н. Кондратьев, Н. В. Дрягина, Р. В. Назаров // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 5. – С. 9–13.
26. Орлова, В. С. Современная практика операции кесарево сечение за рубежом / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, Е. В. Булгакова, Н. В. Сухих // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2013. – № 18 (161). – С. 12–18.
27. Плоткин, Д. В. Современные средства лекарственной гемостатической терапии / Д. В. Плоткин, О. А. Поварихина // ФАРМиндекс. Практик. – 2004. – № 6. – С. 40–46.
28. Покровский, В. М. Физиология человека / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – М. : Медицина, 2003. – 656 с.
29. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия v.2.0 / В. Е. Радзинский. – М. : Status Praesens, 2017. – 688 с.
30. Рымашевский, А. Н. Оптимизация родоразрешения беременных с миомой матки / А. Н. Рымашевский, А. Е. Самсонов, Л. А. Терехина, Е. Д. Юдина, В. И. Нечаюк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 49–51.
31. Савельева, Г. М. Материнская смертность и пути ее снижения / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 11–15.
32. Савченко, Т. Н. Микронутриенты и беременность / Т. Н. Савченко, И. А. Дергачева, М. И. Агаева // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2016. – № 15. – С. 1005–1008.
33. Салов, И. А. Превентивная терапия акушерских кровотечений / И. А. Салов, Д. В. Маршалов, И. Е. Рогожина, М. Н. Ширяева // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 12–17.
34. Сарбасова, А. Е. Методы снижения кровопотери при кесаревом сечении / А. Е. Сарбасова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян, С. А. Бердиева, О. Ю. Филимонов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 37–43.
35. Сергунина, О. А. Препараты кальция в профилактике осложнений беременности / О. А. Сергунина, Н. Е. Кан, А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 111–115.
36. Серов, В. Н. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод / В. Н. Серов, О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Гинекология. – 2010. – № 6. – С. 24–34.
37. Синчихин, С. П. Современные аспекты профилактики повышенной кровопотери при кесаревом сечении / С. П. Синчихин, А. Е. Сарбасова, О. Б. Мамиев, Л. В. Степанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 16–20.
38. Сирота, О. М. Оптимизация хирургической помощи пациенткам с геморрагической формой апоплексии яичника / О. М. Сирота, А. П. Момот, Н. И. Фадеева // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2009. – Т. 3, № 9. – С. 58–62.
39. Стеникова, О. В. Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики / О. В. Стеникова, Н. Е. Санникова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 58–65.
40. Тетрашвили, Н. К. Современные принципы терапии кровотечений в первом и во втором триместрах беременности / Н. К. Тетрашвили // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 2. – С. 84–90.

41. Уварова, Е. В. Клиническое значение применения препарата транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде / Е. В. Уварова, Н. М. Веселова, И. М. Лободина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1. – С. 8–13.
42. Цхай, В. Б. Состояние системы гемостаза при применении рекомбинантного фактора гFVIIa в терапии массивных акушерских кровотечений / В. Б. Цхай, Г. В. Грицан // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология. Клиническая медицина. – 2010. – Т. 4, № 8. – С. 219–220.
43. Чернуха, В. Е. Профилактика и лечение акушерских кровотечений как фактор снижения материнской смертности / В. Е. Чернуха, Л. М. Комиссарова, Т. А. Федорова, Т. К. Пучко // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 23–25.
44. Шень, Н. П. Острая массивная кровопотеря в акушерстве : есть ли перспективы сократить объем? / Н. П. Шень, И. И. Кукарская, М. В. Швечкова // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 2. – С. 43–49.
45. Шилин, Д. Е. Применение кальция в первичной профилактике гестоза (с позиций доказательной медицины) / Д. Е. Шилин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 25. – С. 1689–1695.
46. Шифман, Е. М. Послеродовое кровотечение (профилактика, лечение, алгоритм ведения). Клинический протокол / Е. М. Шифман, О. Л. Полянчикова, О. Р. Баев, Р. Г. Шамаков, Т. А. Федорова, С. В. Сокологорский, А. В. Пырегов, П. А. Кирющенко // Акушерство и гинекология. – 2011. – № S4 – С. 31–34.
47. Юрасова, Е. А. Перинатальные потери, резервы снижения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Юрасова. – Челябинск, 2009 – 47 с.
48. 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. 60, № 11. – P. 1054–1060.
49. Badakhsh, M. H. Rise in cesarean section rate over a 30-year period in a public hospital in Tehran / M. H. Badakhsh, M. Seifoddin, N. Khodakarami, R. Gholami, S. Moghimi // Iran. Arch. Iran Med. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 4–7.
50. Betran, A. P. Rates of caesarean section : analysis of global, regional and national estimates / A. P. Betran, M. Merialdi, J. A. Lauer, W. Bing-Shun, T. Jane, V. L. Paul, W. Marsden // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2007. – Vol. 21. – P. 98–113.
51. Brown, J. R. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery / J. R. Brown, N. J. Birkmeyer, G. T. O'Connor // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 22. – P. 2801–2813.
52. Christilaw, J. E. Cesarean section by choice : Constructing a reproductive rights framework for the debate / J. E. Christilaw // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 94, № 3. – P. 262–268.
53. Daltveit, A. K. Cesarean delivery and subsequent pregnancies / A. K. Daltveit, M. C. Tollanes, H. Pihlstrom, L. M. Irgens // Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 111, № 6. – P. 1327–1334.
54. Eleftheria, L. Hemotological management of obstetric haemorrhage. Bart closes the book on Aprotinin / L. Eleftheria // Obstetric, Gynecology and Reproductive Medicine. – 2008. – № 18. – P. 10–11.
55. Ezeama, C. O. A comparison of prophylactic intramuscular ergometrine and oxytocin for women in the third stage of labor / C. O. Ezeama, C. Ngamjarus, M. Laopaiboon // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 101–105.
56. Furst, W. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin / W. Furst, A. Banerjee, H. Redl // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2007. – Vol. 82, № 1. – P. 109–114.
57. Green, D. Coagulation cascade / D. Green // Hemodialysis International. – 2006. – № 10, Suppl 2. – P. 2–4.
58. 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. – Vol. 3, № 36. – P. 163–165.
59. Hankins, G. D. Cesarean section on request at 39 weeks : impact on shoulder dystocia, fetaltrauma, neonatal encephalopathy, and intrauterine fetal demise / G. D. Hankins, S. M. Clark, M. B. Munn // Seminars in Perinatology. – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 276–287.
60. 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.
61. Kundodyiwa, T. W. Misoprostol versus oxytocin in the thirdstage of labor / T. W. Kundodyiwa, F. Majoko, S. Rusakaniko // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001. – Vol. 75, № 3. – P. 235–241.
62. Menacker, F. Cesarean delivery : background, trends, and epidemiology / F. Menacker, E. Declercq, M. F. Maccorman // Seminars in Perinatology. – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 235–241.
63. Mousa, H. A. Treatment for primary postpartum haemorrhage / H. A. Mousa, Z. Alfirevic // Cochrane Database of Systematic reviews. – 2007. – № 1. – P. CD003249.
64. Quinones, J. N. Clinical evaluation during postpartum hemorrhage / J. N. Quinones, J. B. Uxer, J. Gogle, W. E. Scorza, J. C. Smulian // Clin. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 157–164.
65. Shah, M. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage / M. Shah, J. D. Wright // Seminars in Perinatology. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 109–115.

66. Shakur, H. The woman Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial) : tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial / H. Shakur, D. Elbourne, M. Gülmezoglu, Z. Alfirevic, C. Ronsmans, E. Allen, I. Roberts // *Trials*. – 2010. – Vol. 11. – P. 40.

References

1. Aylamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinskiy V. E., Savel'eva G. M. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics. National Guidance]. Moscow, Publishing House of Geotar Media, 2009, 1200 p.
2. Aylamazyan E. K., Zaynulina M. S. Nasledstvennaya trombofiliya: differentsirovanny podkhod k otsenke riska akusherskikh oslozhneniy [Hereditary thrombophilia: a differentiated approach to assessing the risk of obstetric complications]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2010, no. 3, pp. 3–9.
3. Amelin A. V., Zaytsev A. A., Zvartau E. E., Ignatov Yu. D., Karpov O. I., Maksimenko E. I., Pchelintsev M. V. Izbrannye lektsii po klinicheskoy farmakologii: uchebnoe posobie [Selected lectures in clinical pharmacology: textbook]. Ed. Yu. D. Ignatov. Saint Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, 2005, 304 p.
4. Bagnenko S. F., Verbitskiy V. G. Antifibrinoliticheskaya terapiya v kompleksnom lechenii massivnykh yazvennykh zheludochno-kishechnykh krovotecheniy [Antifibrinolytic therapy for the treatment of massive ulcerative gastro-intestinal bleedings]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2011, no. 4, pp. 42–46.
5. Baev O. R. Profilaktika krovotecheniy v posledovom i rannem poslerodovom periode. Kakie ispol'zovat preparaty? [Prevention of afterbirth and early postpartum hemorrhage. What drugs are to be used?]. *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and Gynecology], 2011, no. 7-1, pp. 16–20.
6. Berezovskaya I. V. Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroy toksichnosti pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [Classification of substances with respect to acute toxicity for parenteral administration]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2003, vol. 37, no. 3, pp. 32–34.
7. Bikmullina D. R., Zaynulina M. S. Primeneniye traneksamovoy kisloty s tsel'yu profilaktiki koagulopatsicheskogo krovotecheniya pri operativnom rodorazreshenii [The use of tranexamic acid for prevention of coagulopathic bleeding during operative delivery]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2009, vol. 58, no. 5, pp. 97–98.
8. Bikmullina D. R., Borisov Yu. V., Zaynulina M. S. Profilaktika intraoperatsionnykh koagulopatsicheskikh krovotecheniy pri gestoze [Preventive maintenance of intraoperation coagulopathic bleeding in patients with preeclampsia]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2009, vol. 58, no. 4, pp. 3–8.
9. Vasiliev 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 (33), pp. 28–34.
10. Vorob'ev V. B., Bekhtereva N. A., Uskova T. V. Analiz sostoyaniya gemostaza s ispol'zovaniem novykh vozmozhnostey differentsirovannoy elektrokoagulografii [The Analysis of a Condition of a Hemostasis with Use of New Opportunities Differentiated Elektrocoagulography]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2004, no. 5, pp. 19–21.
11. Dedul' A. G., Mozgovaya E. V., Oparina T. I., Tolibova G. Kh., Petrosyan M. A., Polyakova V. O. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti terapii preparatami kal'tsiya u beremennykh s simfiziopatiey [Evaluation of the efficiency and safety of therapy with calcium for pregnant women with symphysiopathia]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2013, vol. 62, no. 2, pp. 10–16.
12. Dobrokhotova, Yu. E., Kuznetsov P. A., Kopylova Yu. V., Dzhokhadze L. S. Kesarevo sechenie: proshloe i budushchee [Caesarean section: past and future]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2015, no. 3, pp. 64–66.
13. Zharkin N. A., Bulavskaya Yu. V., Zharkin F. N. Intraoperatsionnaya ostanovka i profilaktika akusherskikh krovotecheniy [Intraoperative stoppage and prevention of obstetric bleeding]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2014, no. 4, pp. 100–103.
14. Zhuk S. I., Chechuga S. B., Pekhn'o T. V., Pekhn'o N. V. Opyt primeneniya traneksamovoy kisloty pri nekotorykh vidakh akusherskikh krovotecheniy [Experience of application of tranexamic acid in certain types of obstetric bleeding]. *Zhinochiy likar* [Female Doctor], 2008, no. 6, pp. 22–26.
15. Zhukovskiy Ya. G., Kukarskaya I. I. Upravlenie riskom: rezhim total'nogo kontrolya. Ballonnaya tamponada Zhukovskogo i novaya akusherskaya praktika [Risk management: total control regime. Balloon tamponade of Zhukovsky and a new midwifery practice], *Status Praesens*, 2013, no. 3 (14), pp. 28–33.
16. Kilicheva I. I. Sistema profilaktiki i rannego lecheniya poslerodovykh krovotecheniy u beremennykh vysokogo riska. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The system of prevention and early treatment of postpartum bleeding in high-risk pregnant women. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. *Surgut*, 2015, 25 p.
17. Kiryushchenkov P. A., Shmakov R. G., Andamova E. V., Tambovtseva M. A. Algoritm kliniko-gemostaziologicheskogo obsledovaniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike [An algorithm for clinical and hemostasiological investigation in obstetric and gynecological care]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2013, no. 1, pp. 101–106.

18. Kiselev A. G., Savitskiy A. G., Orlova E. S. Vozmozhnye mekhanizmy pryamoy regulyatsiyi opiatnymi anal'getikami sokratitel'noy aktivnosti matki cheloveka, indutsirovannoy oksitotsinom, na modeli rodov v eksperimente na izolirovannykh poloskakh miometriya [Opiate analgesics as possible mechanisms for direct regulation of human oxytocin-induced uterine activity tested on labor model in experiment with isolated strips of myometrium]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2015, vol. 64, no. 6, pp. 31–37.
19. Konovodova E. N., Kan N. E., Kesova M. I., Kucherova O.N. Perspektivy primeneniya fibrin-kollagenovoy substantsii pri operativnykh vmeshatel'stvakh na organakh malogo taza [Prospects for the use of the fibrin-collagen substance during operative interventions on the pelvic organs]. Ginekologiya [Gynecology], 2012, vol. 14, no. 3, pp. 64–69.
20. Krasnopol'skiy V. I., Logutova L. S., Petrukhin V. A., Buyanova S. N., Popov A. A., Chechneva M. A., Akhvlediani K. N., Tsvitsivadze E. B., Mel'nikov A. P. Mesto abdominal'nogo i vlagalishchnogo operativnogo rodorazresheniya v sovremennom akusherstve. Real'nost' i perspektivy [Place of abdominal and vaginal surgical delivery in modern obstetrics. Reality and prospects]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2012, no. 1, pp. 4–8.
21. Kurmacheva N. A., Rogozhina I. E., Akkuzina O. P. Defitsit potrebleniya kal'tsiya pri oslozhnennoy beremennosti i otsenka effektivnosti ego farmakologicheskoy korrektsii [Inadequate calcium intake during complicated pregnancy and the evaluation of the efficiency of its pharmacological correction]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2011, vol. 11, no. 4, pp. 50–55.
22. Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Baymuradova S. M., Akin'shina S. V. Patogenez i profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherskoy praktike [Pathogenesis and prevention of thromboembolic complications in obstetric practice]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2008, no. 11, pp. 11–18.
23. Mamiev V. O., Sinchikhin S. P., Guzhvina E. N., Mamiev O. B. Vliyanie traneksama na velichinu krvopoteri u zhenshin 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, no. 9 (101), pp. 73–77.
24. Momot A. P., Molchanova I. V., Tskhay V. B. Farmakoterapiya massivnykh akusherskikh krvotecheniy [Pharmacotherapy for massive obstetric hemorrhage]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2010, no. 4, pp. 3–10.
25. Novikov V. Yu., Kondrat'ev A. N., Dryagina N. V., Nazarov R. V. Ispol'zovanie preparata traneksamovoy kisloty (traneksam) dlya profilaktiki i korrektsii narusheniy svertyvaemosti krovi pri udaleni opukholey golovnog mozga [Using the tranexamic acid (Tranexam) for prophylaxis and controlling of blood clotting disorders in cerebral tumour removal]. Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology], 2011, no. 5, pp. 9–13.
26. Orlova V. S., Kalashnikova I. V., Bulgakova E. V., Sukhikh N. V. Sovremennaya praktika operatsii kesarevo sechenie za rubezhom [Modern practice of Cesarean section abroad]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya [Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy], 2013, no. 18 (161), pp. 12–18.
27. Plotkin D. V., Povarikhina O. A. Sovremennye sredstva lekarstvennoy gemostacheskoy terapii [Modern hemostatic medicaments therapy]. FARMindeks. Praktik [Pharmindex. Practitioner.], 2004, no. 6, pp. 40–46.
28. Pokrovskiy V. M., Korotko G. F. Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]. Moscow, Medicine, 2003, 656 p.
29. Radzinskiy V. E. Akusherskaya agressiya v.2.0 [Obstetric aggression v.2.0], Moscow, Status Praesens, 2017, 688 p.
30. Rymashevskiy A. N., Samsonov A. E., Terekhina L. A., Yudina E. D., Nechayuk V. I. Optimizatsiya rodorazresheniya beremennykh s miomoy matki [Optimization of delivery of pregnant women with uterine myoma]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2011, no. 3, pp. 49–51.
31. Savel'yeva G. M., Kurtser M. A., Shalina R. I. Materinskaya smertnost' i puti ee snizheniya [Maternal mortality and ways of its reduction]. Akusherstvo i ginekologiya. [Obstetrics and Gynecology], 2009, no. 3, pp. 11–14.
32. Savchenko T. N., Dergacheva I. A., Agayeva M. I. Mikronutriyenty i beremennost' [Micronutrients and pregnancy]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya [Russian Medical Journal. Mother and Child], 2016, no. 15, pp. 1005–1008.
33. Salov I. A., Marshalov D. V., Rogozhina I. E., Shirayeva M. N. Preventivnaya terapiya akusherskikh krvotecheniy [Preventive therapy for obstetric hemorrhage]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2007, no. 6, pp. 12–17.
34. Sarbasova A. E., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V., Berdieva S. A., Filimonov O. Yu. Metody snizheniya krvopoteri pri kesarevom sechenii [Methods to reduce blood loss at cesarean section] Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 4, pp. 37–43.
35. Sergunina O. A., Kan N. E., Balushkina A. A., Tyutyunnik V. L. Preparaty kal'tsiya v profilaktike oslozhneniy beremennosti [Calcium supplements in the prevention of pregnancy complications]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 1, pp. 111–115.

36. Serov V. N., Gromova O. A., Torshin I. Yu. Potrimestrovyy podkhod k naznacheniyu vitaminno-mineral'nykh kompleksov na osnove sistemacheskogo analiza biologicheskoy znachimosti vitaminov i mikroelementov v sisteme mat'-platsenta-plod [A localized approach to the designation of vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of the biological significance of vitamins and trace elements in the mother-placenta-fetus system]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2010, no.6, pp. 24–34.
37. Sinchikhin S. P., Sarbasova A. E., Mamiev O. B., Stepanyan L. V. Sovremennyye aspekty profilaktiki povyshennoy krovopoteri pri kesarevom sechenii [Prevention of increased blood loss during caesarean section: current aspects]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2018, no. 4, pp. 16–20.
38. Sirota O. M., Momot A. P., Fadeeva N. I. Optimizatsiya khirurgicheskoy pomoshchi patsientkam s gemorragicheskoy formoy apopleksii yaichnika [Optimization of surgical care to patients with hemorrhagic ovarian apoplexy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2009, vol. 9, no. 3, pp. 58–62.
39. Stennikova O. V., Sannikova N. E. Patofiziologicheskiye i klinicheskiye aspekty defitsita kal'tsiya u detey. Printsipy ego profilaktiki [Pathophysiological and clinical aspects of calcium deficiency in children. Principles of its prevention]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 2007, vol. 6, no. 4, pp. 58–65.
40. Tetrushvili N. K. Sovremennyye printsipy terapii krovotecheniy v pervom i vo vtorom trimestrakh beremennosti [Management of first and second trimester bleeding]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2007, vol. 56, no. 2, pp. 84–90.
41. Uvarova E. V., Veselova N. M., Lobodina I. M. Klinicheskoe znachenie primeneniya preparata traneksam dlya ostanovki matochnogo krovotecheniya v pubertatnom periode [Clinical value of application of tranexam to stop uterine bleeding in the pubertal period]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Reproductive Health of Children and Adolescents], 2008, no. 1, pp. 8–13.
42. Tskhay V. B., Gritsan G. V. Sostoyanie sistemy gemostaza pri primeneniі rekombinantnogo faktora rFVIIa v terapii massivnykh akusherskikh krovotecheniy [Hemostasis when using recombinant factor rFVIIa in the treatment of massive obstetric hemorrhage]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Klinicheskaya meditsina* [Vestnik of Novosibirsk State University. Series: Biology. Clinical Medicine], 2010, vol. 4, no. 8, pp. 219–220.
43. Chernukha V. E., Komissarova L. M., Fedorova T. A., Puchko T. K. Profilaktika i lechenie akusherskikh krovotecheniy kak faktor snizheniya materinskoй smertnosti [Prevention and treatment of obstetric hemorrhages as a mode of reducing maternal mortality]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2008, no. 3, pp. 23–25.
44. Shen' N. P., Kukarskaya I. I., Shvechkova M. V. Ostraya massivnaya krovopoteriya v akusherstve: est' li perspektivy sokratit' ob'em? [Acute massive blood loss in obstetrics: is there an outlook for volume reduction?]. *Vestnik intensivnoy terapii* [Intensive Care Herald], 2013, no. 2, pp. 43–49.
45. Shilin D. E. Primenenie kal'tsiya v pervichnoy profilaktike gestoza (s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny) [The use of calcium in the primary prevention of preeclampsia (from the standpoint of evidence-based medicine)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2008, vol. 16, no. 25, pp. 1689–1695.
46. Shifman E. M., Polyanchikova O. L., Baev O. R., Shmakov R. G., Fedorova T. A., Sokolgor'skiy S. V., Pyregov A. V., Kiryushchenkov P. A. Poslerodovoe krovotechenie (profilaktika, lechenie, algoritm vedeniya). Klinicheskiy protokol [Postpartum hemorrhage (prophylaxis, treatment, algorithm of management). Clinical protocol]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2011, no. S4, pp. 31–34.
47. Yurasova E. A. Perinatal'nye poteri, rezervy snizheniya. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Perinatal losses, reserves of decrease. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2009, 47 p.
48. Anandkrishnan 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. 60, no. 11, pp. 1054–1060.
49. Badakhsh M.H., Seifoddin M., Khodakarami N., Gholami R., Moghimi S. Rise in cesarean section rate over a 30-year period in a public hospital in Tehran. *Iran. Arch. Iran Med.*, 2012, vol. 15, no. 1, pp. 4–7.
50. Betran A. P., Merialdi M., Lauer J. A., Bing-Shun W., Jane T., Paul V. L., Marsden W. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2007, vol. 21, pp. 98–113.
51. Brown J. R., Birkmeyer N. J., O'Connor G. T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 22, pp. 2801–2813.
52. Christilaw J. E. Cesarean section by choice: constructing a reproductive rights framework for the debate. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2006, vol. 94, no. 3, pp. 262–268.
53. Daltveit A. K., Tollanes M. C., Pihlstrom H., Irgens L. M. Cesarean delivery and subsequent pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 2008, vol. 111, no. 6, pp. 1327–1334.
54. Eleftheria L. Hemotological management of obstetric haemorrhage. *Bart closes the book on Aprotinin. Obstetric, Gynecology and Reproductive Medicine*, 2008, no. 18, pp. 10–11.
55. Ezeama C. O., Ngamjarus C., Laopaiboon M. A comparison of prophylactic intramuscular ergometrine and oxytocin for women in the third stage of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 101–105.
56. Furst W., Banerjee A., Redl H. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2007, vol. 82, no. 1, pp. 109–114.
57. Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International*, 2006, no. 10, Suppl 2, pp. 2–4.

58. Gultekin M., Diribas K., Buru E., Gökçeoglu 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. 163–165.
59. Hankins G. D., Clark S. M., Munn M. B. Cesarean section on request at 39 weeks: impact on shoulder dystocia, fetaltrauma, neonatal encephalopathy, and intrauterine fetal demise. *Seminars in Perinatology*, 2006, vol. 30, no. 5, pp. 276–287.
60. 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, pp. CD008982.
61. Kundodyiwa T. W., Majoko F., Rusakaniko S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2001, vol. 75, no. 3, pp. 235–241.
62. Menacker F., Declercq E., Macdorman M. F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Seminars in Perinatology*, 2006, vol. 30, no. 5, pp. 235–241.
63. Mousa H. A., Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic reviews*, 2007, no. 1, pp. CD003249.
64. Quinones J. N., Uxer J. B., Gogle J, Scorza W. E., Smulian J. C. Clinical evaluation during postpartum hemorrhage. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, vol. 53, no. 1, pp. 157–164.
65. Shah M., Wright J. D. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage. *Seminars in Perinatology*, 2009, vol. 33, no. 2, pp. 109–115.
66. Shakur H., Elbourne D., Gülmezoglu M., Alfirevic Z., Ronsmans C., Allen E., Roberts I. The woman Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial. *Trials*, 2010, vol. 11, pp. 40.

УДК 616.381-002:612.398.131

DOI 10.17021/2018.13.4.84.91

© В.А. Журнаджьянц, Ж.У. Ерижепова, Г.Д. Одишелашвили,

Э.А. Кчибеков, А.А. Жидовинов, А.А. Мусагалиев,

О.А. Луцева, А.В. Коханов, М.Ю. Воронкова, 2018

ТЕСТ НА ТЕРМОСТАБИЛЬНЫЙ АЛЬБУМИН В ОЦЕНКЕ ДЕТОКСИКАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

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

Ерижепова Жумазия Уразовна, студентка II курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-560-23-22, e-mail: agma@astranet.ru.

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

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

Жидовинов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-564-50-32, e-mail: agma@astranet.ru.

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

Луцева Оксана Алексеевна, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-967-332-99-95, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

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

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

Экспериментальное исследование посвящено сравнительному изучению эффективности энтеросорбентов (уголь активированный, полисорб, энтеросгель, энтеродез, реополиглокин, полифепан) на модели разлитого гнойного перитонита у белых нелинейных крыс-самцов, индуцированного введением *Proteus vulgaris*. Проведена оценка взаимосвязи концентрации маркеров эндотоксикоза с эффектом энтеросорбции. По результатам определения маркеров интоксикации (лейкоцитарный индекс, молекулы средней массы и термостабильная изоформа сывороточного альбумина) у всех крыс контрольной группы без энтеросорбции на 3 сутки выявлена интоксикация средней степени тяжести, а также парез кишечника. Установлено, что энтеросорбенты на основе синтетических полимеров (энтеродез, реополиглокин и энтеросгель) оказывали более выраженный детоксика-

ционный эффект, что обусловлено коллоидным агрегатным состоянием этих энтеросорбентов. Сделан вывод о том, что детоксикационный эффект грубодисперсных энтеросорбентов в условиях стойкого пареза кишечника реализуется лишь частично.

Ключевые слова: лабораторные крысы, моделирование перитонита, эндотоксикоз, оценка, уровни альбумина, детоксикация, энтеросорбенты.

TEST FOR THERMOSTABLE ALBUMIN FOR EVALUATION OF THE DETOXICATION PROPERTIES OF ENTEROSORBENTS IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

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

Erizhepova Zhumaziya U., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-560-23-22, e-mail: agma@astranet.ru.

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Stomatologic Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

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

Zhidovinov Alexei A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-564-50-32, e-mail: agma@astranet.ru.

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

Lutseva Oksana A., post-graduate student of the Department of Surgical Diseases, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-967-332-99-95, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

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

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

The experimental research is devoted to a comparative study of the effectiveness of enterosorbents (activated carbon, polysorb, enterogel, enterodez, reopoliglyukin, polyphepan) on a model of generalized purulent peritonitis in white nonlinear male rats induced by *Proteus vulgaris*. The relationship between the concentration of endotoxigenic markers and the effect of enterosorption was evaluated. According to the results of the determination of intoxication markers (leukocyte index, medium weight molecules and thermostable isoform of serum albumin) in all rats of the control group without enterosorption, toxicity of moderate severity was detected on day 3, as well as enteroparesis. It was established that enterosorbents based on synthetic polymers (enterodez, reopolyglukine and enterogel) had a more pronounced detoxifying effect, which is due to the colloidal, aggregative state of these enterosorbents. It is concluded that the detoxification effect of coarse-dispersed intestinal sorbents under the conditions of persistent enteroparesis is only partially realized.

Key words: laboratory rats, peritonitis modeling, endotoxigenesis, assessment, levels of albumin, detoxification, enterosorbents.

По современным представлениям распространенный гнойный перитонит характеризуется как системная воспалительная реакция организма в ответ на развитие гнойно-некротического процесса в органах брюшной полости, клинически проявляющегося эндотоксикозом и полиорганной недостаточностью [1, 4, 13, 22].

Кроме воспаленной брюшины, важное значение в развитии интоксикации при перитоните имеет дисфункция кишечника, которая играет весомую роль в патогенезе и в прогнозе эволюции как самого перитонита, так и его интраабдоминальных и дистантных (внебрюшинных) осложнений [3, 4, 22].

По сведениям многих авторов, лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов, данные ультразвукового исследования не являются надежными тестами для оценки прогрессирования воспалительного процесса в брюшине [6, 13]. В этой связи в хирургической практике для мониторинга этих процессов определяются маркеры эндотоксикоза: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и уровень молекул средней массы (МСМ) [9, 15, 18]. В последние годы для оценки степени эндотоксикоза при перитонитах интенсивно изучается термостабильная изоформа сывороточного альбумина [5, 7, 10, 11, 12, 14, 16], а также некоторые белки острой фазы [8, 13, 16, 20].

Одним из наиболее перспективных методов детоксикации при разлитом перитоните и кишечной непроходимости является энтеросорбция [2, 19]. Это объясняется патогенетической направленностью воздействия сорбентов на главный источник интоксикации в послеоперационном периоде – кишечное содержимое паретически измененной тонкой кишки. Сорбенты, попавшие в просвет желудочно-кишечного тракта, способны не только фиксировать и инактивировать токсины, находящиеся в кишке, но и извлекать из крови путем диффузии аммиак, мочевины, креатинин, билирубин и другие метаболиты.

В основе детоксикационного действия энтеросорбции лежат как минимум 5 механизмов инактивации и удаления токсических веществ из организма. Все они тесно взаимосвязаны и включают в себя:

- обратный пассаж токсических веществ из крови в кишечник с последующим связыванием их сорбентами;
- сорбцию имеющихся или вновь образующихся токсических продуктов непосредственно в просвете паретически измененной кишки;
- сорбционную депурацию (очищение) пищеварительных соков;
- изменение аминокислотного и липидного спектров кишечного содержимого за счет избирательного воздействия сорбентов на аминокислоты, олигопептиды, свободные жирные кислоты;
- антибактериальное действие на микрофлору кишечника [2, 17].

Детоксикационный эффект энтеросорбции во многом определяется физико-химическими свойствами сорбентов, характером патологического процесса и способом введения сорбентов в тонкую кишку. В настоящее время предложено использовать в качестве сорбентов более 20 веществ, обладающих способностью инактивировать токсические продукты в просвете тонкой кишки. Тем не менее не все из них нашли применение в клинической практике [19], что связано с совокупностью требований, предъявляемых к энтеросорбентам. Помимо большой емкости по отношению к широкому спектру токсинов, энтеросорбенты должны одинаково эффективно реализовывать свое действие в различных отделах желудочно-кишечного тракта, не раздражать слизистую оболочку кишечника, не создавать осложнений и токсических примесей, не поступать из просвета кишечника в кровотоки и не обладать кумуляционными свойствами.

Предложено большое количество сорбентов разной химической природы, структуры и физической формы [2, 17, 19]. Однако сведения о механизме их функционирования и достигаемом эффекте весьма разноречивы. В значительной степени это обусловлено отсутствием общих медико-биологических требований к сорбентам медицинского назначения и единых методик оценки их эффективности.

Цель: провести сравнительное изучение эффективности энтеросорбентов (уголь активированный, полисорб, энтеросгель, энтеродез, реополиглокин, полифепан) на модели разлитого гнойного перитонита у белых нелинейных крыс-самцов, индуцированного внутрибрюшинным введением *Proteus vulgaris*.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 42 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–240 г из питомника лабораторных животных ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздрава Российской Федерации (Астрахань), согласно принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

В соответствии с целью, животные были распределены на 7 групп по 6 крыс в каждой, которым моделировали перитонит однократным внутрибрюшинным введением 1×10^7 микробных тел *Proteus vulgaris* в 1 мл физиологического раствора. Для заражения животных использовали суточную агаровую культуру грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*. Выбор дозы бактериальной культуры равной 0,5 LD₅₀ обеспечивал выживание всех лабораторных животных более 3 суток. Через 72 часа после внутрибрюшинных инъекций под эфирным наркозом путем декапитации осуществляли эвтаназию животных с последующим забором сыворотки крови, полученной из яремной вены лабораторных особей. В качестве контроля использовали образцы сывороток крови крыс, взятых из хвостовой

вены за неделю до начала эксперимента.

Из крови животных готовили мазки, после подсчета формулы рассчитывали ЛИИ по формуле Кальф-Калифа [9]. Содержание МСМ в сыворотке крови определяли скрининг-методом [15]. Сыворотку крови тестировали на общую концентрацию сывороточного альбумина и его термостабильной изоформы (ТИФСА) фотокolorиметрически с бромкрезоловым зеленым [10].

Животным всех групп в течение 2 дней 4 раза в день с помощью шприца на 2 мл с оливообразной насадкой на игле через рот в желудок вводили взвесь 6 различных энтеросорбентов, наиболее часто применяемых в хирургической практике. Использовали фармакопейные растворы или суспензии, приготовленные из порошка сорбента на 5 % растворе глюкозы до конечной концентрации во взвеси 10 % следующих энтеросорбентов:

- минеральные: уголь активированный и диоксид кремния коллоидный – полисорб;
- кремнийорганические – энтеросгель;
- производные поливинилпирролидона – энтеродез, декстрана – реополиглюкин, гидролизованного лигнина – полифепан.

Седьмой группе крыс аналогичным способом в желудок вводили 2 мл 5 % раствора глюкозы. Эта группа животных, не получавшая энтеросорбентов, считалась контрольной.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0, Stat Soft, Inc. [21]. Значимость различий сравниваемых величин (p) между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия U (Вилкоксона–Манна–Уитни) для независимых выборок. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Используемые для внутрибрюшинного инфицирования дозы граммотрицательных бактерий *Proteus vulgaris* не вызывали гибели животных в течение последующих 3 суток, однако при вскрытии указывали на признаки перитонита различной степени тяжести и пареза кишечника.

Наблюдение за поведением животных показало, что крысы через сутки после воспроизведения перитонита характеризовались вялым поведением, адинамичностью, шерсть была взъерошена, глаза мутные, животные отказывались от воды и пищи, живот у них был вздут, стул отсутствовал. На вскрытии у животных наблюдался разлитой перитонит. В брюшной полости в различном количестве жидкости со специфическим запахом и пласты фибрина, брюшина тусклая.

О наличии у животных эндотоксикоза III степени после внутрибрюшинного инфицирования штаммами бактерий *Proteus vulgaris* свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации сывороточного альбумина – общая концентрация альбумина (ОКА) и повышение уровня МСМ, ЛИИ, ТИФСА (в % к ОКА) до значений тяжелого эндотоксикоза III степени в контрольной группе, не получавшей энтеросорбентов (группа «Глюкоза»), по сравнению с контрольными цифрами этих же животных до эксперимента (группа «До опыта»).

Под действием энтеросорбентов синдром эндогенной интоксикации уменьшался в различной степени, о чем свидетельствовала разная степень нормализации маркеров эндотоксикоза (табл.). Из 6 исследованных энтеросорбентов только энтеродез, реополиглюкин и энтеросгель (табл.) восстанавливали концентрацию ОКА до $34,0 \pm 1,61$ г/л, $35,0 \pm 1,61$ г/л и $34,0 \pm 1,61$ г/л, соответственно. Они же снижали до значений, статистически не отличавшихся от нормы (группа «До опыта»), абсолютную концентрацию ТИФСА: до $2,7 \pm 0,29$ г/л, $2,5 \pm 0,29$ г/л и $2,2 \pm 0,29$ г/л, соответственно, отношение ТИФСА/ОКА (%): до $8,0 \pm 1,08$ %, $7,0 \pm 1,08$ % и $6,5 \pm 1,08$ %.

Только в группах крыс, у которых энтеросорбция осуществлялась энтеродезом, реополиглюкином и энтеросгелем ЛИИ снизился в 3 раза с 7,4 до 2,4 у.е. (табл.). В группах крыс, получавших в качестве энтеросорбентов активированный уголь, полисорб и полифепан, результаты энтеросорбции были менее эффективными в отношении ТИФСА и ЛИИ (табл.). Однако обращает на себя внимание значительное снижение уровня МСМ практически до нормы в группе крыс, получавших для энтеросорбции полифепан – $0,27 \pm 0,05$ у.е.

Полученные результаты показали (табл.), что энтеросорбенты на основе синтетических полимеров энтеродеза, реополиглюкина и энтеросгеля оказывали более выраженный детоксикационный эффект, чем уголь активированный, полисорб и полифепан. Об этом свидетельствуют более низкие величины ЛИИ, МСМ, абсолютные и относительные значения ТИФСА. Максимальный эффект для нормализации МСМ проявил полифепан (табл.).

Уровни маркеров эндотоксикоза в крови у крыс с инфицированным распространенным перитонитом при различных вариантах энтеросорбции

Варианты энтеросорбции	Показатели					
	Альбумин (ОКА), г/л	Термостабильная изоформа альбумина (ТИФСА), г/л	Отношение ТИФСА / ОКА (%)	ЛИИ, у.е.	МСМ ₂₅₄ , у.е.	Степень эндотоксикоза
(Контроль+) До опыта (n = 42)	38,0 ± 1,48	2,0 ± 0,24	5,2 ± 0,62	1,0 ± 0,17	0,23 ± 0,04	–
(Контроль-) Глюкоза (n = 6)	27,4 ± 1,94*	3,6 ± 0,43*	13,1 ± 2,13*	7,4 ± 0,48*	0,90 ± 0,10*	ЭИ III ст
Уголь активированный (n = 6)	30,1 ± 0,84*	3,7 ± 0,42*	12,5 ± 2,59*	6,9 ± 0,75*	0,79 ± 0,12*	ЭИ II ст
Полисорб (n = 6)	32,7 ± 1,08*	3,2 ± 0,28*	9,9 ± 1,63*	4,1 ± 0,83*	0,43 ± 0,09*	ЭИ II ст
Полифепан (n = 6)	33,6 ± 0,94*	3,1 ± 0,35*	9,2 ± 0,91*	3,1 ± 0,61*^	0,27 ± 0,05^	ЭИ II ст
Энтеродез (n = 6)	33,6 ± 0,94*	2,7 ± 0,29	8,0 ± 1,08*^	2,4 ± 0,34*^	0,39 ± 0,08^	ЭИ I ст
Реополиглюкин (n = 6)	35,0 ± 1,61	2,5 ± 0,29	7,0 ± 1,08^	2,4 ± 0,34*^	0,32 ± 0,08^	ЭИ I ст
Энтеросгель (n = 6)	34,0 ± 1,61	2,2 ± 0,29^	6,5 ± 1,08^	2,4 ± 0,34*^	0,35 ± 0,08^	ЭИ I ст

Примечание: * – достоверные значения по сравнению с положительным контролем ($p < 0,05$); ^ – достоверные значения по сравнению с отрицательным контролем ($p < 0,05$)

Таким образом, проведя анализ зависимости показателей ЛИИ, МСМ, ТИФСА (г/л) и ТИФСА (в %) от наличия и степени интоксикации, было подтверждено, что эти маркеры интоксикации достаточно точно диагностируют у крыс наличие эндотоксикоза.

Заключение. Установлено, что при заражении крыс культурой грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris* в дозе 1×10^7 микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови животных после инфицирования крыс монокультурой условно-патогенных бактерий повышается концентрация маркеров эндотоксикоза.

Уровень термостабильной изоформы сывороточного альбумина в сыворотке крови крыс, определяемый любым биохимическим методом, отражает степень эндотоксикоза также достоверно, как стандартные показатели эндотоксикоза (ЛИИ и МСМ).

Наибольший эффект энтеросорбции достигнут при энтеральном введении энтеродеза, созданного на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона (молекулярная масса – 12 600 дальтон), который способен сорбировать на своей поверхности токсины и образовывать с ними нетоксичные комплексы. Энтеродез активизирует двигательную функцию кишечника, уменьшает кишечную секрецию и способствует стабилизации водно-электролитного баланса организма. Этот препарат хранится в виде сухого порошка, а раствор эффективен в случае приготовления непосредственно перед выполнением энтеросорбции. Хороший детоксикационный эффект продемонстрировали в эксперименте два других энтеросорбента – реополиглюкин и энтеросгель.

Полифепан, получаемый из хвойной древесины в виде лигнина, содержит около 20 % гидроцеллюлозы. Установлена высокая избирательная сорбционная активность этого препарата в отношении молекул средней массы.

Таким образом, энтеросорбенты на основе синтетических полимеров энтеродеза, реополиглюкина и энтеросгеля оказывали более выраженный детоксикационный эффект, чем уголь активированный, полисорб и полифепан. Детоксикационный эффект плотноконсистентных энтеросорбентов в условиях стойкого пареза кишечника реализуется лишь частично. Поэтому при нарушениях моторно-эвакуаторной функции кишечника значительно более эффективным является использование синтетических полимеров энтеродеза, полиглюкина и энтеросгеля.

Список литературы

1. Бойко, О. В. Молекулярные механизмы персистирующей инфекции / О. В. Бойко, А. А. Терентьев, А. А. Николаев, А. М. Чомаев. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2006. – 112 с.
2. Вильцанюк, А. А. Энтеросорбция в комплексном лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / А. А. Вильцанюк, И. И. Геращенко. – Харьков : Альфа-ПК, 2009. – 128 с.

3. Гольбрайх, В. А. Патогенез синдрома эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости / В. А. Гольбрайх, С. С. Маскин, В. В. Матюхин, И. Н. Климович, А. М. Карсанов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 8–12.
4. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдоненк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 237 с.
5. Грызунов, Ю. А. Информативность показателя «эффективная концентрация альбумина» при распространенном перитоните : данные многоцентрового исследования / Ю. А. Грызунов, А. А. Гринберг, В. А. Ступин, Г. В. Родоман, С. Г. Мусселиус, Н. М. Федоровский, Г. Е. Добрецов, Т. И. Черныш, Т. И. Шалаева, В. И. Пар, Н. В. Васина, Е. Д. Сыромятникова, Е. К. Наумов // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 32–35.
6. Зурнаджянц, В. А. К вопросу о значении теста на $\alpha 2$ -макроглобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов, М. А. Сердюков, Д. С. Алексашина, О. А. Луцева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. XI, № 3. – С. 405–408.
7. Зурнаджянц, В. А. Уровни сывороточного термостабильного альбумина как маркера степени тяжести перитонита / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной – Астрахань : Изд-во Астраханского ГМУ, 2018. – С. 69–71.
8. Зурнаджянц, В. А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков, В. А. Бондарев // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26–28.
9. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
10. Коханов, А. В. Патент на изобретение № 2618447 Рос. Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01) Способ оценки степени тяжести интоксикации / заявители А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова, О. А. Луцева, Г. А. Гаджиев, патентообладатель Астраханский ГМУ. – № 2015135416; заявл. 20.08.2015; опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13. – 11 с.
11. Коханов, А. В. Сывороточные белки – маркеры интоксикации / А. В. Коханов, В. В. Белопасов, В. И. Барабаш, Р. Д. Мустафин, Л. Л. Парфенов, А. А. Анферов, И. В. Волохина, Д. Б. Суринков // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 100.
12. Коханов, А. В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом / А. В. Коханов, Э. А. Кчибеков, О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25588>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.11.2018.
13. Кчибеков, Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложненных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2011. – 35 с.
14. Луцева, О. А. Значение сывороточного альбумина как фактора прогноза развития перитонита / О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев, А. А. Серебряков, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 611–612.
15. Малахова, М. Я. Определение МСМ в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией / М. Я. Малахова, А. В. Соломенников, Н. А. Беляков, А. С. Владыка // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 224–227.
16. Мусагалиев, А. А. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита / А. А. Мусагалиев, Э. А. Кчибеков, В. А. Зурнаджянц, О. А. Луцева, А. В. Коханов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 56.
17. Николаев, В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В. Г. Николаев, С. В. Михайловский, Н. М. Гурина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
18. Островский, В. К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Машенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
19. Панфилова, В. Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике / В. Н. Панфилова, Т. Е. Таранушенко // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 3–39.
20. Рамазанов, М. В. Анализ корреляции ферропротеинов при распространенном перитоните / М. В. Рамазанов, Е. В. Бутырина, Э. А. Кчибеков // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 96–99.
21. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
22. Савельев, В. С. Перитонит : практическое руководство / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.

References

1. Boyko O. V., Terent'yev A. A., Nikolayev A. A., Chomayev Molekulyarnyye mekhanizmy persistiruyushchey infektsii [Molecular mechanisms of persistent infection]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2006. 112 p.
2. Vil'tsanyuk A. A., Gerashchenko I. I. Enterosorbtsiya v kompleksnom lechenii ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniy organov bryushnoy polosti [Enterosorption in the complex treatment of acute surgical diseases of the abdominal organs]. Kharkov, Alfa-PIK, 2009, 128 p.
3. Gol'braykh, V. A., Maskin S. S., Matyukhin V. V., Klimovich I. N., Karsanov A. M. Patogenez sindroma endogennoy intoksikatsii pri ostroy kishechnoy neprokhodimosti [The pathogenesis of endogene intoxication syndrome in acute intestinal obstruction]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no 3, pp. 8–12.
4. Gostishchev V. K., Sazhin V. P., Avdonenk A. L. Peritonit [Peritonitis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 320 p.
5. Gryzunov Yu. A., Grinberg A. A., Stupin V. A., Rodoman G. V., Musselius S. G., Fedorovskiy H. M., Dobretsov G. Ye., Chernysh T. I., Shalayeva T. I., Par V. I., Vasina N. V., Syromyatnikova Ye. D., Naumov Ye. K. Informativnost' pokazatelya "effektivnaya kontsentratsiya al'bumina" pri rasprostranennom peritonite: dannyye mnogotsentrovogo issledovaniya [Informational content of the "effective albumin concentration" indicator in case of widespread peritonitis: a multicenter study data]. Anesteziologiya i reanimatologiya [Anaesthesiology and reanimatology], 2003, no. 6, pp. 32–35.
6. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V., Serdyukov M. A., Aleksashina D. S., Lutseva O. A. K voprosu o znachenii testa na α 2-makroglobulin dlya svoevremennoy diagnostiki tyazhesti vospalitel'nogo protsessa v podzheludochnoy zheleze [The issue of significance of test for α 2-macroglobulin for timely diagnosis of severity of inflammatory process in the pancreas]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical news of North Caucasus], 2016, Vol. XI, no. 3, pp. 405–408.
7. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliyev A. A., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu. Urovni syvorotochnogo termostabil'nogo al'bumina kak markera stepeni tyazhesti peritonita [Levels of serum thermostable albumin as a marker of the severity of peritonitis]. Materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine" (Astrakhan, October 4–5, 2018)]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 69–71.
8. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Serdyukov M. A., Bondarev V. A. Ferritin i laktoferrin v otsenke stepeni tyazhesti sostoyaniya bol'nykh s peritonitom [Ferritin and lactoferrin in assessing the severity of the condition of patients with peritonitis]. Infektsii v khirurgii [Infections in surgery], 2014, vol. 12, no. 2, pp. 26–28.
9. Kal'f-Kalif, Ya. Ya. O leykotsitarnom indekse intoksikatsii i yego prakticheskoye znachenie [About leukocyte index of intoxication and its practical significance]. Vrachebnoye delo, 1941, no. 1, pp. 31–35.
10. Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu., Lutseva O. A., Gadzhiyev G. A. Sposob otsenki stepeni tyazhesti intoksikatsii [A method of evaluating the severity of intoxication]. Patent RF, no. 2618447, 2017.
11. Kokhanov A. V., Belopasov V. V., Barabash V. I., Mustafin R. D., Parfenov L. L., Anferov A. A., Volokhina I. V., Surinkov D. B. Syvorotochnyye belki – markery intoksikatsii [Serum proteins as markers of intoxication]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2007, vol. 2, no. 1, pp. 100.
12. Kokhanov A. V., Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliyev A. A. Urovni syvorotochnogo ferritina i termostabil'noy fraktsii al'bumina v krovi u bol'nykh appendikulyarnym peritonitom [Levels of serum ferritin and thermostable albumin fraction in the blood of patients with appendicular peritonitis]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education], 2016, no 6. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25588> (accessed 01 November 2018).
13. Kchibekov E. A. Kompleksnaya diagnostika i prognozirovaniye oslozhneniy ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniy organov bryushnoy polosti. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Integrated diagnosis and prognosis of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 35 p.
14. Lutseva O. A., Musagaliyev A. A., Serebryakov A. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V. Znachenie syvorotochnogo al'bumina kak faktora prognoza razvitiya peritonita [The value of serum albumin as a predictive factor for the development of peritonitis]. Al'manakh Instituta khirurgii imeni A.V. Vishnevskogo [Almanac of the Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky], 2017, no. 1, pp. 611–612.
15. Malakhova M. Ya., Solomennikov A. V., Belyakov N. A., Vladyka A. S. Opredeleniye MSM v syvorotke krovi osazhdeniyem belkov TKHU i ul'trafil'tratsiyey [Determination of MSM in serum by precipitation of proteins with trichloroacetic acid and ultrafiltration]. Laboratornoye delo [Laboratory work], 1987, no. 3, pp. 224–227.
16. Musagaliyev A. A., Kchibekov E. A., Zurnadzh'yants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Sravnitel'naya effektivnost' nekotorykh sovremennykh biokhimicheskikh markerov v otsenke stepeni tyazhesti peritonita [Comparative effectiveness of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii [Bulletin of surgical gastroenterology], 2018, no. 1, pp. 56.

17. Nikolayev V. G., Mikhaylovskiy S. V., Gurina N. M. Sovremennyye enterosorbenty i mekhanizmy ikh deystviya [Modern enterosorbents and mechanisms of their action]. Efferentnaya terapiya [Effluent therapy], 2005, vol. 11, no. 4, pp. 3–17.

18. Ostrovskiy V. K., Mashchenko A. V., Yangolenko D. V., Makarov S. V. Pokazateli krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nykh, gnoynykh i gnoyno-destruktivnykh zabolevaniyakh [Blood and leukocyte index of intoxication in assessing the severity and determining the prognosis for inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics], 2006, no. 6, pp. 50–53.

19. Panfilova V. N., Taranushenko T. Ye. Primeneniye enterosorbentov v klinicheskoy praktike [The use of enterosorbents in clinical practice]. Peditricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology], 2012, vol. 9, no. 6, pp. 3–39.

20. Ramazanov M. V., Butyrina Ye. V., Kchibekov E. A. Analiz korrelyatsii ferroproteinov pri rasprostranennom peritonite [The analysis of ferroproteins correlation in the distributed peritonitis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 96–99.

21. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica]. Moscow, Media Sphera [Media Sphere] Publishing house, 2002, 312 p.

22. Saveliev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. Peritonit: Prakticheskoye rukovodstvo [Peritonitis: A Practical Guide]. Moscow: Litterra, 2006, 208 p.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.34-007.43-089.85-089.48

DOI 10.17021/2018.13.4.91.99

© В.А. Зурнаджъянц, К.Ю. Закаев, Г.Д. Одишелашвили,

Э.А. Кчибеков, А.И. Гвоздюк, А.В. Коханов, М.Ю. Воронкова, 2018

ХИРУРГИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДРЕНИРОВАНИЯ ПОЛОСТЕЙ С ВЯЗКИМ НЕОДНОРОДНЫМ СОДЕРЖИМЫМ И ГАЗОМ

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

Закаев Камилъ Юнусович, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, «Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Анатолия Сергеева, д. 13/14, тел.: 8-927-560-23-53, e-mail: zakaev.kamil@mail.ru.

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

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

Гвоздюк Алексей Иванович, заведующий хирургическим отделением №1, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», Россия, ул. 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, 2, тел.: 8-8512-45-91-25, e-mail: gkb3@mail.ru.

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

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

Описано запатентованное решение актуальной проблемы абдоминальной хирургии: разрешения толстокишечной опухолевой непроходимости при подготовке к хирургическому лечению рака толстой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза. Результат достигнут за счет изменения двухканального трубчатого элемента на трехканальный, включающий в себя большой канал для эвакуации содержимого кишки, средний канал для промывания и разжижения содержимого просвета кишки водным раствором (Фортрансом) и дополнительный малый канал, предназначенный для рентгеноконтрастной жидкости. Сам эластичный дренаж со стороны дистального конца снабжен открытым наконечником и пункционной иглой, спрятанной в трубке-фиксаторе. Важнейшим требованием к таким дренажным устройствам является визуализация положения его раздувного баллона в просвете кишки. Для этого в конструкции зонда предусмотрен дополнительный малый канал, а сам эластичный раздувной баллон на проксимальном и дистальном его концах снабжен рентгеноконтрастными кольцами. Рабочий образец дренажа был испытан на анатомическом материале и лабораторных животных и показал свою полную работоспособность. Преимущества разработанного дренажа по сравнению с существующими длинными зондами заключаются в следующем: снижается частота закупоривания самого дренажа, характерная для широко распространенных двухканальных трубчатых зондов; уменьшается травмируемость кишечной стенки, что снижает вероятность развития калового перитонита и других послеоперационных осложнений у больного. Подтверждением эффективности применения нового зонда при моделировании кишечной непроходимости в экспериментах на животных является снижение уровней трех индикаторов интоксикационного синдрома.

Ключевые слова: толстокишечная непроходимость, закупоривание дренажа, устройства для дренирования толстой кишки, патент.

SURGICAL DEVICE FOR DRAINING OF THE CAVITIES WITH VISCOUS INHOMOGENEOUS CONTENT AND GAS

Zurnadzhants Victor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-903-378-36-06, e-mail: zurvictor@yandex.ru.

Zakayev Kamil Yu., surgeon, Head of the Surgical Department, Astrakhan Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 13/14 Anatoliya Sergeyeva St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-560-23-53, e-mail: zakaev.kamil@mail.ru.

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Stomatologic Faculty, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

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

Gvozdyuk Aleksey I., Head of Surgery Department No. 1, City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel: 8-927-584-75-57, e-mail: gkb3@mail.ru.

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

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

The article describes a patented solution to the actual problem of abdominal surgery: resolution of colonic tumor obstruction in preparation for the surgical treatment of colon cancer with the formation of a primary inter-intestinal anastomosis. The result was achieved by changing the two-channel tubular element to a three-channel tubular element consisting of a large channel to divert the contents of the intestine. The elastic drainage itself from the distal end is provided with an open tip and a puncture needle hidden in a tube-holder. In order to dilute the contents of the intestine, there is a middle channel for washing and diluting the contents of the intestinal lumen with an aqueous solution (Fortrans) and there is a large channel for its further aspiration and evacuation. For the most important function of the probe, which consists in controlling the position of its balloon in the intestinal lumen, an additional small channel is provided for the working medium (radiopaque fluid), and the elastic balloon itself at its proximal and distal ends is provided with radiopaque rings. The working drainage sample was tested on anatomical material and laboratory animals and showed its full operability. The advantages of the developed drainage in comparison with the existing probes are as follows: the frequency of plugging of the drainage itself, which is characteristic of the widespread two-channel tubular probes, reduces; traumatic exposure of the intestinal wall decreases, which accordingly reduces the likelihood of fecal peritonitis and other postoperative complications and intoxication of the patient. The effectiveness of the new drainage

in modeling intestinal obstruction in animal experiments is confirmed by the decrease in the levels of three indicators of the intoxication syndrome.

Key words: *colonic obstruction, blockage of drainage, devices for colon drainage, patent.*

Введение. Одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии является разрешение толстокишечной опухолевой непроходимости при подготовке к хирургическому лечению рака толстой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза [1, 2, 5, 6, 11, 12, 16, 19].

Кишечная непроходимость опухолевой этиологии относится к обтурационной непроходимости и в преобладающем числе случаев является толстокишечной. К развитию данного синдрома, прежде всего, могут приводить злокачественные опухоли слепой кишки, ободочной кишки и злокачественные новообразования прямой кишки [3, 4, 8, 13, 17, 18]. Опухоли, осложненные острой кишечной непроходимостью, представляют собой серьезную хирургическую и социально-экономическую проблему в связи с высоким процентом осложнений и длительным сроком 2–3-этапного лечения. Несмотря на достижения современной хирургии, летальность при этом заболевании варьирует от 2 до 18–20 % [7, 9, 14, 15, 16, 20, 24], что связано с пожилым возрастом пациентов и наличием у этой категории лиц тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой и дыхательной патологии. Поэтому задача выбора рациональных способов лечения острой кишечной непроходимости опухолевого генеза (ОКНОГ) у таких пациентов является актуальной и до конца не решенной.

Решению проблемы декомпрессии кишечника при ОКНОГ посвящено достаточно большое количество научных исследований и патентов на различные конструкции дренажных устройств [21, 22, 23]. Предложено множество устройств для декомпрессии кишечника длинным зондом, к которым предъявляются следующие требования: максимальное освобождение кишечника от газа и жидкости, профилактика инфицирования брюшной полости, беспрепятственное удаление вязкого неоднородного содержимого, минимальная травматичность для кишечника манипуляции дренирования.

Одним из вариантов решения поставленной проблемы является двухканальный зонд для выполнения лаважа толстой кишки [21]. В этом варианте зонд представляет собой трубчатый двухканальный элемент, состоящий из большого аспирационного канала, имеющий боковые отверстия для аспирации кишечного содержимого, и отделенного от него перегородкой малого продольного канала. Проксимальный конец зонда имеет гибкий конусообразный рентгеноконтрастный наконечник, соединенный через малый канал с раздуваемой манжетой, а дистальное окончание малого канала через боковое отверстие соединяется с антивозвратным клапаном и контрольным баллоном [21]. Похожими характеристиками обладает дренаж для дренирования толстой кишки в виде 2-канального полимерного зонда для чрезкожной колостомии [22].

В другом дренажном устройстве, предназначенном для выполнения лаважа толстой кишки, зонд содержит трубку с тремя отверстиями: в наконечнике, для декомпрессии и подачи воды; проксимальной отверстий расположен баллонный дилататор. Внутри трубка имеет три канала, не сообщающиеся друг с другом, – канал для раздувания баллона, дренажный канал, канал для подачи воды. Канал для раздувания баллона выполнен сообщающимся с противозвратным клапаном на проксимальном конце трубки. Кроме того, внутри трубки проходит металлический стержень, который выходит из нее через отверстие в наконечнике [23].

При неправильном расположении раздуваемого баллона в просвете кишки возникает опасность повреждения стенки кишки и излития кишечного содержимого в брюшную полость, поэтому важнейшим требованием к хирургическим устройствам для декомпрессии кишечника является точное определение их локализации. Как правило, ориентировка на рентгеноконтрастный кончик иглы не позволяет точно оценить местоположение баллона в просвете кишки, при этом раздувание баллона рабочей средой вне просвета кишки в лучшем случае препятствует дальнейшему проведению дренажа в просвет кишки, а в худшем варианте может привести к повреждению стенки кишки [22].

Цель: исследовать эффективность нового запатентованного устройства для дренирования толстой кишки, которое обеспечивает более упрощенное выведение ее содержимого, исключая травмирование стенок кишки и частое закупоривание дренажа, и снижает вероятность развития калового перитонита и сопутствующего ему интоксикационного синдрома.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели разработано дренажное устройство в виде трехканального трубчатого элемента, состоящего из большого канала для отвода содержимого кишки, среднего канала для подачи в просвет кишки водного раствора и малого канала для рентгеноконтрастной жидкости (рис. 1, 3) [10].

Испытания дренажного устройства и оценку его декомпрессионных свойств проводили в условиях патолого-анатомического бюро (рис. 4, 5) ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и на беспородных собаках, у которых моделировалась низкая толстокишечная непроходимость [9]. Все эксперименты на животных проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Под ингаляционным эфирным наркозом 19 животным накладывали кисетный шов на сфинктер прямой кишки, который завязывали через пуговицу. В послеоперационном периоде наблюдали за животными, фиксируя изменения двигательной активности пищевого режима и прочих проявлений острой толстокишечной непроходимости. В опытной группе 8 из 19 оперированных животных на 4 день проводили дренирование и декомпрессию толстой кишки по методике, описанной ниже в разделе «Результаты исследования и их обсуждение».

Контрольную группу составили 11 животных, которым дренирование кишечника не проводили. Во избежание отгрызания дистальной трубки дренажного зонда на всех животных опытной и контрольной групп на время эксперимента надевали ошейники в форме глубоких раструбов. У всех животных на 5 сутки после моделирования острой толстокишечной непроходимости производили забор крови и вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), уровень молекул средней массы (МСМ) и относительную концентрацию термостабильной изоформы сывороточного альбумина (ТИФСА/СА). Показателями нормы являлись усредненные результаты определения маркеров эндотоксикоза у всех 19 животных до начала эксперимента.

Полученные данные были обработаны методами описательной статистики с вычислением в обеих группах медианы (Me, 5 и 95 процентилей) по программе «Statistica» (StatSoft Inc., США). Для выявления достоверных ($p < 0,05$) различий между группами применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Сущность разработанного устройства [10] поясняется чертежами, где на рисунке 1 показан продольный разрез дренажа, в котором: 1 – средний канал, 2 – большой канал, 3 – контрольный элемент с обратным клапаном, 4 – малый канал, 5 и 7 – рентгеноконтрастные кольца на проксимальном и дистальном концах эластичного раздуваемого баллона, 6 – эластичный раздувной баллон, 8 – лепестки в количестве шести на наконечнике. На рисунке 2 представлена пункционная игла к устройству – 9. На рисунке 3 показан общий вид зонда с разрезом в области проксимального отдела (средний канал из-за разреза не виден), в котором 2 – большой канал, 3 – контрольный элемент с обратным клапаном, 4 – малый канал, 5 и 7 – рентгеноконтрастные кольца на проксимальном и дистальном концах эластичного раздуваемого баллона, 6 – эластичный раздуваемый баллон, 8 – лепестки на наконечнике в количестве 6.

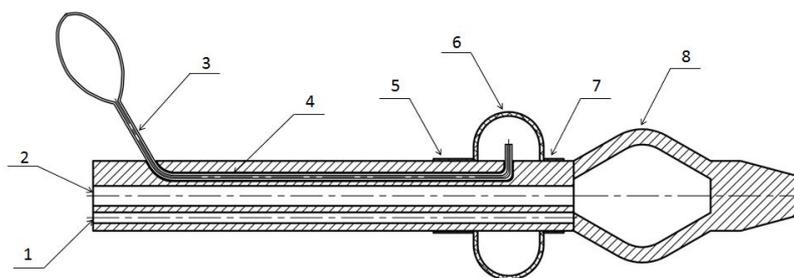


Рис. 1. Устройство для дренирования полостей с вязким неоднородным содержимым и газом (в разрезе)

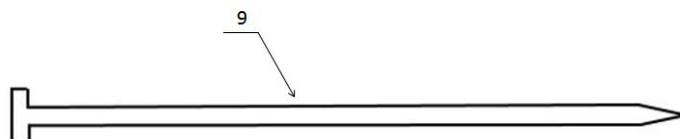


Рис. 2. Пункционная игла к устройству для дренирования полостей с вязким неоднородным содержимым и газом (общий вид)

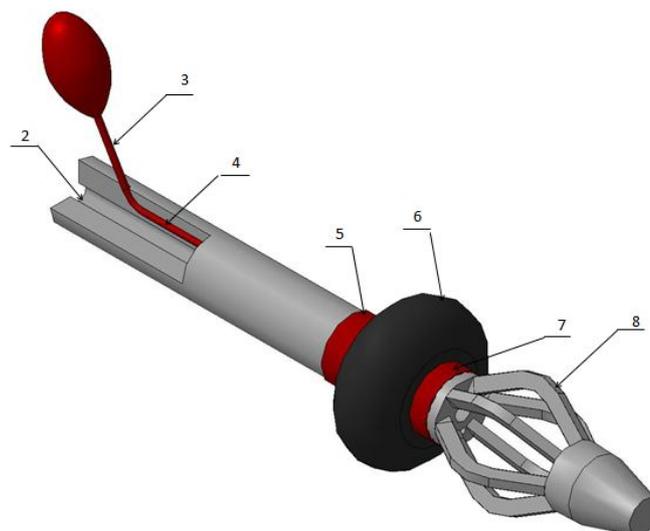


Рис. 3. Устройство для дренирования полостей с вязким неоднородным содержимым и газом (общий вид)

Техника операций, выполненных на трупах, заключалась в следующем. После обработки операционного поля надсекали кожу до 1,5 см в точке Мак-Бурнея справа. Далее через прокол под рентген-контролем проводили дренаж: прокалывали переднюю брюшную стенку и заводили зонд в просвет слепой кишки (рис. 4, 5). При этом важным моментом является точное определение местоположения эластичного баллона в просвете кишечника, для чего ориентиром служат рентгеноконтрастные кольца, расположенные на зонде спереди и сзади эластического баллона.

Убедившись в правильном нахождении эластичного раздувного баллона в просвете кишки, в его просвет через малый канал вводили контрастное вещество. При этом дилатированный баллон обеспечивает герметизацию между стенками кишечника и дренажом, стоящим в его просвете.



Рис. 4. Погружение устройства для дренирования полостей в просвет слепой кишки

Из просвета большого канала удаляли иглу, наконечник приобретал форму лепестков, и по большому каналу начинало поступать кишечное отделяемое (рис. 5). Если содержимое кишечника вязкое и большой канал закупоривается, то следует провести промывку просвета кишки водным раствором «Макрогол» («Фортранс», «Beaufour Ipsen Industrie» (Франция), поступающим по среднему каналу. Тем самым достигается одновременное введение жидкости, очищение, разжижение и

эвакуация кишечного содержимого. Дополнительному разжижению содержимого кишечника способствует вращение вокруг своей оси 6 лепестков на наконечнике дренажа. Далее осуществляли контрольную ревизию, оценку состояния дренажа, который подтягивается вместе со слепой кишкой к внутренней поверхности передней брюшной стенки и фиксируется к коже в правой подвздошной области.



Рис. 5. Отхождение разжиженного содержимого кишечника по зонду

Рабочий образец разработанного трехканального дренажа, испытанный в экспериментах на животных, у которых моделировали острую толстокишечную непроходимость, показал свою полную работоспособность.

Наложение дренажного зонда животным опытной группы на 4 сутки экспериментальной острой толстокишечной непроходимости осуществляли следующим образом. После асептической обработки дренажа пункционную иглу вставляли в просвет дренажа через большой канал. Животное укладывали на операционный стол. Рентгенологически выявляли наиболее расширенный отдел кишечника. После прокола передней брюшной стенки под рентген-контролем зонд заводили в просвет слепой кишки, эластичный баллон раздували, фиксировали в просвете кишечника. Дистальный конец трубчатого элемента дренажного зонда подшивали к коже передней брюшной стенки.

Результаты определения трех показателей эндогенной интоксикации у животных опытной и контрольной групп на 4 сутки после моделирования толстокишечной непроходимости по сравнению с усредненной нормой уровней ЛИИ, МСМ и ТИФСА/СА представлены в таблице.

Таблица

Сравнительная характеристика показателей эндогенной интоксикации у животных опытной и контрольной групп на 4 сутки после моделирования толстокишечной непроходимости (Me, P_{с5}, P_{с95})

Показатель	До операции. Норма (n = 19)	Дренажное устройство. Опыт (n = 8)	Без дренирования. Контроль (n = 11)
ЛИИ, у.е.	2,0 (1,2–2,7)	2,3 (1,8–3,2)	4,4 (2,6–6,5)*
МСМ, у.е	0,12 (0,06–0,19)	0,15 (0,07–0,26)	0,67 (0,32–1,10)*
ТИФСА/СА, %	3,0 (1,4–4,7)	2,9 (1,4–4,5)	5,6 (2,6–8,8)*

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с нормальными показателями эндотоксикоза ($p < 0,05$)

У животных контрольной группы (без дренирования кишечника) уровень ЛИИ на 5 сутки достоверно возрастал в 2,2 раза, уровень МСМ – в 5,6 раза, а уровень ТИФСА/СА – в 1,9 раза. Уже через сутки после декомпрессии кишечника у животных опытной группы с помощью разработанного дренажного устройства наблюдалось практически полное исчезновение признаков эндотоксикоза и нормализация показателей: уровень ЛИИ на 5 сутки недостоверно превышал нормальные значения всего на 15 %, уровень МСМ – на 25 %, а уровень ТИФСА/СА составлял 97 % от нормы. Полученные результаты отражают высокую эффективность разработанного дренажного устройства в лечении экспериментальной острой толстокишечной непроходимости.

Заключение. Экспериментально подтверждена высокая эффективность трехканального дренажа для декомпрессии кишечника. Данные определения трех показателей эндогенной интоксикации у животных показали, что после наложения запатентованного трехканального дренажа эвакуационная

функция кишечника восстанавливается практически до нормы, а у животных с моделированной толстокишечной непроходимостью полностью купируются признаки эндотоксикоза.

Разработанное устройство имеет ряд преимуществ – снижается вероятность травмирования стенки кишечника, что исключает развитие калового перитонита; упрощенная система выведения содержимого кишечника обеспечивает более редкое закупоривание зонда.

Описанное запатентованное устройство для декомпрессии кишечника может быть использовано для лечения пациентов с толстокишечной непроходимостью.

Список литературы

1. Амелин, В. М. Хирургическая тактика при обтурационной толстокишечной непроходимости / В. М. Амелин, А. А. Кутин, А. Н. Гарунов // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 34–37.
2. Брискин, Б. С. Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки / Б. С. Брискин, Г. М. Смаков, А. С. Бородин, А. Д. Марченков // Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 37–40.
3. Вальтер, В. Г. Патент № 2007133 Рос. Федерация, МПК А61В17/04 (1990.01) Способ ушивания разрозненных и скальпированных ран печени / В. Г. Вальтер, В. А. Зурнаджянц, Г. Д. Одишелашвили; заявители и патентообладатели В. Г. Вальтер, В. А. Зурнаджянц, Г. Д. Одишелашвили. – № 4920768; заявл. 21.03.1991; опубл. 15.02.1994. Бюл. № 3.
4. Веселов, В. В. Средства и методы подготовки толстой кишки к колоноскопии : методика электролитного лаважа / В. В. Веселов, Н. В. Костенко, И. Л. Халиф // Здравоохранение Башкортостана. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 89–95.
5. Воробьев, А. А. Топографическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек / А. А. Воробьев, А. Г. Бебуришвили. – Волгоград : ГУ «Издатель», 2001. – 240 с.
6. Вильцанюк, А. А. Энтеросорбция в комплексном лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / А. А. Вильцанюк, И. И. Геращенко. – Харьков : Альфа-ПК, 2009 – 128 с.
7. Гольбрайх, В. А. Патогенез синдрома эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости / В. А. Гольбрайх, С. С. Маскин, В. В. Матюхин, И. Н. Климович, А. М. Карсанов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 8–12.
8. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдоненк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 237 с.
9. Денисенко, В. Л. Моделирование обтурационной толстокишечной непроходимости у лабораторных животных / В. Л. Денисенко, Ю. М. Гаин, С. В. Шахрай, Э. И. Веремей, В. А. Журба, В. М. Рукаль, М. Ю. Гаин // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 25–32.
10. Закаев, К. Ю. Патент на полезную модель № 186128 Рос. Федерация, МПК А61М25/00 (2006.01) Дренаж для дренирования полостей с вязким, неоднородным содержимым и газа / К. Ю. Закаев, В. А. Зурнаджянц, А. И. Гвоздюк, Э. А. Кчибеков; заявители : К. Ю. Закаев, В. А. Зурнаджянц, А. И. Гвоздюк, Э. А. Кчибеков; патентообладатель : К. Ю. Закаев. – № 2018118872; заявл. 22.05.2018; опубл. 09.01.2019.
11. Зурнаджянц, В. А. К вопросу о значении теста на $\alpha 2$ -макроглобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов, М. А. Сердюков, Д. С. Алексашина, О. А. Луцева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. XI, № 3. – С. 405–408.
12. Зурнаджянц, В. А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков, В. А. Бондарев // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26–28.
13. Костенко, Н. В. Кишечный лаваж как метод подготовки толстой кишки к обследованию и операциям : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Костенко. – М., 1998. – 19 с.
14. Кчибеков, Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2011. – 35 с.
15. Николаев В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В. Г. Николаев, С. В. Михайловский, Н. М. Гурина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
16. Панфилова, В. Н. Применение энтеросорбентов в клинической практике / В. Н. Панфилова, Т. Е. Таранушенко // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 34–39.
17. Пахнов, Д. В. Способ ликвидации больших полостей после эхинококкэктомии печени / Д. В. Пахнов, Ю. В. Кучин, Г. Д. Одишелашвили // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 118–122.
18. Рамазанов, М. В. Анализ корреляции ферропротеинов при распространенном перитоните / М. В. Рамазанов, Е. В. Бутырина, Э. А. Кчибеков // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 96–99.
19. Савельев, В. С. Перитонит : практическое руководство / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
20. Хитарьян, А. Г. Современные аспекты хирургического лечения острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / А. Г. Хитарьян, И. А. Мизиев, Е. Э. Глумов, И. О. Карпова, С. А. Ковалев, А. А. Орехов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5, № 4 (20). – С. 48–54.

21. Цулеискири, Б. Т. Патент на полезную модель № 132354 Рос. Федерация, МПК А61М25/00 (2006.01) Зонд для выполнения лаважа толстой кишки / Б. Т. Цулеискири, П. А. Ярцев, Н. П. Осипова, Н. М. Дурнов; заявители : Б. Т. Цулеискири, П. А. Ярцев, Н. П. Осипова, Н. М. Дурнов; патентообладатель : Закрытое акционерное общество «МедСил». – № 2013111584/14; заявл. 15.03.2013; опубл. 20.09.2013. Бюл. № 26.
22. Цулеискири, Б. Т. Патент № 2621590 Рос. Федерация, МПК А61М25/00 (2006.01) Дренаж для дренирования полостей с вязким, неоднородным содержимым и газа / Б. Т. Цулеискири, П. А. Ярцев, И. И. Кирсанов, В. Д. Левитский, Д. И. Петров; патентообладатель : «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». – № 2016123999; заявл. 17.06.2016; опубл. 06.06.2017. Бюл. № 16.
23. Ярцев, П. А. Патент на полезную модель № 124550 Рос. Федерация, МПК А61В17/00 (2006.01); А61М25/00 (2006.01) Зонд для выполнения лаважа толстой кишки / П. А. Ярцев, Б. Т. Цулеискири, В. Д. Левитский, И. И. Кирсанов, Т. П. Пинчук, Н. С. Савельева; патентообладатель : «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». – № 2012127840/14; заявл. 04.07.2012; опубл. 10.02.2013. Бюл. № 4.
24. Conrad, J. K. Changing management trends in penetrating colon trauma / J. K. Conrad, K. M. Ferry, M. L. Foreman, B. M. Gogel, T. L. Fisher, S. A. Livingston // *Dis. Colon. Rectum.* – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 466–471.

References

1. Amelin V. M., Kutin A. A., Garunov A. N. Khirurgicheskaya taktika pri obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti [Surgical tactics for obturation colonic obstruction]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*, 1998, no. 6, pp. 34–37.
2. Briskin B. S., Smakov G. M., Borodin A. S., Marchenkov A. D. Obturatsionnaya neprokhodimost' pri rake obodochnoy kishki [Obstructing adhesion in colorectal cancer]. *Khirurgiya [Surgery]*, 1999, no. 5, pp. 37–40.
3. Val'ter V. G., Zurnadzh'yants V. A., Odishelashvili G. D. Sposob ushivaniya razmozzhennykh i skal'pированных ран печени [A method of suturing of crushed and scalped wounds of the liver]. Patent RF, no. 2007133, 1994.
4. Veselov V. V., Kostenko N. V., Khalif I. L. Sredstva i metody podgotovki tolstoy kishki k kolonoskopii: metodika elektrolitnogo lavazha [Means and methods of preparing the large intestine for colonoscopy: methodology of electrolytic lavage]. *Zdravookhraneniye Bashkortostana [Bashkortostan Healthcare]*, 1999, vol. 3, no. 1, pp. 89–95.
5. Vorobev A. A., Beburishvili A. G. Topograficheskaya anatomiya operirivannogo zhivota i laparoskopicheskaya khirurgiya spaek [Topographical anatomy of post-operational abdomen and laparoscopic surgery of commissures]. Volgograd, Izdatel, 2001, 240 p.
6. Vil'tsanyuk A. A., Gerashchenko I. I. Enterosorbtsiya v kompleksnom lechenii ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniy organov bryushnoy polosti [Enterosorption in the complex treatment of acute surgical diseases of the abdominal organs]. Kharkov, Alfa-PIK, 2009, 128 p.
7. Gol'braykh, V. A., Maskin S. S., Matyukhin V. V., Klimovich I. N., Karsanov A. M. Patogenez sindroma endogennoy intoksikatsii pri ostroy kishhechnoy neprokhodimosti [The pathogenesis of endogene intoxication syndrome in acute intestinal obstruction]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. 8–12.
8. Gostishchev V. K., Sazhin V. P., Avdonenk A. L. Peritonit [Peritonitis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 320 p.
9. Denisenko, V. L. Gain Yu. M., Shakhrai S. V., Veremey E. I., Zhurba V. A., Rukal V. M., Gain M. Yu. Modelirovaniye obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti u laboratornykh zhivotnykh [Modeling obturation colonic obstruction in laboratory animals]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Vitebsk State Medical University]*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 25–32.
10. Zakayev K. Yu., Zurnadzh'yants V. A., Gvozdyuk A. I., Kchibekov E. A. Drenazh dlya drenirovaniya polostey s vyazkim, neodnorodnym sodержимым i gaza [Drainage for draining cavities with viscous, inhomogeneous contents and gas] Patent RF for utility model, no. 186128, 2019.
11. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V., Serdyukov M. A., Aleksashina D. S., Lutseva O. A. K voprosu o znachenii testa na $\alpha 2$ -makroglobulin dlya svoeyevremennoy diagnostiki tyazhesti vospalitel'nogo protsessa v podzheludochnoy zheleze [The issue of significance of test for $\alpha 2$ -macroglobulin for timely diagnosis of severity of inflammatory process in the pancreas]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical news of North Caucasus]*, 2016, vol. XI, no. 3, pp. 405–408.
12. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Serdyukov M. A., Bondarev V. A. Ferritin i laktoferrin v otsenke stepeni tyazhesti sostoyaniya bol'nykh s peritonitom [Ferritin and lactoferrin in assessing the severity of the condition of patients with peritonitis]. *Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]*, 2014, vol. 12, no. 2, pp. 26–28.
13. Kostenko N. V. Kishechnyy lavazh kak metod podgotovki tolstoy kishki k obsledovaniyu i operatsiyam. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Intestinal lavage as a method of preparing the colon for examination and operations. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1998, 19 p.
14. Kchibekov E. A. Kompleksnaya diagnostika i prognozirovaniye oslozhneniy ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniy organov bryushnoy polosti. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Integrated diagnosis and prognosis of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 35 p.

15. Nikolayev V. G., Mikhaylovskiy S. V., Gurina N. M. Sovremennyye enterosorbenty i mekhanizmy ikh deystviya [Modern enterosorbents and mechanisms of their action]. Efferentnaya terapiya [Efferent therapy], 2005, vol. 11, no. 4, pp. 3–17.
16. Panfilova V. N., Taranushenko T. E. Primeneniye enterosorbentov v klinicheskoy praktike [The use of enterosorbents in clinical practice]. Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology], 2012, vol. 9, no. 6, pp. 34–39.
17. Pakhnov D. V., Kuchin Yu. V., Odishelashvili G. D. Sposob likvidatsii bol'shikh polostey posle ekhinokoktektomii pecheni [Way of elimination of big cavities after a liver echinococcectomy]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 118–122.
18. Ramazanov M. V., Butyrina E. V., Kchibekov E. A. Analiz korrelyatsii ferroproteinov pri rasprostranennom peritonite [The analysis of ferroproteins correlation in the distributed peritonitis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 96–99.
19. Saveliev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. Peritonit: Prakticheskoe rukovodstvo [Peritonitis: A Practical Guide]. Moscow, Litterra, 2006, 208 p.
20. Khitar'yan A. G., Miziev I. A., Glumov E. E., Karpova I. O., Kovalev S. A., Orekhov A. A. Sovremennyye aspekty khirurgicheskogo lecheniya ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti opukhlevogo geneza [Modern aspects of the surgical treatment of acute obstructive colonic obstruction of tumor origin]. Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny [Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine], 2015, vol. 5, no. 4 (20), pp. 48–54.
21. Tsuleiskiri B. T., Yartsev P. A., Osipova N. P., Durnov N. M. Zond dlya vypolneniya lavazha tolstoy kishki [Probe for colon lavage]. Patent RF for utility model, no. 132354, 2013.
22. Tsuleiskiri B. T., Yartsev P. A., Kirsanov I. I., Levitskiy V. D., Petrov D. I. Drenazh dlya drenirovaniya polostey s v'yazkim, neodnorodnym sodержimym i gaza [Drainage for the drainage of cavities with viscous, inhomogeneous contents and gas]. Patent RF, no. 2621590, 2017.
23. Yartsev P. A., Tsuleiskiri B. T., Levitskiy V. D., Kirsanov I. I., Pinchuk T. P., Savel'yeva N. S. Zond dlya vypolneniya lavazha tolstoy kishki [Probe for colon lavage]. Patent RF for utility model, no. 124550, 2012.
24. Conrad J. K., Ferry K. M., Foreman M. L., Gogel B. M., Fisher T. L., Livingston S. A. Changing management trends in penetrating colon trauma. Dis. Colon. Rectum, 2000, vol. 43, no. 4, pp. 466–471.

14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки)

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

УДК 578.5:579.61

DOI 10.17021/2018.13.4.99.107

© Е.О. Рубальский, Т.С. Чехляева, Н.Т. Тихонова,

С.В. Шульга, Т.А. Мамаева, М.А. Наумова,

В.А. Алешкин, 2018

МЕТОД УНИВЕРСАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ ИЗОЛЯТОВ ВИРУСА КОРИ

Рубальский Евгений Олегович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Чехляева Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-28-26, e-mail: chekhlaeva@yandex.ru.

Тихонова Нина Тимофеевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: tikhmail@mail.ru.

Шульга Сергей Викторович, заведующий лабораторией прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-28-26, e-mail: 4522826@mail.ru.

Мамаева Тамара Алексеевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-28-26, e-mail: 4522826@bk.ru.

Наумова Марина Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-28-26, e-mail: naumova@gabrich.ru.

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

Современные методы высокопроизводительного секвенирования позволяют получать информацию как о полноразмерных нуклеотидных последовательностях геномов вирусов, так и о метагеномах. Был апробирован метод универсальной подготовки образцов, имеющих в качестве мишеней РНК-содержащие вирусы, и проведено высокопроизводительное секвенирование с использованием подходов метагеномики. На примере изолятов вируса кори показана возможность секвенирования образца с получением данных, достаточных для генотипирования вируса. Для получения полноразмерных нуклеотидных последовательностей необходимо проведение секвенирования с большей производительностью или дополнительной очистки образца от РНК культуры клеток.

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование, секвенирование РНК, секвенирование вирусов, вирус кори, молекулярная эпидемиология.

METHOD OF UNIVERSAL PREPARATION OF RNA-VIRUSES FOR HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING THROUGH THE EXAMPLE OF MEASLES VIRUS ISOLATES

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: +7-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Chekhlyayeva Tatyana S., Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-28-26, e-mail: chekhlyayeva@yandex.ru.

Tikhonova Nina T., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: tikhmail@mail.ru.

Shulga Sergei V., Head of Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-28-26, e-mail: 4522826@mail.ru.

Мамаева Тамара А., Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-28-26, e-mail: 4522826@bk.ru.

Наумова Марина А., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-28-26, e-mail: naumova@gabrich.ru.

Алешкин Владимир А., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Scientific Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Modern methods of high-throughput sequencing allow obtaining data both about full-length nucleotide sequences of viral genomes and about metagenomes. We have tested a method of universal preparation of samples which contain RNA viruses as targets and conducted high-throughput sequencing using metagenomic approaches. Through the example of the measles virus isolates the possibility of the samples sequencing with obtaining data enough for the virus

genotyping has been shown. To obtain full-length genome sequences a higher throughput sequencing or an additional purification of the sample from a cell culture RNA is necessary.

Key words: *high-throughput sequencing, RNA sequencing, sequencing of viruses, measles virus, molecular epidemiology.*

Введение. Генетическая характеристика вирусов кори дикого типа в сочетании со стандартными эпидемиологическими методами является важным компонентом надзора за инфекцией. В настоящее время для обобщения и анализа молекулярно-эпидемиологических исследований функционирует база данных MeaNS (<http://www.who-measles.org>), куда депонируется преимущественно информация о последовательности N-450 вируса кори (гипервариабельный участок) и в гораздо меньшем количестве сведения о полных последовательностях генов гемагглютинина и нуклеопротеина.

Сегодня достаточно часто данные рутинного генетического мониторинга не позволяют отличить вирусы разного происхождения в случае идентичности их последовательностей N-450, что затрудняет эпидемиологическое расследование.

Современные высокопроизводительные секвенаторы второго и третьего поколений позволяют в короткие сроки получать данные полноразмерных нуклеотидных последовательностей вирусов, что дает возможность избежать сложностей, связанных с секвенированием фрагментов нуклеиновых кислот вирусов.

В этой связи актуальным и наиболее информативным методом представляется полногеномное секвенирование вируса кори. В настоящее время разрабатываются методы секвенирования вируса кори на основе полногеномной амплификации [4, 8], однако такие методы могут приводить к неполной или неравномерной амплификации генома [1].

Перспективным является высокопроизводительное секвенирование с использованием подходов метагеномики. Так, метагеномное секвенирование может являться не только дополнительным методом исследования при инфекционных заболеваниях, но и основным методом постановки диагноза [6].

Поэтому **цель** настоящей работы – исследование метода универсальной подготовки образцов, имеющих в качестве мишеней РНК-содержащие вирусы, для последующего высокопроизводительного секвенирования с использованием подходов метагеномики на примере вируса кори.

Материалы и методы исследования. В качестве образцов для изучения метода выделения РНК были использованы изоляты вируса кори №№ 1A177 и 3-45, выращенные на культуре клеток Vero/hSLAM. Присутствие в тестируемых образцах нуклеиновых кислот культуры клеток создает условия, приближенные к тем, которые встречаются при секвенировании метагеномов.

Подготовка РНК. Для выделения тотальной РНК использовали набор QIAamp MinElute Virus Spin Kit («Qiagen», США). Выделение проводили из 400 мкл культуральной жидкости, содержащей изолят, пропорционально увеличив объем реагентов, используемых до этапа нанесения образца на микроколону. Для предотвращения контаминации выделенной РНК стандартный соосадитель (carrier RNA, который является гомополимером рибонуклеотида), входящий в состав QIAamp MinElute Virus Spin Kit, был заменен на линейный полиакриламид, который добавляли на этапе лизиса клеток из расчета 1 мкл на 1 образец. На заключительном этапе выделения РНК элюирование проводили при помощи 100 мкл воды, свободной от нуклеаз.

Для удаления ДНК применяли фермент DNase I («NEB», США), согласно протоколу производителя. Очистку от инактивированной ДНКазы и буферного раствора проводили с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP («Beckman Coulter», США). Определение концентрации и качества полученного препарата РНК осуществляли с использованием прибора Bioanalyzer 2100 и набора реагентов RNA 6000 Pico Kit («Agilent Technologies», США), согласно протоколу производителя.

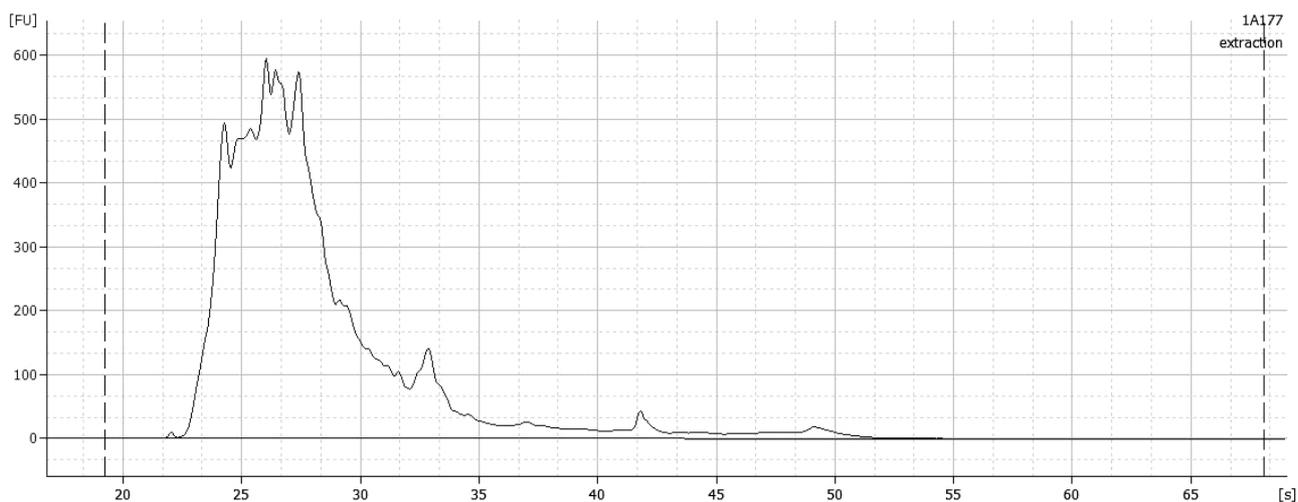
Приготовление библиотек и секвенирование. Библиотеки случайных фрагментов для последующего секвенирования готовили при помощи набора реагентов Ion Total RNA-Seq Kit v2 («Thermo Fisher Scientific», США), согласно протоколу производителя, с использованием стандартных баркодов. Оценку распределения длин фрагментов библиотек и их концентрацию осуществляли с использованием прибора Bioanalyzer 2100 и набора реагентов Agilent High Sensitivity DNA Kit («Agilent Technologies», США), согласно протоколу производителя.

Клональную амплификацию библиотек, которые были предварительно эквимольно пулированы, проводили с использованием набора Ion PI Template OT2 200 Kit v3 («Thermo Fisher Scientific», США), согласно протоколу производителя. Непосредственно секвенирование осуществляли при

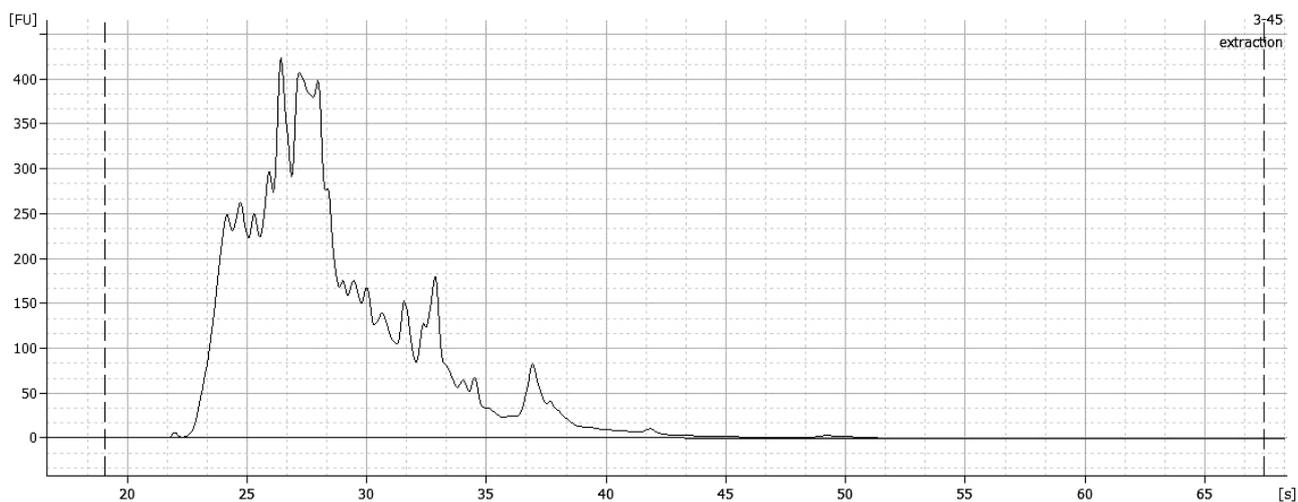
помощи набора реагентов Ion PI Sequencing 200 Kit v3 и чипа Ion PI Chip Kit v2 на секвенаторе Ion Proton («Thermo Fisher Scientific», США), согласно протоколу производителя.

Биоинформатический анализ. Оценку качества полученных чтений проводили при помощи программного обеспечения FastQC [2], а фильтрацию качества чтений – Trimmomatic v.0.33 [3]. При этом были достигнуты следующие показатели: длина чтений – от 50 до 200 нуклеотидов, среднее качество нуклеотидов в межквартильном диапазоне – не ниже Q20. Мапирование ридов до и после фильтрации проводили в программной среде UGENE v.1.21 («Unipro», Россия) [7] при помощи алгоритма Bowtie 2 в режиме «end-to-end» [5]. Визуализацию мапирования чтений на геном вируса кори осуществляли при помощи программного обеспечения Geneious v.9.1 («Biomatters Ltd.», Новая Зеландия).

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения концентрации и качества выделенной РНК представлены на рисунке 1.



а



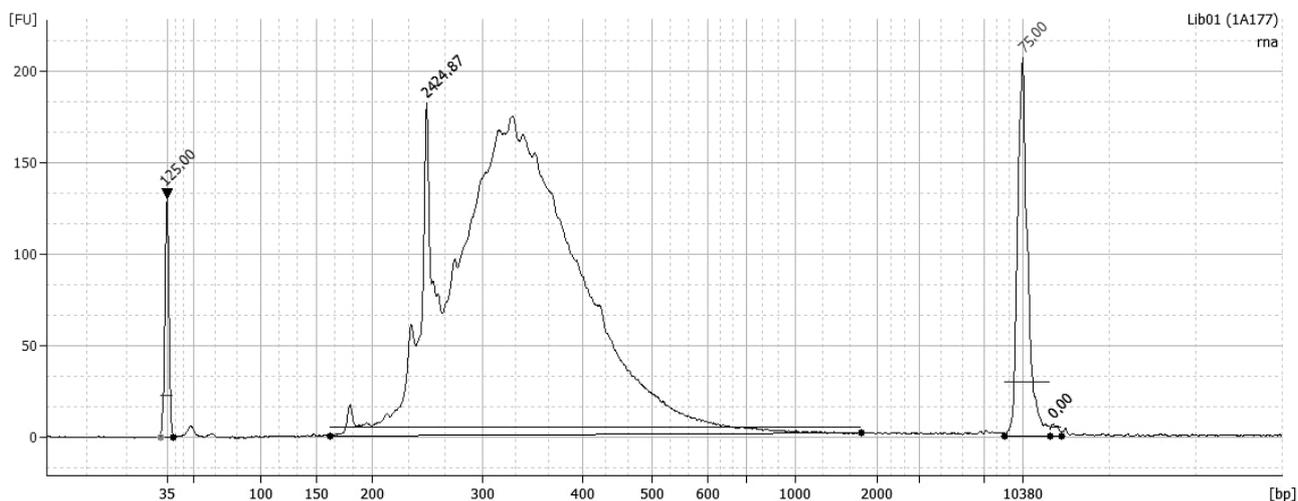
б

Рис. 1. Электрофореграммы выделенной РНК, свободной от ДНК: а) образца № 1A177; б) образца № 3-45

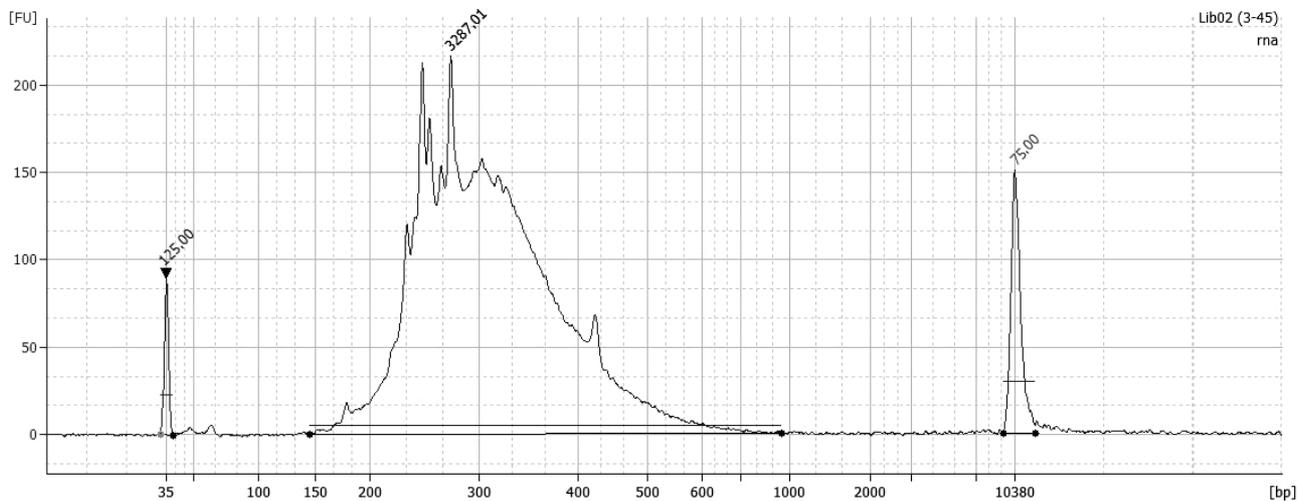
Концентрация РНК образца № 1A177 составляла 32 894 пг/мкл, образца № 3-45 – 186 пг/мкл, а индексы целостности РНК (RNA integrity number, RIN) составляли 2,3 и 2,5, соответственно. Низкие RIN и отсутствие на электрофореграммах пиков, характерных для рРНК эукариот, свидетельствовали о возможной деградации РНК культуры клеток либо о преимущественном содержании мРНК. Например, известно, что более 99 % свободной РНК, внесенной в биологические образцы, деградирует уже в течение первых 15 с [10]. Однако, как показывают данные ряда исследований, в культурах клеток может содержаться большое количество внеклеточной РНК, в том числе из компонентов

среды культивирования [9, 11]. К сожалению, возможности набора RNA 6000 Pico Kit обеспечивают исследование РНК размером только до 6 000 нуклеотидов, что не позволяет оценить наличие пика РНК вируса кори. Тем не менее общая концентрация РНК в образцах была достаточной для приготовления библиотек.

В подготовленных библиотеках концентрация образца № 1А177 составляла 2424,87 пг/мкл, образца № 3-45 – 3287,01 пг/мкл. При проведении оценки распределения длин фрагментов было обнаружено отсутствие характерного узкого пика со средним значением рекомендуемой для секвенатора Ion Proton – ≈270 п.н. (рис. 2а и 2б).



а



б

Рис. 2. Распределение длин фрагментов: а) библиотеки образца № 1А177; б) библиотеки образца № 3-45

Поэтому в отношении обеих библиотек была проведена селекция фрагментов необходимой длины при помощи прибора E-Gel Size Select («Thermo Fisher Scientific», США). Концентрация библиотек и средний размер фрагментов образцов составляли соответственно:

- № 1А177 – 9,41 пг/мкл (55 пмоль/л) и 259 п.н.;
- № 3-45 – 41,7 пг/мкл (239 пмоль/л) и 264 п.н. (рис. 3).

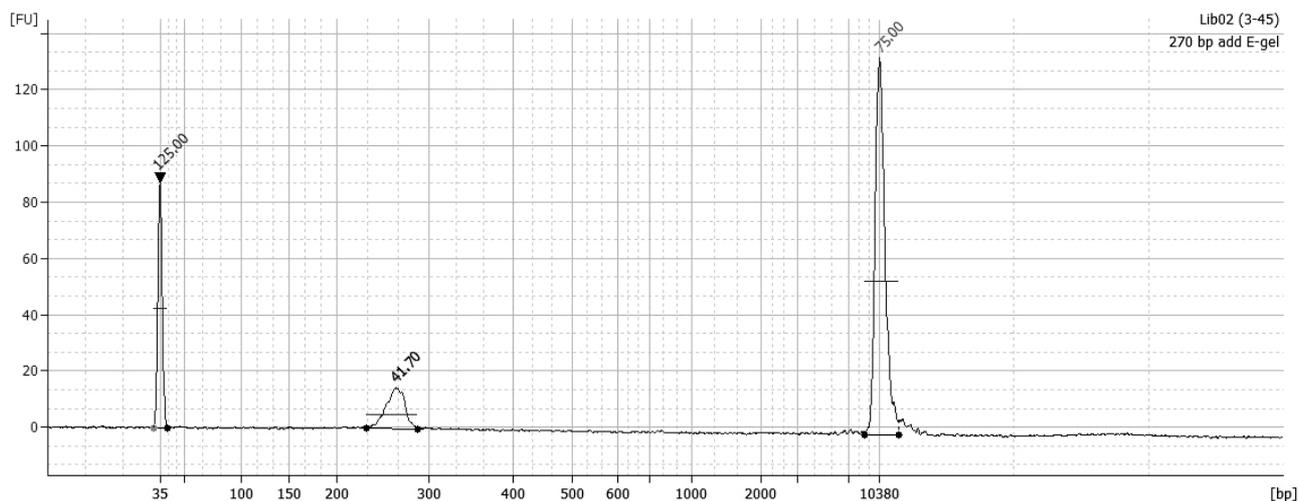


Рис. 3. Распределение длин фрагментов после выбора фракции заданного размера библиотеки образца № 3-45

Для повышения концентрации библиотеки образца изолята № 1A177 была проведена ее амплификация (4 цикла по стандартному протоколу). После амплификации концентрация ее составила 259,55 пг/мкл (1414 пмоль/л) при среднем размере фрагментов 279 п.н. (рис. 4).

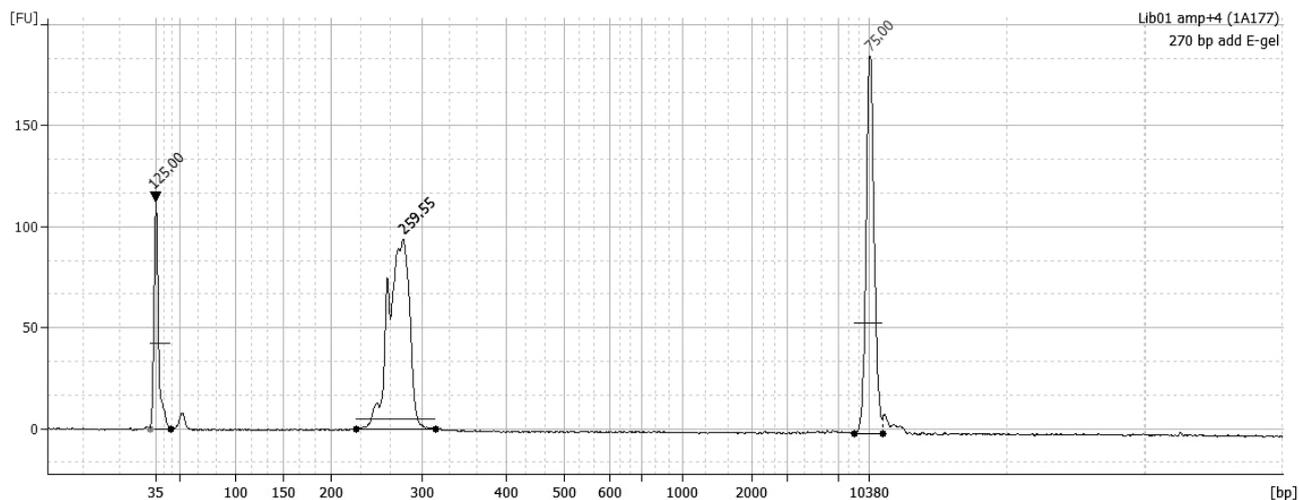


Рис. 4. Библиотека случайных фрагментов образца № 1A177 после амплификации

Полученные результаты позволили перейти к этапам клональной амплификации и секвенирования. В результате проведенного секвенирования было получено 1 069 869 прочтений библиотеки образца изолята № 1A177 и 3 474 556 прочтений библиотеки образца изолята № 3-45, при этом на референсную последовательность вируса кори было выравнено 686 (0,064 %) и 300 (0,008 %) прочтений, соответственно.

После фильтрации Trimmomatic было получено 682 260 прочтений образца изолята № 1A177 и 2 267 746 прочтений образца изолята № 3-45, из которых на референсную последовательность вируса кори выравнено 332 (0,049 %, рис. 5а) и 267 (0,012 %, рис. 5б) прочтений, соответственно.

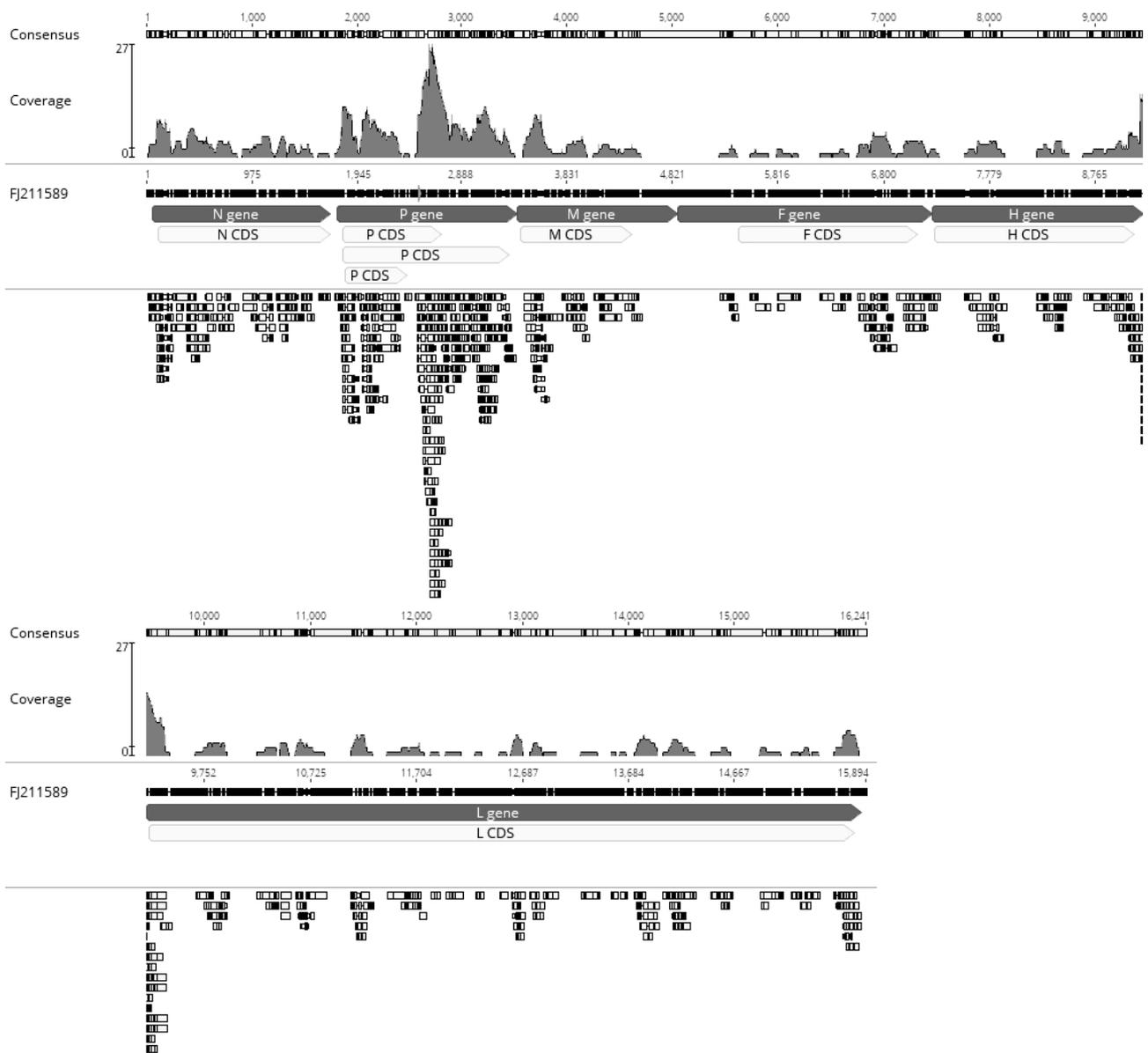


Рис. 5а. Выравнивание прочтений библиотеки образца изолята № 1А177 после фильтрации качества и длины

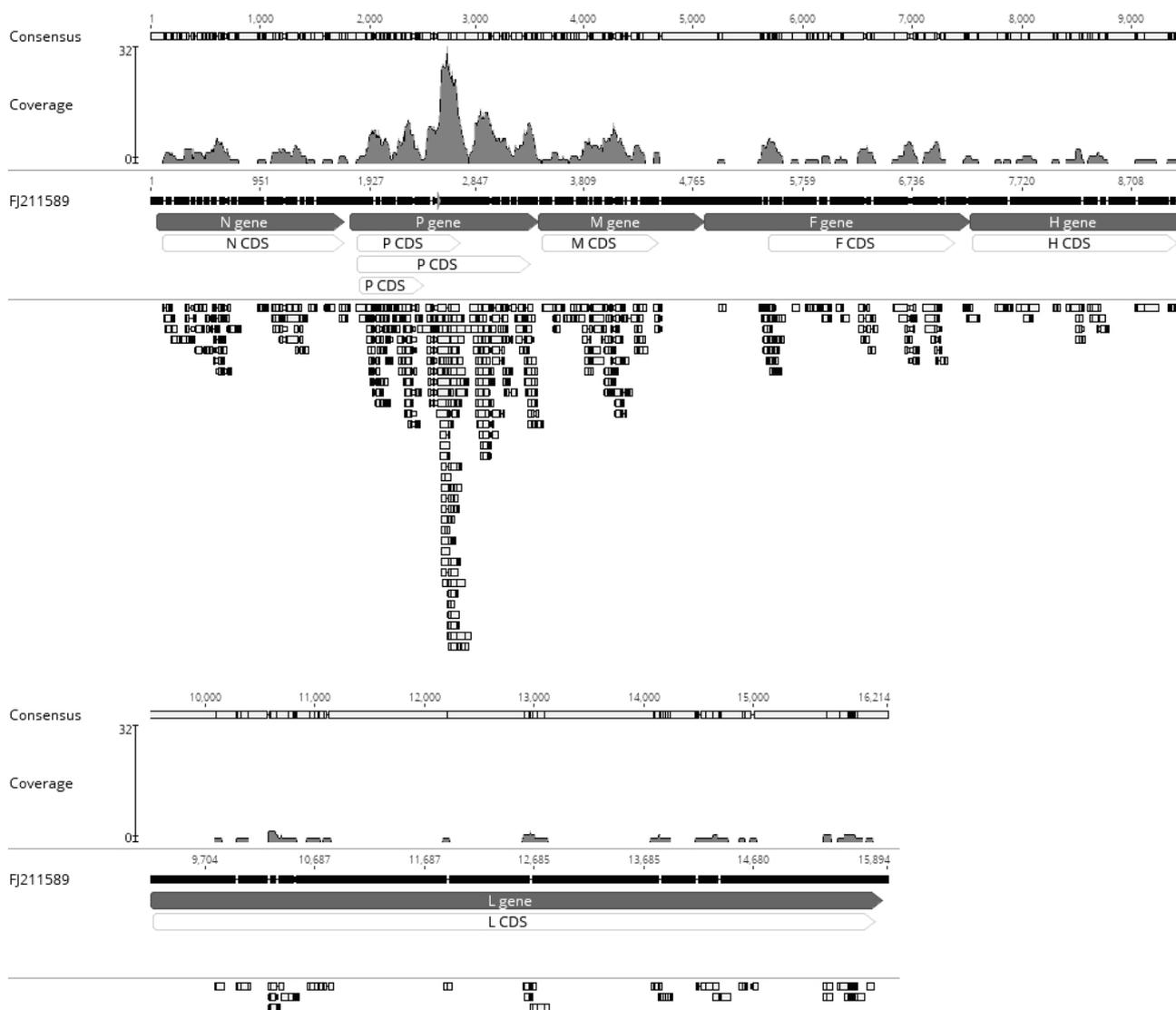


Рис. 5б. Выравнивание прочтений библиотеки образца изолята № 3-45 после фильтрации качества и длины

Несмотря на малый процент ридов, мапированных на референсную последовательность кори, была определена принадлежность изолята № 1A177 к генотипу D4, а изолята № 3-45 – к генотипу D6. Немапированные прочтения были в дальнейшем выровнены на геном африканской зеленой мартышки, клетки которой представляют собой культуру Vero/hSLAM.

Заключение. Апробированный метод позволяет независимо от нуклеотидной последовательности обеспечивать секвенирование РНК-мишеней, в том числе РНК-содержащих вирусов, что было показано на примере изолятов вируса кори. Дополнительная амплификация библиотеки может негативно влиять на соотношение РНК вируса кори и культуры клеток. Для повышения селективности полногеномного секвенирования перед процедурой выделения РНК возможно проведение дополнительной очистки образца от РНК культуры клеток. Однако при этом концентрация РНК вируса должна быть достаточной для:

- 1) подготовки библиотеки используемой платформы секвенирования без этапа амплификации;
- 2) получения покрытия генома вируса прочтениями, достаточного для поставленной задачи (диагностика или генотипирование) в зависимости от производительности секвенатора.

Список литературы

1. Ребриков, Д. В. NGS : высокопроизводительное секвенирование / Д. В. Ребриков, Д. О. Коростин, Е. С. Шубина, В. В. Ильинский; под общ. ред. Д. В. Ребрикова. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 232 с.

2. Andrews, S. FastQC : a quality control tool for high throughput sequence data / S. Andrews. – Режим доступа : <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 10.09.2018.
3. Bolger, A. M. Trimmomatic : A flexible trimmer for Illumina sequence data / A. M. Bolger, M. Lohse, B. Usadel // *Bioinformatics*. – 2014. – Article btu170. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
4. Gardy, J. L. Whole-genome sequencing of measles virus genotypes H1 and D8 during outbreaks of infection following the 2010 Olympic winter games reveals viral transmission routes / J. L. Gardy, M. Naus, A. Amlani, W. Chung, H. Kim, M. Tan, A. Severini, M. Krajden, D. Puddicombe, V. Sahni, A. S. Hayden, R. Gustafson, B. Henry, P. Tang // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 212, № 10. – P. 1574–1578. doi: 10.1093/infdis/jiv271.
5. Langmead, B. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2 / B. Langmead, S. L. Salzberg // *Nature Methods*. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 357–359.
6. Naccache, S. N. Diagnosis of neuroinvasive astrovirus infection in an immunocompromised adult with encephalitis by unbiased next-generation sequencing / S. N. Naccache, K. S. Peggs, F. M. Mattes, R. Phadke, J. A. Garson, P. Grant, E. Samayoa, S. Federman, S. Miller, M. P. Lunn, V. Gant, C. Y. Chiu // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60, № 6. – P. 919–923.
7. Okonechnikov, K. Unipro UGENE : a unified bioinformatics toolkit / K. Okonechnikov, O. Golosova, M. Fursov, the UGENE team // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1166–1167. doi : 10.1093/bioinformatics/bts091.
8. Penedos, A. R. Assessment of the utility of whole genome sequencing of measles virus in the characterisation of outbreaks / A. R. Penedos, R. Myers, B. Hadeef, F. Aladin, K. E. Brown // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – Article e0143081. doi : 10.1371/journal.pone.0143081.
9. Tosar, J. P. Ribonucleic artefacts : are some extracellular RNA discoveries driven by cell culture medium components? / J. P. Tosar, A. Cayota, E. Eitan, M. K. Halushka, K. W. Witwer // *Journal of extracellular vesicles*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – Article 1272832. doi :10.1080/20013078.2016.1272832.
10. Tsui, N. B. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma / N. B. Tsui, E. K. Ng, Y. M. Lo // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 10. – P. 1647–1653.
11. Wei, Z. Fetal bovine serum RNA interferes with the cell culture derived extracellular RNA / Z. Wei, A. O. Batagov, D. R. Carter, A. M. Krichevsky // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – Article 31175. doi : 10.1038/srep31175.

References

1. Rebrikov D. V., Korostin D. O., Shubina E. S., Il'inskiy V. V. NGS: vysokoproizvoditel'noe sekvenirovanie [NGS: high throughput sequencing]. Ed. D. V. Rebrikov, Moscow, Publishing house BINOM. Laboratoriya znaniy, 2014, 232 p.
2. Andrews S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Available at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc> (accessed 10 September 2018).
3. Bolger A. M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, 2014, Article btu170. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
4. Gardy J. L., Naus M., Amlani A., Chung W., Kim H., Tan M., Severini A., Krajden M., Puddicombe D., Sahni V., Hayden A. S., Gustafson R., Henry B., Tang P. Whole-genome sequencing of measles virus genotypes H1 and D8 during outbreaks of infection following the 2010 Olympic winter games reveals viral transmission routes. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015, vol. 212, no. 10, pp. 1574–1578. doi: 10.1093/infdis/jiv271.
5. Langmead B., Salzberg S. L. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nature Methods*, 2012, vol. 9, no. 4, pp. 357–359.
6. Naccache S. N., Peggs K. S., Mattes F. M., Phadke R., Garson J. A., Grant P., Samayoa E., Federman S., Miller S., Lunn M. P., Gant V., Chiu C. Y. Diagnosis of neuroinvasive astrovirus infection in an immunocompromised adult with encephalitis by unbiased next-generation sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, vol. 60, no. 6, pp. 919–923.
7. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 8, pp. 1166–1167. doi:10.1093/bioinformatics/bts091.
8. Penedos A. R., Myers R., Hadeef B., Aladin F., Brown K. E. Assessment of the utility of whole genome sequencing of measles virus in the characterisation of outbreaks. *PloS one*, 2015, vol. 10, no. 11, e0143081. doi: 10.1371/journal.pone.0143081.
9. Tosar J. P., Cayota A., Eitan E., Halushka M. K., Witwer K. W. Ribonucleic artefacts: are some extracellular RNA discoveries driven by cell culture medium components? *Journal of extracellular vesicles*, 2017, vol. 6, no. 1, 1272832. doi:10.1080/20013078.2016.1272832.
10. Tsui N. B., Ng E. K., Lo Y. M. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clinical Chemistry*, 2002, vol. 48, no. 10, pp. 1647–1653.
11. Wei Z., Batagov A. O., Carter D. R., Krichevsky A. M. Fetal bovine serum RNA interferes with the cell culture derived extracellular RNA. *Scientific reports*, 2016, vol. 6, 31175. doi: 10.1038/srep31175.

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.17021/2018.13.4.108.115

© А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков,

М.А. Самотруева, А.А. Озеров, 2018

ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММУННОГО СТРЕССА

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.

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; тел.: 8 (8442) 978180; e-mail: fibfuv@mail.ru.

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

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, учебная база: ул. Ким, д. 20, тел. : (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

Представлены данные экспериментальных исследований по оценке иммунотропного влияния карбонильных производных хиназолина VMA–13–03 и VMA–13–04 в условиях острого иммунного стресса на массу и клеточность иммунокомпетентных органов и показатели реакций гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации. Выявлено, что изучаемые субстанции оказывают иммунокорректирующее действие на клеточное и гуморальное звенья иммуногенеза, которое проявляется в нормализации массы и клеточности тимуса, а также в восстановлении показателей иммунных реакций.

Ключевые слова: хиназолин, иммунотропность, иммунокоррекция, острый иммунный стресс.

ASSESSMENT OF IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF CARBONYL DERIVATIVES OF QUINAZOLINE UNDER ACUTE IMMUNE STRESS

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

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

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

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

The paper presents experimental studies on the assessment of immunotropic effects of carbonyl derivatives of quinazoline VMA–13–03 and VMA–13–04 under acute immune stress on the weight and cellularity of immunocompetent organs and indicators of delayed-type hypersensitivity reactions and direct hemagglutination. It was found that the substances under study have an immunocorrecting effect on the cellular and humoral links of immunogenesis, manifested in the normalization of the weight and cellularity of the thymus, as well as in the restoration of immune responses.

Key words: quinazoline, immunotropic activity, immunocorrection, acute immune stress.

Введение. В настоящее время отмечается рост общей заболеваемости, что связано с воздействием на организм человека разнообразных неблагоприятных факторов, приводящих к патологическим изменениям в различных системах, в том числе и иммунной, что, в свою очередь, способствует возникновению или усугублению течения уже имеющихся заболеваний различной этиологии [2, 4, 7, 8, 16]. Все иммунопатологические изменения требуют коррекции с применением различных иммунотропных препаратов, актуальность создания которых является насущной задачей развития медико-фармацевтических исследований [1, 5, 6, 20, 21].

Сегодня особый интерес представляют производные пиримидиновых нуклеотидов из группы карбонильных хиназолинов [3, 13, 14]. Исследованиями последних лет подтверждено, что производные хиназолина способны оказывать выраженное и многостороннее биологическое воздействие на организм человека [9]. Хиназолиновые соединения проявляют психотропную, противоопухолевую, противовирусную, антимикробную, метаболическую, регенераторную и многие другие виды активности [12, 24]. Наряду с широкой фармакологической активностью, хиназолины характеризуются безопасностью и низкой токсичностью [19, 22]. Несмотря на достаточно изученный спектр фармакологической активности данных соединений, полной и достоверной информации об их иммунотропной активности не представлено [18, 23, 24]. В связи с этим детальное изучение иммунотропных свойств производных хиназолина является актуальной задачей.

Примечателен тот факт, что иммунная дисфункция все чаще проявляется в виде гиперреактивности иммунной системы, приводящей к развитию аутоиммунных заболеваний [10, 11]. Поэтому при разработке, изучении и внедрении в медицинскую практику новых иммунотропных средств принимается во внимание исходное состояние иммунной системы, без учета которого невозможно в полной мере оценить эффективность и безопасность иммуномодуляторов [15, 17]. Одной из экспериментальных моделей, используемых в изучении иммунотропных средств, является модель гипериммунизации, позволяющая изучить влияние новых потенциальных фармакологических веществ в условиях активации специфического и неспецифического звеньев иммуногенеза.

Цель: изучить иммунотропное влияние новых карбонильных производных хиназолина в условиях острого липополисахаридного иммунного стресса на массу и клеточность иммунокомпетентных органов, а также показатели иммунных реакций.

Материалы и методы исследования. Изучение иммунотропного влияния карбонильных производных хиназолина в условиях липополисахаридного иммунного стресса проводили на линейных мышах (СВА) трехмесячного возраста обоего пола. По содержанию и питанию все опытные животные были синхронизированы и адаптированы к воздействию человеческого фактора. Работу с лабораторными животными проводили в соответствии с правилами, предъявляемыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, при их использовании в экспериментальных исследованиях (1997), а также с приказом Минздрава РФ №199н от 01.04.0216 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Во время эксперимента линейные мыши были разделены на несколько групп: контрольной группе 1 (интактный контроль) вводили внутривентриально эквивалент воды для инъекций; контрольная группа 2 (иммунострессированный контроль) получала внутривентриально однократно липополисахарид (ЛПС) в дозе 100 мкг/кг; опытным группам, начиная за день до введения ЛПС, в течение 3 дней вводили внутривентриально исследуемые субстанции VMA-13-03 в дозе 31 мг/кг и VMA-13-04 в дозе 34 мг/кг.

После выведения животных из эксперимента методом быстрой декапитации извлекали тимус и селезенку. Подсчет клеток иммунокомпетентных органов проводили после приготовления их клеточных суспензий в «Питательной среде 199» из расчета 10 мг/мл для тимуса и 50 мг/мл – для селезенки. Полученные суспензии фильтровали и центрифугировали 2 раза при 1 500 об/мин в течение 10 мин с целью освобождения от жировой ткани. Затем в этой же питательной среде суспензии клеток ресуспендировали до исходной концентрации и смешивали в соотношении 1 : 1 с 3 % уксусной кислотой, окрашенной метиленовой синью, после чего производили подсчет ядродержащих клеток.

Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) ставили после иммунизации мышей подкожным введением эритроцитов барана (ЭБ) в дозе 1×10^7 в 0,1 мл физиологического раствора. Через 5 дней под апоневротическую пластинку задней лапки вводили разрешающую дозу ЭБ 1×10^7 в объеме 20 мкл («опытная» лапка), а в «контрольную» лапку вводили эквивалент физиологического раствора. Интенсивность местной реакции оценивали через 24 ч подсчетом индекса РГЗТ по формуле $(M_0 - M_k) / M_k \times 100 \%$, где M_0 – масса «опытной» лапки, M_k – масса «контрольной» лапки.

Реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) ставили после иммунизации мышей ЭБ в дозе

5×10^6 в 100 мкл физиологического раствора. На 7 сутки получали сыворотку и проводили реакцию в 96-луночных планшетах. Сыворотку разводили в 50 мкл разводящей жидкости и вносили 1 % взвеси ЭБ в лунки по 25 мкл. Через 1 час инкубации при $t = 37^\circ \text{C}$ проводили предварительный учет реакции. Затем планшеты выдерживали 18 ч при температуре $+ 4^\circ \text{C}$ и учитывали окончательные результаты реакции. Титр антител, при котором наблюдается агглютинация ЭБ, выражали в среднегеометрических показателях.

Все полученные результаты проходили статистическую обработку с применением t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались эффекты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиनाзолина в условиях острого иммунного стресса на массу селезенки представлены на рисунке 1.

Введение ЛПС вызвало изменения в виде повышения массы селезенки и тимуса в 1,4 раза, увеличения количества спленоцитов в 1,4 раза ($p_1 < 0,05$) и тимоцитов – в 2 раза ($p_1 < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Введение ЛПС привело к достоверно значимому повышению по сравнению с контролем I индекса РГЗТ в 2 раза ($p_1 < 0,05$) и титра антител в РПГА – в 1,4 раза ($p_1 < 0,05$).

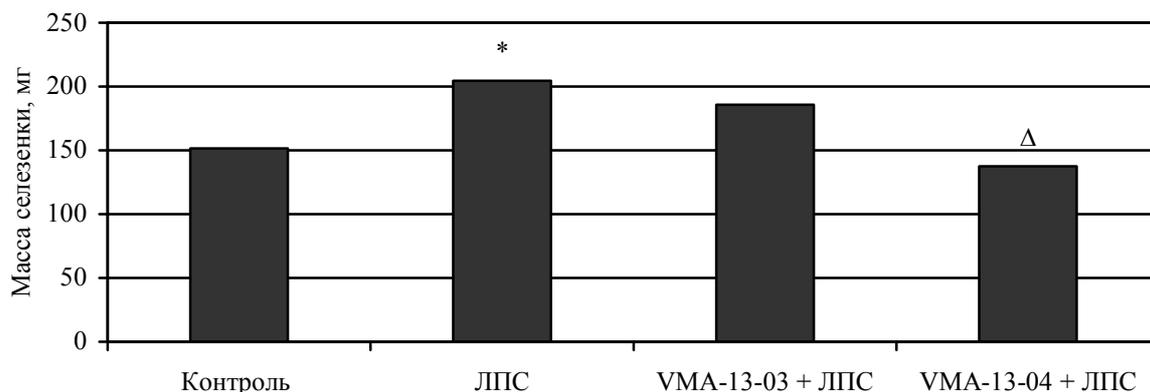


Рис. 1. Воздействие производных хиназолина на массу селезенки в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

Введение карбонильного производного хиназолина VMA–13–03 вызвало снижение массы селезенки на 10 % ($p_2 < 0,05$) по отношению к иммунострессированной контрольной группе, тогда как значения данного показателя не достигли уровня интактного контроля. Вещество под лабораторным шифром VMA–13–04 способствовало снижению массы селезенки на 33 % ($p_2 < 0,05$) по отношению к группе животных с индуцированным иммунным стрессом, в то время как по отношению к контролю I данный показатель оказался ниже на 11 %.

Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиназолина в условиях острого иммунного стресса на количество клеток селезенки представлены на рисунке 2.

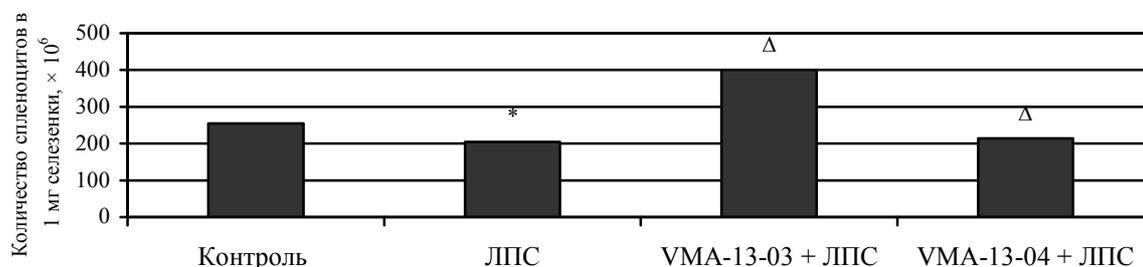


Рис. 2. Воздействие производных хиназолина на количество спленоцитов в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

Под воздействием VMA-13-03 количество ядросодержащих клеток селезенки по сравнению с контролем II снижалось на 24 % ($p_2 < 0,05$), при этом изменение данного показателя не достигло уровня контроля I. В свою очередь, введение субстанции VMA-13-04 снижало количество ядросодержащих клеток по сравнению с иммунострессированной группой практически в 2 раза ($p_2 < 0,05$). Под воздействием VMA-13-04 наблюдалось снижение количества спленоцитов на 16 % и по отношению к показателям контрольной группы с «фоновыми» значениями.

Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиназолина в условиях острого иммунного стресса на массу тимуса представлены на рисунке 3.

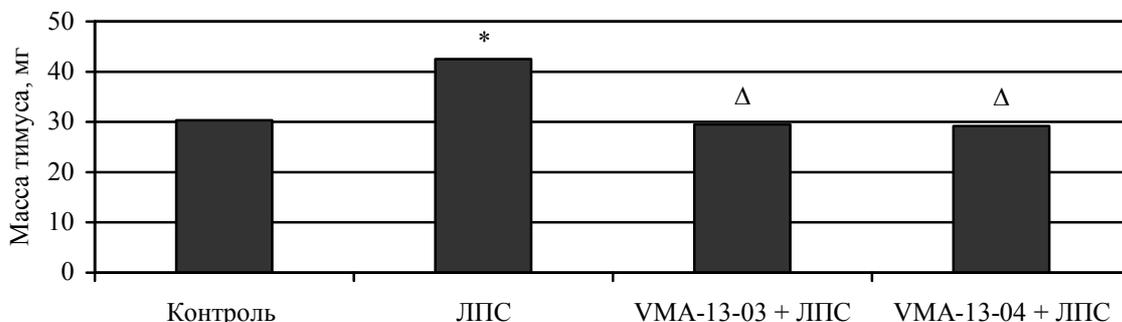


Рис. 3. Воздействие производных хиназолина на массу тимуса в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

Под воздействием нового производного хиназолина под лабораторным шифром VMA-13-03 в условиях острого иммунного стресса отмечалось снижение массы тимуса на 30 % ($p_2 < 0,05$) по отношению к иммунострессированному контролю. Вещество VMA-13-03 вызвало выравнивание показателя массы тимуса с показателями контроля I. Субстанция VMA-13-04 способствовала выраженному снижению данного показателя относительно группы животных с острым иммунным стрессом на 31 % ($p_2 < 0,05$), тогда как в сравнении с контролем I наблюдались практически сопоставимые значения массы тимуса.

Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиназолина в условиях острого иммунного стресса на количество клеток тимуса представлены на рисунке 4.

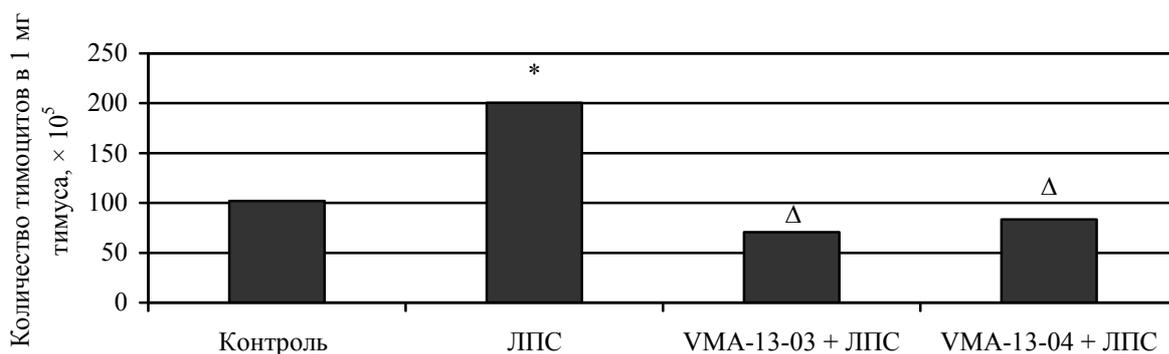


Рис. 4. Воздействие производных хиназолина на количество тимоцитов в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

Применение субстанции VMA-13-03 способствовало снижению количества ядросодержащих клеток тимуса в 2,8 раза ($p_2 < 0,05$) по отношению к группе животных с липополисахаридным иммунным стрессом, но данный показатель не достиг значения контрольной группы. Хиназолиновое

производное под лабораторным шифром VMA-13-04 вызвало статистически значимое снижение количества клеток тимуса в 2,4 раза ($p_2 < 0,05$) относительно группы животных с иммунным стрессом, а по отношению к контролю I наблюдались показатели ниже пороговых значений.

Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиनाзолина в условиях острого иммунного стресса на индекс РГЗТ представлены на рисунке 5.

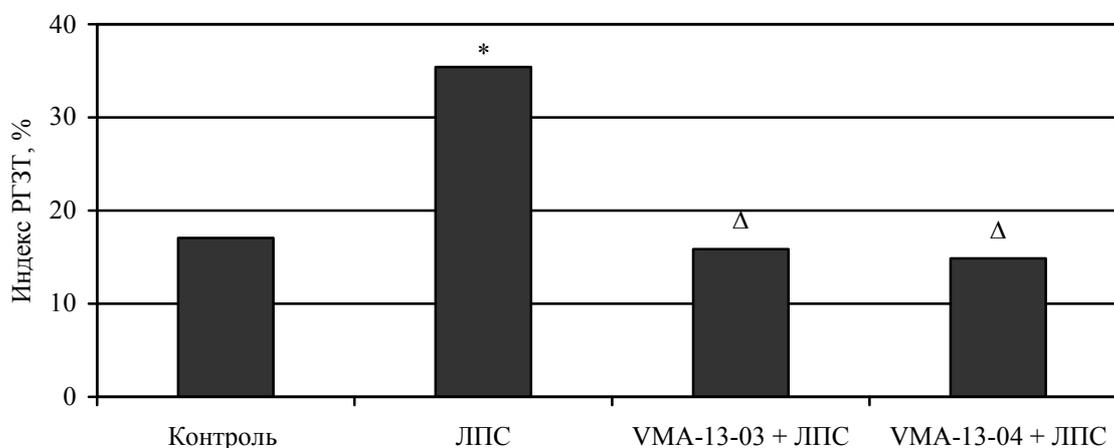


Рис. 5. Воздействие производных хиназолина на индекс РГЗТ в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

На фоне введения карбонильного производного VMA-13-03 в условиях острого иммунного стресса наблюдалось снижение индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа в 2,2 раза ($p_2 < 0,05$) относительно иммунострессированной группы. Полученное значение исследуемого показателя оказалось ниже на 7 % по отношению к «фоновым» значениям контроля I. Субстанция VMA-13-04 способствовала выраженному достоверному снижению индекса реакции в 2,4 раза ($p_2 < 0,05$) относительно контроля II. Введение данной субстанции привело к снижению исследуемого показателя ниже «фоновых» значений контроля I.

Результаты изучения влияния новых карбонильных производных хиназолина в условиях острого иммунного стресса на титр антител в РПГА представлены на рисунке 6.

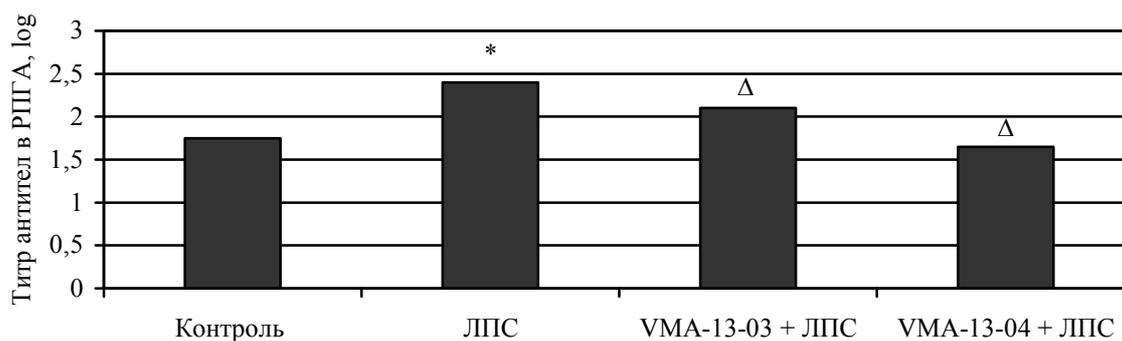


Рис. 6. Воздействие производных хиназолина на титр антител в РПГА в условиях острого иммунного стресса

*Примечание: * – статистическая достоверность относительно контрольной группы; Δ – статистическая достоверность относительно группы животных, получавших ЛПС*

Также претерпел изменения титр антиэритроцитарных антител. Под воздействием нового производного хиназолина VMA-13-03 было отмечено его снижение на 13 % ($p_2 < 0,05$) относительно иммунострессированного контроля, при этом полученные значения не достигли значений контрольной группы I. В свою очередь, вещество VMA-13-04 способствовало снижению титра антител

на 31 % ($p_2 < 0,05$) относительно иммунострессированной группы животных. По сравнению с контролем I было также выявлено уменьшение титра гемагглютининов ниже пороговых значений, но данные изменения не характеризовались статистической значимостью.

Выводы. Изучение иммуотропных свойств новых карбонильных производных хиनाзолина под лабораторными шифрами VMA–13–03 и VMA–13–04 в условиях острого липополисахаридного иммунного стресса показало наличие выраженного иммунокорректирующего действия как на клеточное, так и на гуморальное звенья иммунитета, проявляющегося в восстановлении органомерических показателей иммунокомпетентных органов, а также показателей основных иммунных реакций.

Список литературы

1. Башкина, О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук / О. А. Башкина. – М., 2006. – 245 с.
2. Булгакова, О. С. Иммуитет и различные стадии стрессорного воздействия / О. С. Булгакова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
3. Вельчинская, Е. В. Новые преформированные пиримидины : их синтез и биологическая активность / Е. В. Вельчинская // Молодой ученый. – 2014. – № 1–2 (04). – С. 7–9.
4. Галиакберова, А. Р. Взаимосвязь иммунитета и стресса у подростков / А. Р. Галиакберова, С. М. Измайлова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. – № S4. – С. 123–127.
5. Гришина, Т. И. Иммунная система человека как механизм обеспечения жизнедеятельности / Т. И. Гришина, Г. А. Филатова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 5–6. – С. 96–100.
6. Кудрявцева, Н. Н. Иммунопатология смешанного тревожно-депрессивного расстройства : экспериментальный подход к исследованию иммунодефицитных состояний (обзор) / Н. Н. Кудрявцева, А. В. Шурлыгина, А. Г. Галямина, Д. А. Смагин, И. Л. Коваленко, Н. А. Попова, В. П. Николин, С. И. Ильницкая, Е. В. Мельникова, В. А. Труфакин // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 67, № 6. – С. 671–692.
7. Лесниченко, Д. А. Влияние хронического стресса на секреторный иммунитет / Д. А. Лесниченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 4. – С. 82–85.
8. Логунов, О. В. Система комплемента при осложненном течении атопического дерматита у детей / О. В. Логунов, О. А. Башкина, Л. В. Козлов, Н. И. Стемпковская // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 18–22.
9. Макляков, Ю. С. Новые пиримидины – стимуляторы регенерации / Ю. С. Макляков, Е. В. Иванова, С. А. Овчар, А. Л. Батурин // Биомедицина. – 2006. – № 2. – С. 117–121.
10. Маркова, Т. П. Иммуотропные препараты в профилактике и лечении респираторных инфекций / Т. П. Маркова, Л. Г. Ярилина, А. Г. Чувинова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012. – № 3 (30). – С. 7–12.
11. Никитина, В. Б. Роль иммунных механизмов в клинической динамике посттравматических стрессовых расстройств / В. Б. Никитина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3 (54). – С. 14–16.
12. Носова, Э. В. Фторсодержащие хиназолины, их окса- и тиааналоги : синтез и биологическая активность / Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин // Успехи химии. – 2009. – Т. 78, № 5. – С. 421–441.
13. Овчар, С. А. Биохимические аспекты регенераторной активности новых производных пиримидина / С. А. Овчар, Ю. С. Макляков, Ю. А. Калмыкова, Е. В. Иванова // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 100–102.
14. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 12–29.
15. Сепиашвили, Р. И. Иммуотропные препараты : классификация, проблемы и перспективы / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 64–69.
16. Сергалиева, М. У. Антиоксидантные и иммуотропные свойства экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus willd*) / М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская // Инновации в здоровье нации : мат-лы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 г.). – СПб. : Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2016. – С. 169–171.
17. Сирин, Д. О. Некоторые особенности нейроэндокринной регуляции деятельности иммунной системы / Д. О. Сирин // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 5. – С. 12.
18. Туляшева, М. А. Синтез и изучение биологической активности 2,4-замещенных хиназолинов / М. А. Туляшева, А. К. Каримов, Х. М. Шахидиятов // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2014. – № 2. – С. 136–139.
19. Тюренков, И. Н. Иммуотропные свойства карбонильного производного хиназолина / И. Н. Тюренков, А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, А. А. Озеров // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 81–88.

20. Шубик, В. М. Психологический стресс – иммунитет – здоровье. Сообщение 1. Радиация – стресс – иммунитет – здоровье у ветеранов подразделений особого риска / В. М. Шубик, Н. В. Алишев, Б. А. Драбкин, О. В. Баранова, Т. М. Королева, Е. И. Пучкова // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 38–47.
21. Ясенявская, А. Л. Изучение влияния иммобилизационного стресса и антиоксидантов на гормональную активность щитовидной железы белых крыс на разных этапах онтогенеза / А. Л. Ясенявская // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2010. – № 2–2. – С. 689–693.
22. Nerkar, A. G. In silico design, synthesis and pharmacological screening of novel mono and di-bromoquinazolinone derivatives as NMDA receptor antagonists for anticonvulsant activity / A. G. Nerkar // Int. J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 331–335.
23. Plecheva, D. V. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats / D. V. Plecheva, E. K. Alekhin // Eksp. Klin. Farmakol. – 2004. – Vol. 67, № 5. – P. 63–66.
24. Shah, D. R. Novel quinazolinone-thiazolidinonehybrid : design, synthesis and in vitro antimicrobial and antituberculosis studies / D. R. Shah // Ind. J. Chem. – 2014. – Vol. 53B. – P. 1169–1177.

References

1. Bashkina O. A. Kliniko-immunologicheskii monitoring i tsitokinoterapiya u detey s retsidivirovaniem respiratornykh zabolevaniy. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Clinical and immunological monitoring of cytokine therapy and in children with the recurrence of respiratory diseases. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 245 p.
2. Bulgakova O. S. Immunitet i razlichnye stadii stressornogo vozdeystviya [The immune system and different stages of stress]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2011, no. 4, pp. 31–35.
3. Vel'chinskaya E. V. Novye preformirovannye pirimidiny: ikh sintez i biologicheskaya aktivnost' [New preformed pyrimidines: their synthesis and biological activity]. Molodiy vcheniy [Young Scientist], 2014, no. 1–2 (04), pp. 7–9.
4. Galiakberova A. R., Izmaylova S. M. Vzaimosvyaz' immuniteta i stressa u podrostkov [Relationship of stress and immunity of teenagers]. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Bashkir State Medical University], 2016, no. S4, pp. 123–127.
5. Grishina T. I., Filatova G. A. Immunnaya Sistema cheloveka kak mekhanizm obespecheniya zhiznedeyatel'nosti [Human immune system as a mechanism for vital activity]. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Russian State Medical University], 2013, no. 5–6, no. 96–100.
6. Kudryavtseva N. N., Shurlygina A. V., Galyamina A. G., Smagin D. A., Kovalenko I. L., Popova N. A., Nikolin V. P., Il'nitskaya S. I., Mel'nikova E. V., Trufakin V. A. Immunopatologiya smeshannogo trevozheniya / depressivnogo rasstroystva: eksperimental'nyy podkhod k issledovaniyu immunodefitsitnykh sostoyaniy (obzor) [Immunopathology of mixed anxiety/depression disorder: An experimental approach to the study of immunodeficiency (review)]. Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity], 2017, vol. 67, no. 6, pp. 671–692.
7. Lesnichenko D. A. Vliyanie khronicheskogo stressa na sekretorny immunitet [Influence of chronic stress on secretory immunity]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, Allergology, Infectology], 2017, no. 4, pp. 82–85.
8. Logunov O. V., Bashkina O. A., Kozlov L. V., Stempkovskaya N. I. Sistema komplekta pri oslozhnennom techenii atopicheskogo dermatita u detey [Complement system at complicated atopic dermatitis in children]. Astrakhan'skiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 2, pp. 18–22.
9. Maklyakov Yu. S., Ivanova E. V., Ovchar S. A., Baturin A. L. Novye pirimidiny – stimulyatory regeneratsii [New pyrimidines – stimulators of regeneration]. Biomeditsina [Biomedicine], 2006, no. 2, pp. 117–121.
10. Markova T. P., Yarilina L. G., Chuvirova A.G. Immunotropnye preparaty v profilaktike i lechenii respiratornykh infektsiy [Immunomodulators in the prevention and treatment of respiratory infections]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii [Allergology and Immunology in Pediatrics], 2012, no. 3 (30), pp. 7–12.
11. Nikitina V. B. Rol' immunnykh mekhanizmov v klinicheskoy dinamike posttravmaticheskikh stressovykh rasstroystv [Role of immune mechanisms in clinical course of posttraumatic stress disorders]. Sibirskiy vestnik psikhiiatri i inarkologii [Siberian Journal of Psychiatry and Narcology], 2009, no. 3 (54), pp. 14–16.
12. Nosova E. V., Lipunova G. N., Charushin V. N. Ftorsoderzhashchie khinazoliny, i khoksa- i tiaanalogi: sintez i biologicheskaya aktivnost' [Fluorine-containing quinazolines and their oxa and thia analogues: Synthesis and biological activities]. Uspekhi khimii [Russian Chemical Reviews], 2009, vol. 78, no. 5, pp. 421–441.
13. Ovchar S. A., Maklyakov Yu. S., Kalmykova Yu. A., Ivanova E. V. Biokhimicheskie aspekty regeneratsionnoy aktivnosti novykh proizvodnykh pirimidina [Biochemical aspects of new derivatives of pyrimidines regeneration activity in experiment on rats]. Biomeditsina [Biomedicine], 2006, no. 4, pp. 100–102.
14. Samotrueva M. A., Tsbizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. Astrakhan'skiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.

15. Sepiashvili R. I. Immunotropnye preparaty: klassifikatsiya, problemy i perspektivy [Immunotropic drugs: classification, problems and prospects]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2015, vol. 16, no. 1, pp. 64–69.
16. Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L. Antioksidantnye i immunotropnye svoystva ekstrakta travy Astragala lisyego (*Astragalus vulpinus* willd) [Antioxidant and immunotropic properties of herb extract of *Astragalus vulpinus* willd]. *Materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Innovatsii v zdorov'e natsii"* [Materials of the 4th All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation "Innovations in National Health", November 09–10, 2016]. Saint-Petersburg, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy, pp. 169–171.
17. Sirin D. O. Nekotorye osobennosti neyroendokrinnoy regulyatsii deyatel'nosti immunnoy sistemy [Some features of neuroendocrine regulation of immune system activity]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik* [International Student Scientific Journal], 2017, no. 5, pp. 12.
18. Tulyasheva M. A., Karimov A. K., Shakhidoyatov Kh. M. Sintez i izucheniye biologicheskoy aktivnosti 2,4-zameshchennykh khinazolinov [Synthesis and study of biological activity of 2,4-substituted quinazolines]. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva* [Bulletin of the Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev], 2014, no. 2, pp. 136–139.
19. Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropnye svoystva karbonil'nogo proizvodnogo khinazolina [Immunotropic properties of carbonylquinazoline derivative]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 81–88.
20. Shubik V. M., Alishev N. V., Drabkin B. A., Baranova O. V., Koroleva T. M., Puchkova E. I. Psikhologicheskii stress – immunitet – zdorov'e. Soobshchenie 1. Radiatsiya – stress – immunitet – zdorov'e u veteranov podrazdeleniy osobogo riska [Psychological stress - immunity - health. Communication 1. Radiation - stress - immunity - health for veterans of special risk units]. *Radiatsionnaya gigiena* [Radiation Hygiene], 2012, vol. 5, no. 3, pp. 38–47.
21. Yasenyavskaya A. L. Izucheniye vliyaniya immobilizatsionnogo stressa i antioksidantov na gormonal'nyuyu aktivnost' shchitovidnoy zhelezy belykh kryss na raznykh etapakh ontogeneza [The effect of immobilization stress and antioxidants on the thyroid gland hormonal activity of white rats at different stages of ontogenesis]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* [Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod], 2010, no. 2–2, pp. 689–693.
22. Nerkar A. G. In silico design, synthesis and pharmacological screening of novel mono and dibromoquinazolinone derivatives as NMDA receptor antagonists for anticonvulsant activity. *Int. J. Pharm. Sci.*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 331–335.
23. Plecheva, D. V. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 2004, vol. 67, no. 5, pp. 63–66.
24. Shah D. R. Novel quinazolinone-thiazolidinone hybrid : design, synthesis and in vitro antimicrobial and antituberculosis studies. *Ind. J. Chem.*, 2014, vol. 53B, pp. 1169–1177.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 615.1.03

DOI 10.17021/2018.13.4.115.123

© Ю.В. Шур, В.Ю. Шур, И.В. Пустохайлов, 2018

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО В АСПЕКТЕ «ДОЗА-ЭФФЕКТ»

Шур Юлия Владимировна, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-480-94-87, e-mail: flora-888@mail.ru.

Шур Владимир Юдаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-185-04-95, e-mail: shur1957@mail.ru.

Пустохайлов Иван Викторович, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел: 8-960-859-76-22, e-mail: race_40@mail.ru.

Изучены иммуностропные эффекты водно-этанольных экстрактов Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus*) в возрастающих концентрациях на показатели иммунного ответа и периферической крови белых мышей линии Balb/c в условиях циклофосамид-индуцированной иммунодепрессии.

Установлено, что экстракт Астрагала лисьего оказывает выраженное влияние на показатели лейкоцитарной

формулы животных в условиях иммунодепрессии, вызванной введением циклофосфида. Особую активность водно-этанольный экстракт проявляет в отношении нейтрофильного ростка белой крови, вызывая в различных концентрациях увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов.

Изучение специфических реакций иммунного ответа у экспериментальных животных (индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа и реакции пассивной гемагглютинации) показало, что 1 % водно-этанольный экстракт Астралага лисьего способен ослаблять супрессивное действие циклофосфида, нормализуя клеточно-опосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, оказывая при этом незначительное влияние в отношении гуморального звена иммунитета, которое проявляется в увеличении титра антител.

Ключевые слова: *Астрагал лисий, водно-этанольный экстракт, циклофосфамид, иммунитет, иммунная депрессия, белые мыши, периферическая кровь, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция пассивной гемагглютинации, иммуностропное действие.*

STUDYING IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF EXTRACTS OF ASTRAGALUS VULPINUS IN THE ASPECT OF «DOSE-EFFECT»

Shur Yuliya V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-480-94-87, e-mail: flora-888@mail.ru.

Shur Vladimir Yu., Cand. Sci (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-185-04-95, e-mail: shur1957@mail.ru.

Pustokhailov Ivan V., student, Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-960-859-76-22, e-mail: race_40@mail.ru.

We have studied the immunotropic effects of water-ethanol extracts of *Astragalus vulpinus* in increasing concentrations on the immune response and peripheral blood of Balb/c white mice under conditions of cyclophosphamide-induced immunosuppression.

It has been found that the extract of *Astragalus vulpinus* has a pronounced effect on the leukocyte index of animals under conditions of immunodepression caused by the administration of cyclophosphamide. Water-ethanol extract shows particular activity in relation to the neutrophilic white blood sprout, causing an increase in the number of stab neutrophils in various concentrations.

The study of specific immune response reactions in experimental animals, such as delayed type hypersensitivity reaction and treponema pallidum hemagglutination assay indices, showed that 1 % *Astragalus* water-ethanol extract can weaken the suppressive effect of cyclophosphamide, normalizing the cell-mediated immune delayed type hypersensitivity reaction, while having a slight effect on the humoral immunity, manifested by an increase in antibody titer.

Key words: *Astragalus vulpinus, water-ethanol extract, cyclophosphamide, immunity, immune depression, white mice, peripheral blood, delayed type hypersensitivity reaction, passive hemagglutination reaction, immunotropic action.*

Введение. Сегодня одной из самых востребованных в современной фармакологии является группа иммуностропных препаратов, что обусловлено их способностью оптимизировать иммунный ответ в процессе комплексного лечения инфекционных и воспалительных заболеваний [2, 5, 8]. Широкий диапазон применения иммуностропных средств связан с ростом количества патологических процессов, в генезе которых иммунный дисбаланс играет важнейшую роль. В последние годы установлено, что к группе иммуноопосредованных заболеваний относят не только инфекционно-воспалительные и аутоиммунные процессы, но и весь спектр дисрегуляторной патологии, обусловленной нарушением иммунной регуляции многих физиологических реакций в организме [9, 15].

Наряду с часто используемыми в медицинской практике иммуностропными средствами синтетического происхождения, хорошо зарекомендовали себя препараты, полученные из лекарственных растений [7]. Преимущество иммуностропных лекарственных средств растительного происхождения определяется тем фактом, что они, являясь по своей природе естественными биогенными соединениями, в результате эволюционно сложившихся механизмов метаболизма живого организма малотоксичны и достаточно эффективны [1].

Имуностропные свойства биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в растениях, часто сочетаются с их противомикробной и противовоспалительной активностью. Такая комбинация фармакологических эффектов особенно актуальна при профилактике и лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных резистентными к традиционной противомикробной терапии и персистирующими микроорганизмами [6]. Иммуностропная и антимикробная активность лекарст-

венных растений обусловлена содержанием в них фенольных соединений, полисахаридов и сапонинов, биологическая роль которых в растительном организме заключается в борьбе с огромным числом поражающих его фитопатогенов [13, 14].

Исходя из вышеизложенного, поиск и изучение свойств нового сырья растительного происхождения в качестве источников для получения средств, обладающих иммунокорректирующей активностью, является сегодня, несомненно, актуальным направлением в современной фармакологии и иммунологии. Примером одного из таких растений является крупный род семейства бобовых (*Fabaceae*) Астрагал (*Astragalus*), насчитывающий около 2 500 широко распространенных видов, среди которых в достаточной степени изучены свойства лишь его отдельных представителей [11, 12].

Растения рода Астрагал, содержащие богатый комплекс БАВ, обладают широким спектром фармакологической активности, достаточно подробно изученной у такого представителя рода, как Астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus* Bunge). В настоящее время имеются сведения о выраженных мембраностабилизирующих и антиоксидантных свойствах сухого экстракта корней Астрагала перепончатого. Установлено, что исследуемое фитосредство способствует восстановлению биологических субстратов, обладает хелатирующими свойствами, существенно снижает интенсивность индуцированного перекисного гемолиза эритроцитов, при этом его антирадикальная активность вполне сопоставима с активностью известного антиоксиданта ионола и превосходит таковую у аскорбиновой кислоты [4].

Курсовое введение экстракта Астрагала перепончатого в дозе 50 мг/кг белым крысам на фоне 18-часового иммобилизационного стресса оказывало стресс-протективное действие, уменьшая выраженность катаболических изменений во внутренних органах экспериментальных животных. Стресс-лимитирующее действие экстракта обусловлено его ингибирующим влиянием на процессы свободнорадикального окисления и активацией системы антиоксидантной защиты организма [3]. Полисахариды, содержащиеся в Астрагале перепончатом, повышают антиоксидантный статус и препятствуют развитию оксидативного стресса при окислительном повреждении скелетной мускулатуры у крыс, вызванном хроническим физическим перенапряжением, развивающимся при чрезмерных беговых нагрузках, достоверно снижая в мышцах концентрацию маркеров окисления [18].

Не менее интересные данные получены при изучении свойств экстракта подземной части этого растения. Установлено, что он увеличивает число стволовых клеток в костном мозге и лимфоидных тканях, стимулирует их трансформацию в активные иммунциты, индуцирует продукцию иммуноглобулинов и фагоцитарную активность клеток ретикуло-эндотелиальной системы [22]. Внутривенное введение полисахаридной фракции из корня Астрагала перепончатого полностью устраняет экспериментальную иммуносупрессию, вызванную циклофосфамидом [20].

Биологические свойства Астрагала перепончатого не ограничиваются только его антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Так, экспериментально доказано, что сапонины корней Астрагала перепончатого обладают противоопухолевыми свойствами, подавляя рост клеток рака толстой кишки человека HT-29 и аденокарциномы желудка *in vitro* посредством стимуляции апоптоза через активацию каспазного механизма [16, 17]. Сумма полисахаридов Астрагала перепончатого в высокой дозе значительно уменьшает жизнеспособность клеток рака печени HepG2 [23]. Полисахариды, содержащиеся в Астрагале перепончатом, ингибируют рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы мышей за счет повышения уровня интерлейкинов-2, -6, фактора некроза опухоли-альфа, увеличения экспрессии белка Вах и «блокады» экспрессии белка Bcl-2, что способствует апоптозу опухолевых клеток [19].

Экстракт Астрагала перепончатого также является перспективным средством профилактики и лечения острого вирусного миокардита, вызванного вирусом Коксаки группы В: он способен подавлять репликацию Коксаки-вируса В-2 в культуре клеток сердца крыс на раннем этапе инфицирования [21].

Значительный спектр фармакологической активности БАВ Астрагала перепончатого привлек внимание исследователей и к другим представителям рода Астрагал, в частности, Астрагалу шерстистоцветковому (*Astragalus dasyanthus* Pall.), Астрагалу солодколистному (*Astragalus glycyphyllos* L.), а также к произрастающему на территории Астраханской области Астрагалу лисьему (*Astragalus vulpinus* Willd.).

Цель: изучить влияние водно-этанольных экстрактов Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) на некоторые показатели иммунного ответа и периферической крови белых мышей линии Balb/c в условиях иммунной патологии, вызванной внутрибрюшинным введением циклофосфамида.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 54 белые мыши линии Balb/c 3-месячного возраста, содержащиеся в стандартных условиях вивария при естественном освещении с соблюдением этических норм и правил лабораторной практики, в соответствии с Приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Для установления иммуотропного влияния из сырья Астрагала лисьего были приготовлены водно-этанольные экстракты в возрастающих концентрациях (1, 3, 5, 10 %).

Все животные были разделены на 6 групп (n = 9):

- 1 группу составили контрольные особи, которым в течение 14 дней через зонд вводили физиологический раствор, при этом на 8, 9 и 10 дни эксперимента животным внутрибрюшинно вводили воду для инъекций в количестве, эквивалентном раствору циклофосфида (ЦФА);

- 2 группа – животные, которым в течение 14 дней через зонд вводили физиологический раствор, при этом на 8, 9 и 10 дни эксперимента животным внутрибрюшинно вводили раствор ЦФА в дозе 125 мг/кг в сутки;

- 3 группа – особи, получавшие внутрижелудочно на протяжении 14 дней 1 % жидкий экстракт Астрагала лисьего и внутрибрюшинно в те же сроки, что и животные 2 группы, раствор ЦФА в той же дозе;

- 4 группа – животные, получавшие внутрижелудочно на протяжении 14 дней 3 % жидкий экстракт Астрагала лисьего и внутрибрюшинно на 8–10 сутки раствор ЦФА в аналогичной дозе;

- 5 группа – мыши, получавшие внутрижелудочно в течение 14 дней 5 % жидкий экстракт Астрагала лисьего и внутрибрюшинно на 8–10 сутки раствор ЦФА в той же дозе, что и животные предыдущих групп;

- 6 группа – особи, получавшие внутрижелудочно в течение 14 дней 10 % жидкий экстракт Астрагала лисьего и внутрибрюшинно в вышеуказанные дни раствор ЦФА в стандартной дозе 125 мг/кг в сутки.

Для изучения функциональной активности иммунной системы животных применяли следующие стандартные иммунофармакологические методы: реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакция пассивной гемагглютинации (РПА) с определением титра антител, анализ показателей лейкоцитарной формулы [10].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. («Analyst-Soft Inc.», США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Общее количество лейкоцитов в контрольной группе составило $9,03 \pm 0,90 \times 10^9/\text{л}$, тогда как во 2 группе животных на фоне иммунной патологии, вызванной введением ЦФА, наблюдалась выраженная лейкопения, общее количество лейкоцитов снизилось на 62,5 % и составило $3,39 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). У животных, получавших 1 % раствор Астрагала лисьего на фоне иммуносупрессии, общее количество лейкоцитов было ниже контрольных значений на 59 % и на 9 % больше, чем во 2 группе и составило $3,72 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$, что оказалось значительно ниже контрольных показателей ($p_1 < 0,001$ и $p_2 > 0,05$, соответственно). В группе животных, получавших 3 % экстракт Астрагала лисьего и подвергавшихся иммуносупрессии ЦФА, количество лейкоцитов зафиксировано на 12 % выше, чем в группе с иммунодепрессией $3,80 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,001$ и $p_2 > 0,05$, соответственно). В опытной группе особей, получавших 5 % экстракт растения и также получавших ЦФА, наблюдалось значимое повышение общего количества лейкоцитов на 29 % по сравнению с показателями животных 2 контрольной группы ($p_1 < 0,001$ и $p_2 > 0,05$, соответственно). В группе животных, получавших 10 % экстракт и ЦФА, общее количество лейкоцитов было равным $3,87 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л}$, что оказалось на 57 % ниже контрольных значений и выше на 14 %, чем у мышей 2 группы, получавших ЦФА ($p_1 < 0,001$ и $p_2 > 0,05$).

При подсчете лейкоцитарной формулы были получены следующие результаты: в контрольной группе количество палочкоядерных нейтрофилов было равным $2,22 \pm 0,48$ %, сегментоядерных нейтрофилов оказалось $22,55 \pm 1,21$ %, лимфоциты были равны $68,44 \pm 1,73$ %, количество моноцитов составило $3,77 \pm 0,47$ %.

Во 2 контрольной группе животных, подвергавшихся иммуносупрессии ЦФА, были отмечены следующие результаты: количество сегментоядерных нейтрофилов увеличилось на 25 % ($p_1 > 0,05$), при этом отмечался значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево – количество палочкоядерных

нейтрофилов почти в 8 раз превысило «нормальные» значения и составило $16,0 \pm 0,80$ % ($p_1 > 0,05$). Количество лимфоцитов было ниже на 31 % и соответствовало $47,0 \pm 0,94$ % ($p_1 > 0,05$). Количество моноцитов снизилось на 38 % по сравнению с 1 контрольной группой ($p_1 < 0,05$).

Анализ показателей лейкоцитарной формулы в группе особей, получавших 1 % экстракт Астрагала лисьего, выявил следующие значения: количество сегментоядерных нейтрофилов оказалось равным $22,22 \pm 1,05$ %, что практически не отличалось от значений в контрольной группе и на 26 % превышало показатель во 2 контрольной группе ($p_1 > 0,05$ и $p_2 < 0,01$, соответственно). При этом также отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением большого количества палочкоядерных нейтрофилов ($12,89 \pm 0,61$ %, при $p_1 > 0,05$), хотя их число оказалось несколько меньше, чем во 2 контрольной группе ($p_2 < 0,01$). Лимфоциты были на 27 % выше, чем в группе животных, подвергнутых индуцированной ЦФА-иммунодепрессии ($p_{1,2} > 0,05$), количество моноцитов у мышей на 21 % превышало их значения по сравнению с 1 контрольной группой и выросло на 95 % по сравнению с животными 2 группы ($p_{1,2} > 0,05$).

В группе мышей, получавших экстракт Астрагала лисьего в концентрации 3 %, количество сегментоядерных нейтрофилов практически не отличалось от контрольных значений и составило $21,0 \pm 3,25$ % ($p_1 > 0,05$ и $p_2 < 0,05$, соответственно), однако изменение количества палочкоядерных нейтрофилов в этой группе имело различную направленность: у 45 % особей оно было низким и составило $3,0 \pm 0,41$ % ($p_{1,2} > 0,05$), у остальных 55 % мышей количество палочкоядерных нейтрофилов оказалось значительно выше и было равным $26,80 \pm 3,84$ % ($p_{1,2} > 0,05$). В этой же группе отмечена индивидуальная чувствительность к действию введенного экстракта в отношении лимфоцитов: у 55 % особей отмечался лимфоцитоз и количество лимфоцитов составило $75,60 \pm 3,93$ % ($p_{1,2} > 0,05$), тогда как у остальных животных была выявлена лимфоцитопения, где количество лимфоцитов оказалось равным $32,50 \pm 1,70$ % ($p_{1,2} < 0,001$). В этой же опытной группе у 5 особей в мазке крови отсутствовали моноциты, у остальных животных этой группы их количество составило $3,0 \pm 1,05$ % ($p_{1,2} > 0,05$).

В группе животных, подвергнутых индуцированной иммунопатологии и получавших внутрижелудочно 5 % экстракт Астрагала лисьего, наблюдался выраженный нейтрофилез, преимущественно за счет большого числа палочкоядерных нейтрофилов. Количество сегментоядерных нейтрофилов у мышей этой группы на 31 % было больше, чем в контрольной группе и на 5 % выше показателя во 2 группе ($p_{1,2} > 0,05$), при этом число палочкоядерных нейтрофилов достигало высоких значений ($34,88 \pm 0,67$ %) ($p_{1,2} < 0,05$). Количество лимфоцитов при этом было на 49 % ниже контрольных значений и ниже на 26 % по сравнению со 2 контрольной группой ($p_{1,2} < 0,001$). Отмечена выраженная моноцитопения: количество моноцитов оказалось на 53 % меньше, чем у животных контрольной группы и на 24 % ниже, чем у особей с иммунодепрессией ($p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,05$, соответственно).

Интересные результаты были получены в опытной группе лабораторных животных, получавших 10 % экстракт Астрагала лисьего. На фоне указанной выше лейкопении у мышей данной группы отмечался резко выраженный нейтрофилез: общее количество нейтрофилов у животных этой группы составило 77,65 %, из них число сегментоядерных нейтрофилов увеличилось на 67 % по сравнению с 1 группой и на 34 % по сравнению со 2 группой ($p_{1,2} < 0,001$), а количество палочкоядерных нейтрофилов было значительно выше ($39,88 \pm 1,74$ %) ($p_{1,2} < 0,001$). У животных данной группы на этом фоне отмечалась выраженная лимфоцитопения: количество лимфоцитов оказалось на 69 % ниже нормы и на 55 % меньше показателя у мышей 2 группы ($p_{1,2} < 0,05$), число моноцитов было на 68 % ниже показателя в контроле и уменьшилось на 48 % по сравнению с данным показателем у мышей с иммунодепрессией ($p_1 < 0,001$ и $p_2 < 0,05$, соответственно).

Таким образом, было установлено, что водно-этанольные экстракты Астрагала лисьего в концентрациях 5 и 10 % усиливают иммуносупрессивное действие циклофосамида.

При изучении воздействия различных концентраций экстракта Астрагала лисьего на показатели периферической крови у иммунодепрессированных животных было установлено, что изучаемое растение оказывает выраженное влияние на параметры лейкоцитарной формулы животных, получавших циклофосамид. Выраженную стимулирующую активность водно-этанольный экстракт растения проявляет в отношении нейтрофильного ростка белой крови, вызывая в основном в различных концентрациях увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов. Единственным исключением является эффект 3 % экстракта Астрагала лисьего, где у 4 из 9 опытных особей он не оказал выраженного стимулирующего эффекта. Помимо этого, 3 % экстракт Астрагала лисьего у 5 особей вызвал развитие выраженного лимфоцитоза, а во всех остальных случаях – лимфоцитопении (табл. 1).

Влияние экстракта Астрагала лисьего на показатели лейкоцитарной формулы животных в условиях циклофосфамид-индуцированной иммунодепрессии

Показатели крови (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 9)					
	Контроль 1 (физ. p-p)	Контроль 2 (ЦФА)	ЦФА + Астрагал 1 %	ЦФА- + Астрагал 3 %	ЦФА + Астрагал 5 %	ЦФА + Астрагал 10 %
Общее количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	9,03±0,90	3,39±0,42*	3,72±0,25****	3,80±0,14****	4,36±0,35****	3,87±0,60****
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,22±0,48	16,0±0,80*	12,89±0,61****	↓3,0±0,41*# ↑26,80±3,84*#	34,88±0,67*#	39,88±1,74****
Сегментоядерные нейтрофилы, %	22,55±1,21	28,11±0,97*	22,22±1,05*#	21,0±3,25*#	29,55±2,10*#	37,77±1,20*#
Лимфоциты, %	68,44±1,73	47,0±0,94*	59,77±1,79*#	↓32,50±1,70**** ↑75,60±3,93****	34,77±3,43*#	21,10±0,85*#
Моноциты, %	3,77±0,47	2,33±0,53*	4,55±0,38*#	3,0±1,05**** в 5 случаях «0»	1,78±0,49*#	1,22±0,27****

Примечание: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p > 0,05$ – относительно контроля 1 (физ. p-p); # – $p_2 < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; #### – $p > 0,05$ – относительно контроля 2 (ЦФА); ↓ – снижение уровня показателей в 4-х случаях, ↑ – повышение уровня показателей в 5 случаях. (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Влияние водно-этанольных экстрактов Астрагала лисьего в различных концентрациях на состояние гуморального иммунитета у лабораторных животных оценивали по титру антител после иммунизации эритроцитами барана (ЭБ). Влияние на клеточное звено иммунного ответа оценивали по РГЗТ согласно стандартной методике [15].

Внутрибрюшинное введение ЦФА в дозе 125 мг/кг сопровождалось снижением индекса клеточно-опосредованной РГЗТ на 30,3 % и тотальным подавлением процесса антителообразования, проявляющегося отсутствием РПГА, что, видимо, связано с активацией Т-супрессорного звена иммунитета. Введение 1 % водно-спиртового экстракта Астрагала лисьего подопытным животным, получавшим его на фоне ЦФА-индуцированной иммунопатологии, вызвало коррекцию индекса РГЗТ до нормальных значений и оказало в отношении гуморального иммунитета незначительный эффект, проявившийся в увеличении титра антител. В остальных группах экспериментальных животных, которым вводили 3, 5 и 10 % раствор экстракта Астрагала лисьего на фоне иммунодепрессии, не наблюдалось нормализации показателя индекса РГЗТ, титр антител отсутствовал (табл. 2).

Таблица 2

Влияние экстрактов Астрагала лисьего на формирование показателей РГЗТ и РПГА в условиях циклофосфамидной иммунодепрессии

Показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 9)					
	Контроль 1 (физ. p-p)	Контроль 2 (ЦФА)	ЦФА + Астрагал 1 %	ЦФА + Астрагал 3 %	ЦФА + Астрагал 5 %	ЦФА + Астрагал 10 %
Индекс РГЗТ, M+m, %	6,22±0,72	4,33±0,33*	6,11 ±0,42*#	3,0±0,75***	2,78±0,32***	2,56±0,58***
Титр антител в РПГА, M+m, log ₂	42,81±8,95	0 *	0,6*#	0	0	0

Примечание: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p_1 < 0,01$; – относительно контроля 1 (физ. p-p.); # – $p_2 < 0,05$; ## – $p_2 < 0,01$; – относительно контроля 2 (ЦФА); (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Закключение. Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют сделать вывод о том, что водно-спиртовой экстракт Астрагала лисьего в зависимости от концентрации вводимой дозы проявляет иммуностропные свойства различной направленности. В концентрации 1 % он оказывает иммунокорректирующее действие на фоне циклофосфамид-индуцированной иммунодепрессии, тогда как в более высоких концентрациях способен подавлять реакции иммунного ответа, усугубляя иммуносупрессивный эффект циклофосфамида, что свидетельствует о необходимости дальнейшего детализированного изучения иммуностропных свойств экстракта Астрагала лисьего.

Список литературы

1. Абатуров, А. Е. Фитотерапия в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний у детей / А. Е. Абатуров // Природная медицина. – 2011. – № 7. – С. 56–59.
2. Азнабаева, Л. Ф. Иммунопатогенез хронических воспалительных заболеваний гортани / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, А. Н. Даянов // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 6. – С. 27–29.

3. Батоцыренова, Э. Т. Антистрессорное действие сухого экстракта астрагала перепончатого / Э. Т. Батоцыренова, Л. Н. Шантанова, А. А. Торопова, О. Д.-Д. Цыренжапова, Э. А. Алексеева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – № S3. – С. 55–59.
4. Батоцыренова, Э. Т. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* / Э. Т. Батоцыренова, А. А. Торопова, Л. М. Танхаева, Л. Н. Шантанова, Э. А. Алексеева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 15–18.
5. Железникова, Г. Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 28–32.
6. Караулов, А. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 11. – С. 100–108.
7. Козлов, И. Г. Иммунопатогенез дерматологических заболеваний / И. Г. Козлов. – М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 80 с.
8. Конович, Е. А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / И. Г. Конович, И. Л. Халиф, М. В. Шапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 69–78.
9. Кубраков, К. М. Состояние иммунитета у нейрохирургических больных с гнойно-воспалительными осложнениями // К. М. Кубраков, А. Н. Косинец, Е. И. Скребло // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 90–95.
10. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : в 2 ч. / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, М. В. Журавлева, В. К. Лепяхин, Н. В. Коробов, В. А. Меркулов, С. Н. Орехов, И. В. Сакаева, Д. Б. Утешев, А. Н. Яворский – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
11. Сергалиева, М. У. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/128-21809>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 28.09.2015.
12. Сергалиева, М. У. Растения рода Астрагал: перспективы применения в фармации / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 17–31.
13. Сычев, И. А. Биологическая активность растительных полисахаридов / И. А. Сычев, О. В. Калинин, Е. А. Лаксаева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – № 4. – С. 143–148.
14. Титов, В. Ю. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости высших растений к патогенам: обзор / В. Ю. Титов // Экологическая безопасность в АПК. Реферативный журнал. – 2001. – № 2. – С. 336–338.
15. Трунова, Л. А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний придатков матки у девушек пубертатного возраста / Л. А. Трунова, О. М. Горбенко, А. П. Шваюк, О. О. Обухова, В. В. Черных, Н. И. Анисимова, А. Н. Трунов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 215–217.
16. Auyeung, K. K. *Astragalus saponins* modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells / K. K. Auyeung, P. K. Woo, P. C. Law, J. K. Ko // *Journal Ethnopharmacol.* – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. 635–641.
17. Auyeung, K. K. *Astragalus saponins* modulate mTOR and ERK signaling to promote apoptosis through the extrinsic pathway in HT-29 colon cancer cells / K. K. Auyeung, N. L. Mok, C. M. Wong, C. H. Cho, J. K. Ko // *Int. Journal Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 341–349.
18. Deng, Z. Effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats / Z. Deng, Q. Hu // *African Journal of Agricultural Research.* – 2011. – Vol. 6, № 17. – P. 4086–4090.
19. Huang, W. H. *Astragalus* polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1 / W. H. Huang, W. R. Liao, R. X. Sun // *International Journal of Molecular Medicine* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 551–557.
20. Jiang, J. Effects of *Astragalus* polysaccharides on immunologic function of erythrocyte in chickens infected with infectious bursa disease virus / J. Jiang, C. Wu, H. Gao, J. Song, H. Li // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 34. – P. 5614–5616.
21. Li, S. G. Effects of *Astragalus* polysaccharide on nephritis induced by cationic bovine serum albumin in rats / S. G. Li, Y. Chen, Y. Q. Zhang // *Zhong Yao Cai.* – 2010. – Vol. 33, № 12. – P. 1913–1916.
22. Wang, T. Enhancement of non-specific immune response in sea cucumber (*Apostichopus japonicas*) by *Astragalus membranaceus* and its polysaccharides / T. Wang, Y. Sun, L. Jin, Y. Xu, L. Wang, T. Ren, K. Wang // *Fish Shellfish Immunol.* – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 757–762.
23. Yejin, W. Inhibition of *Astragalus membranaceus* polysaccharides against liver cancer cell HepG2 / W. Yejin, W. Yanqun // *African Journal Microbiol Res.* – 2010. – Vol. 4, № 20. – P. 2181–2183.

References

1. Abaturov A. E. Fitoterapiya v lechenii i profilaktike ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey [Herbal medicine in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children]. *Medical Nature*, 2011, no. 7, pp. 56–59.
2. Aznabaeva L. F., Arefeva N. A., Dayanov A. N. Immunopatogenez khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy gortani [Immunopathogenesis of chronic inflammatory diseases of the pharynx]. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology], 2012, no. 6, pp. 27–29.
3. Batotsyrenova E. T., Shantanova L. N., Toropova A. A., Tsyrenzhapova O. D.-D., Alekseeva E. A. Antistressornoe deystvie sukhogo ekstrakta astragala pereponchatogo [The stress-protective effect of the astragalus membranaceus dry extract]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. [Bulletin of the Buryat State University], 2012, no. S3, pp. 55–59.
4. Batotsyrenova E. T., Toropova A. A., Tankhaeva L. M., Shantanova L. N., Alekseeva E. A. Membranstabiliziruyushchaya i antioksidantnaya aktivnost' sukhogo ekstrakta Astragalus membranaceus [Membrane stability and antioxidant activities of dry extract of Astragalus Membranaceus]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. [Bulletin of the Buryat State University], 2012, no. 12, pp. 15–18.
5. Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V. Immunopatogenez infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy tsentral'noy nervnoy sistemy [Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system]. *Zhurnal infektologii*. [Journal of Infectology], 2011, vol. 3, no. 2, pp. 28–32.
6. Karaulov A. V., Kalyuzhin O. V. Immunoterapiya infektsionnykh bolezney: problemy i perspektivy [Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects]. *Terapevticheskiy arkhiv*. [Therapeutic Archive], 2013, vol. 85, no. 11, pp. 100–108.
7. Kozlov I. G. Immunopatogenez dermatologicheskikh zabolevaniy [Immunopathogenesis of dermatological diseases]. Moscow, Vash poligraficheskiy partner [Your printing partner], 80 p.
8. Konovich E. A., Khalif I. L., Shapina M. V. Immunopatogenez vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika [Immunopathogenesis of inflammatory intestinal disease]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2013, vol. 23, no. 4, pp. 69–78.
9. Kubrakov K. M., Kosinets A. N., Skreblo E. I. Sostoyanie immuniteta u neyrokhirurgicheskikh bol'nykh s gnoyno-vospalitel'nymi oslozhneniyami [Immunity in neurosurgical patients with purulent-inflammatory complications]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. [Vestnik of Vitebsk State Medical University.], 2008, vol. 7, no. 3, pp. 90–95.
10. Mironov A. N., Bunatyan N. D., Vasil'ev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Yavorskiy A. N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' I [The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part I]. Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
11. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Biologicheskaya aktivnost' ekstraktov rasteniy roda Astragalus [Biological activity of extracts of plants of the genus Astragalus]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 5, Available at: <http://www.science-education.ru/128-21809> (accessed 09 September 2013).
12. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Rasteniya roda Astragal: perspektivy primeneniya v farmatsii [Plants of the genus Astragalus: prospects of application in pharmacy]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 17–31.
13. Sychev I. A., Kalinkina O. V., Laksava E. A. Biologicheskaya aktivnost' rastitel'nykh polisakharidov [Biological activity of the vegetable polysaccharides]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I. P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2009, no. 4, pp. 143–148.
14. Titov V. Yu. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy ustoychivosti vysshikh rasteniy k patogenam: obzor [Molecular genetic mechanisms of resistance of higher plants to pathogens: a review]. *Ekologicheskaya bezopasnost' v APK. Referativnyy zhurnal*. [Environmental Safety in the AIC. Abstract Journal], 2001, no. 2, pp. 336–338.
15. Trunova L. A., Gorbenko O. M., Shvayuk A. P., Obukhova O. O., Chernykh V. V., Anisimova N. I., Trunov A. N. Immunopatogenez vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki u devushek pubertatnogo vozrasta [Immunopathogenesis of inflammatory diseases of the uterus appendages in adolescent girls]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. [Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine], 2010, vol. 8, no. 4, pp. 215–217.
16. Auyeung K. K., Woo P. K., Law P. C., Ko J. K. Astragalus saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells. *Journal Ethnopharmacol.*, 2011, vol. 141, no. 2, pp. 635–641.
17. Auyeung K. K., Mok N. L., Wong C. M., Cho C. H., Ko J. K. Astragalus saponins modulate mTOR and ERK signaling to promote apoptosis through the extrinsic pathway in HT-29 colon cancer cells. *Int. Journal Mol. Med*, 2010, vol. 26, no. 3, pp. 341–349.
18. Deng Z., Hu Q. Effect of Astragalus membranaceus polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats. *African Journal of Agricultural Research*, 2011, vol. 6, no. 17, pp. 4086–4090.
19. Huang W. H., Liao W. R., Sun R. X. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 551–557.

20. Jiang, J., Wu C., Gao J. Song H., Li H. Effects of Astragalus polysaccharides on immunologic function of erythrocyte in chickens infected with infectious bursa disease virus. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 34, pp. 5614–5616.
21. Li, S. G., Chen Y., Zhang Y. Q. Effects of Astragalus polysaccharide on nephritis induced by cationic bovine serum albumin in rats. *Zhong Yao Cai*, 2010, vol. 33, no. 12, pp. 1913–1916.
22. Wang T., Sun Y., Jin L., Xu Y., Wang L., Ren T., Wang K. Enhancement of non-specific immune response in sea cucumber (*Apostichopus japonicas*) by *Astragalus membranaceus* and its polysaccharides. *Fish Shellfish Immunol.*, 2009, vol. 27, no. 6, pp. 757–762.
23. Yejin W., Yanqun W. Inhibition of *Astragalus membranaceus* polysaccharides against liver cancer cell HepG2. *African Journal Microbiol Res.*, 2010, vol. 4, no. 20, pp. 2181–2183.

УДК [616.92/.93:578.833.28]:616.9-036.2

DOI 10.17021/2018.13.4.124.130

© Х.М. Галимзянов, Е.В. Мирекина, Г.К. Курятникова,

А.Л. Полухина, Г.Н. Франк, Н.Р. Бедлинская,

Л.Р. Акмаева, Ю.Н. Бикбаева, Т.В. Никешина, 2018

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

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

Мирекина Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Курятникова Галия Каюмовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Полухина Анна Львовна, врач-невролог, Поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 19, ул. Михаила Аладьина, д. 7, тел.: 8-961-056-59-17, e-mail: polukhina.anna26@gmail.com.

Франк Галина Николаевна, врач-эксперт, военно-медицинская служба Войсковой части 64080, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 19, ул. Михаила Аладьина, д. 7, тел.: 8-917-175-02-10, e-mail: galinafrank@mail.ru.

Бедлинская Надия Руслановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Акмаева Лия Равильевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Бикбаева Юлия Наильевна, студентка VI курса медико-профилактического факультета, 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.

Никешина Татьяна Васильевна, студентка V курса медико-профилактического факультета, 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.

Представлены результаты анализа заболеваемости и комплексное изучение клинических особенностей лихорадки Западного Нила в Астраханской области за период 2010–2018 гг. В условиях потепления климата, при наличии благоприятных условий для обитания птиц-носителей, комаров и иксодовых клещей – переносчиков вируса произошла активизация устойчивых природных очагов лихорадки Западного Нила на всех континентах. Приведенные данные позволили провести детальный клинико-эпидемиологический анализ течения инфекционного процесса при лихорадке Западного Нила в современных условиях.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, комары, менингит, нейротоксикоз, арбовирусы, головной мозг, поражение центральной нервной системы.

MODERN CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF WEST NILE FEVER ON THE TERRITORY OF THE ASTRAKHAN REGION

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

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

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

Polukhina Anna L., neurologist, outpatient department of Military Medical Service of Military Unit 64080, 19 Molodoy Gvardii St., 7 Mikhaila Alad'ina St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-056-59-17, e-mail: polukhina.anna26@gmail.com.

Frank Galina N., Physician of Expert, Military Medical Service of Military Unit 64080, 19 Molodoy Gvardii St., 7 Mikhaila Alad'ina St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-175-02-10, e-mail: galinafrank@mail.ru.

Bedlinskaya Nadiya R., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

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

Bikbaeva Yulia N., sixth-year student, Faculty of Preventive Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Nikeshina Tat'yana V., fifth-year student, Faculty of Preventive Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The article presents the results of analysis of morbidity and a comprehensive study of the clinical features of West Nile fever in the Astrakhan region for the period of 2010–2018. In the context of global warming, in the presence of favorable conditions for the habitation of carrier birds, mosquitoes and ixodic ticks - carriers of the virus, there has been an intensification of sustainable natural foci of West Nile fever on all continents. These data allowed us carrying out a detailed clinical and epidemiological analysis of the course of the infectious process in West Nile fever under current conditions.

Key words: *West Nile fever, mosquitoes, meningitis, neurotoxicosis, arboviruses, brain, central nervous system damage.*

Введение. Ландшафтно-географические и климатические условия Волго-Каспийской поймы создали предпосылки для формирования и поддержания природных очагов различных инфекционных болезней [1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11]. В настоящее время все более актуальной для населения Европы, России и Америки становится лихорадка Западного Нила (ЛЗН), характеризующаяся разнообразием клинических форм, инфекциозности, тяжести течения, а также высокой летальностью [2, 4, 6, 7, 10, 11].

ЛЗН – зоонозная природно-очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, обнаруживающая многообразие в клинических проявлениях. В тяжелых случаях заболевание характеризуется преимущественно поражением центральной нервной системы (ЦНС) с развитием серозного менингита, менингоэнцефалита и острого вялого паралича. В соответствии с классификацией патогенных для человека микроорганизмов вирус Западного Нила (ВЗН) относится ко II группе патогенности [1, 3, 5, 8, 9].

Основными переносчиками ВЗН являются комары, питающиеся кровью зараженных птиц. Вирус был обнаружен у 65 видов комаров, однако чаще всего он встречается у комаров рода *Culex* [1, 3, 4, 8]. Для ВЗН характерны два основных типа циркуляции:

- сельский цикл (дикие птицы, обитающие на заболоченных территориях, и орнитофильные комары);
- городской цикл (синантропные, экологически связанные с человеком виды птиц и комары, питающиеся кровью птиц и человека, преимущественно *Culex pipiens/molestus*).

Комары в основном приобретают вирус от зараженных птиц. После инкубационного периода (10–14 дней) ВЗН может передаваться человеку и другим животным во время укусов зараженными комарами, поскольку возбудитель сохраняется в их слюнных железах.

Восприимчивость человека к ЛЗН высока. Перенесенное заболевание оставляет после себя выраженный иммунитет [3, 8].

В 1999 г. на юге России (Волгоградская и Астраханская области, Ставропольский и Краснодарский края) было зарегистрировано более 1 000 случаев ЛЗН, причем 90 % заболевших являлись городскими жителями. Заболевание протекало по типу нейроинфекции и сопровождалось высокой летальностью. С 2000 по 2009 г. в Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях регистрировалось от 6 до 118 случаев в год [3, 4, 8].

Цель: выявить предпосылки к развитию заболевания и клинические особенности течения лихорадки Западного Нила в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. На базе ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России за период 2010–2018 гг. было обследовано 84 пациента с диагнозом ЛЗН. Ретроспективно в 100 % случаев диагноз был подтвержден высокими титрами специфических IgM- и IgG-антител при тестировании парных сывороток крови.

Результаты исследования и их обсуждение. В 2016 г. по Российской Федерации (РФ) и Астраханской области показатель заболеваемости ЛЗН повышался по сравнению с предыдущим годом. Так, в Астраханской области в 2016 г. было зарегистрировано 24 случая ЛЗН, 1 из которых завершился летальным исходом.

Сведения о динамике и уровне заболеваемости ЛЗН в Астраханской области и РФ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика и уровень заболеваемости ЛЗН в Астраханской области и РФ в 2005–2018 гг.

Годы	Территории			
	Астраханская область		РФ	
	Абсолютное число больных	Показатель на 100 тыс. населения	Абсолютное число больных	Показатель на 100 тыс. населения
2005	73/2	7,3	–	–
2006	14/1	1,4	–	–
2007	27/1	3,3	–	–
2008	1	0,1	–	–
2009	3	0,5	–	–
2010	12	2,2	–	–
2011	18	1,8	166	0,12
2012	72	7,2	454	0,32
2013	70	7,0	209	0,15
2014	5	0,5	27	0,02
2015	15	1,5	41	0,03
2016	24/1	2,4	134	0,09
2017	1	0,1	13	0,01
2018	9	0,9		

Наибольшее число пораженных ЛЗН населенных пунктов выявлено в г. Астрахани, Икрянинском, Камызякском, Красноярском, Лиманском, Приволжском, Наримановском районах, в которых было зарегистрировано наибольшее число больных ЛЗН, наименьшее количество – на территории Ахтубинского, Володарского, Енотаевского, Харабалинского и Черноярского районов. Проведенное эпидемиологическое районирование позволило выделить районы с высоким риском инфицированности: г. Астрахань, Приволжский и Красноярский районы, со средним – Икрянинский, Камызякский, Лиманский, Наримановский, Ахтубинский районы, с низким – Володарский, Енотаевский, Харабалинский и Черноярский районы.

Анализ случаев заболевания ЛЗН по Астраханской области показал, что заражение происходило преимущественно после укусов комарами – 65 (77,4 %) больных, что связано с выездом заболевших на природу. Среди пациентов преобладали мужчины – 52 (61,9 %) человека. Большая часть пациентов относилась к городскому населению – 57 (67,9 %) пациентов, оставшуюся долю составили жители сельской местности. В возрастной структуре заболевших преобладали лица старше 60 лет – 23 (27,4 %) пациента. К категориям повышенного риска заражения ЛЗН в Астраханской области относились рыбаки, охотники, а также лица, занятые сельскохозяйственной деятельностью. Выявлена

отчетливая сезонность заболевания – с июля по октябрь. Пик заболеваемости ежегодно приходился на вторую половину августа – начало сентября – 53 (63,1 %) больных.

Изучение клинической симптоматики ЛЗН показало разнообразие в клинических проявлениях этого заболевания. Инкубационный период при ЛЗН в среднем составил $4,7 \pm 0,2$ дней.

Поражение ЦНС при ЛЗН выявлено у 42 (50 %) больных из общего числа обследуемых – 84 человека. Среди них у 26 (61,9 %) пациентов диагностирован серозный менингит, у 15 (35,8 %) больных – менингоэнцефалит, у 3 (7,1 %) обследованных – поражение нижнего мотонейрона (синдром менингоэнцефалополирадикулопатии – у 1 (2,4 %) больного, синдром Гийена–Барре – у 1 (2,4 %) пациента и синдром полиомиелита – у 1 (2,4 %) обследованного).

За исследуемый период 2010–2018 гг. в Областную инфекционную клиническую больницу им. А.М. Ничоги г. Астрахани госпитализировано 42 пациента с симптомами ЛЗН по гриппоподобному варианту без поражения ЦНС. Возраст зараженных варьировал в широких пределах – от 20 до 70 лет с преобладанием лиц мужского пола – 30 (71,4 %) больных. При выяснении эпидемиологического анамнеза было обнаружено, что 11 (26,2 %) заболевших выезжали на дачные участки, 4 (9,5%) пациента купались в Волге, 12 (28,5 %) больных проживали в сельской местности. При опросе все пациенты отмечали наличие комариных укусов.

ЛЗН без поражения ЦНС по гриппоподобному варианту в 100 % случаев начиналась остро с быстрого повышения температуры тела до $38-40^{\circ}\text{C}$, сопровождающегося ознобом. 21 (50 %) больной отмечал постоянную температурную кривую, 4 (9,5 %) пациента – в единичных случаях в виде ремитирующую температурную кривую. Изредка появлению повышения температуры предшествовали кратковременные явления в виде общей слабости, отсутствия аппетита, болей в мышцах, суставах, головной боли, что отметили 7 (16,7 %) больных.

Длительность лихорадочного периода в среднем составила $7,5 \pm 0,4$ дня.

У всех заболевших лихорадка сопровождалась выраженным интоксикационным синдромом, причем интоксикация оставалась ощутимой даже при наличии кратковременной и слабовыраженной лихорадки. После исчезновения лихорадочно-интоксикационного синдрома у всех больных длительно сохранялась астенизация.

После повышения температуры тела резко возникали выраженные явления общей интоксикации. Пациенты при повышенной температуре тела с первых часов заболевания жаловались на появление мучительной головной боли с преимущественной локализацией в области лба, а также на тошноту, одно- и двукратную рвоту, отсутствие аппетита, гиперестезию кожи, сомнительные менингеальные симптомы.

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) показало повышенное давление ликвора, но при цитологическом исследовании образцов СМЖ патология отсутствовала. Миалгии носили преимущественно генерализованный характер у 35 (83,3 %) больных. Особенно сильная боль отмечалась в мышцах шеи и поясницы. 42 (50 %) человека отмечали умеренную болезненность в области суставов, 12 (28,6 %) больных высказывали жалобы на боль в области сердца, чувство замирания и другие неприятные ощущения в левой половине грудной клетки. Кроме того, у всех зараженных были выявлены гиперемия и зернистость слизистых оболочек мягкого и твердого неба. У 9 человек (21,4 %) наблюдался катаральный симптом в виде заложенности носа, насморка, сухого кашля.

У всех больных кожа была гиперемирована. При осмотре кожных покровов у 9 (21,4 %) больных выявлена экзантема. Сыпь появлялась на 4–5 сутки от начала заболевания и имела чаще – у 34 (81 %) больных – розеолезный, пятнисто-папулезный, реже – розеолезно-папулезный характер. Высыпания характеризовались необильностью с преимущественной локализацией на верхних и нижних конечностях. Как правило, сыпь сохранялась в течение 5–6 дней и угасала бесследно, что подтверждают показатели у 37 (88,1 %) пациентов. При тяжелом течении ЛЗН сыпь может приобретать геморрагический характер.

Обследование 38 (90,5 %) больных выявило выраженную гиперемию конъюнктив век и равномерную инъекцию сосудов конъюнктив глазных яблок, а у 32 (76,2 %) пациентов – преимущественное увеличение подчелюстных, боковых шейных, подмышечных периферических лимфатических узлов.

Отмечена тенденция к артериальной гипотензии, обнаружена приглушенность тонов сердца. На верхушке нередко выслушивался грубый систолический шум – у 18 (42,9 %) обследованных. На электрокардиограмме были выявлены признаки гипоксии миокарда в области верхушки и перегородки, очаговые изменения, замедление атриовентрикулярной проводимости.

Язык был обложен густым серовато-белым налетом, суховат. При пальпации живота часто определялась разлитая боль в мышцах передней брюшной стенки – у 20 (47,6 %) обследованных.

В 21 (50 %) случае выявлялась умеренная гепатомегалия. Зачастую отмечалась диарея по типу энтерита без наличия болей в животе у 19 (45,2 %) больных.

Менингеальная форма ЛЗН у 30 (71,4 %) пациентов протекала в форме серозного менингита, а у 12 (28,6 %) больных – в форме менингоэнцефалита.

В 100 % случаев менингеальная форма ЛЗН сопровождалась острым началом заболевания с повышения температуры тела до 40°C. Больные высказывали жалобы на мучительную головную боль без четкой локализации и с максимальной интенсивностью на 4–6 сутки, тошноту, рвоту, артралгии, миалгии и отсутствие аппетита. У всех регистрировали выраженную слабость и после нормализации температуры. Длительность лихорадочного периода составила в среднем $8,6 \pm 2,3$ дня. На фоне описанных выше клинических проявлений на 2–3 день госпитализации присоединялась общемозговая симптоматика с тенденцией к нарастанию, отмечались преходящие очаговые симптомы. У больных выявлены ступор, мышечный тремор, анизорефлексия, нистагм, пирамидные знаки, наличие мозжечковой атаксии, вялых парезов. Менингеальный синдром проявляется преобладанием ригидности мышц затылка при слабовыраженных симптомах Брудзинского и Кернига. Обратное развитие менингеальных симптомов происходит в течение 7–10 дней.

В церебральной жидкости отмечались отчетливые воспалительные изменения, клеточный состав которого зависел от сроков его исследования. В первые сутки болезни плеоцитоз был лимфоцитарным, у ряда больных – смешанный или с преобладанием нейтрофилов. Плеоцитоз при микроскопии наблюдался в широких пределах: 5–600 клеток в 1 мкл. Количество белка повышалось до 0,42–1,68 г/л. Церебральная жидкость при люмбальной пункции вытекала под повышенным давлением, была прозрачной или опалесцирующей.

Была характерна рассеянная очаговая неврологическая микросимптоматика: горизонтальный нистагм, хоботковый рефлекс, легкая асимметрия глазных щелей, снижение сухожильных рефлексов, отсутствие брюшных рефлексов, диффузное снижение тонуса мышц. Течение болезни у пациентов с серозным менингитом было относительно тяжелым, но характеризовалось доброкачественностью. Летальных исходов не было зафиксировано.

Менингоэнцефалитическая форма ЛЗН характеризовалась тяжелым течением заболевания, начало болезни протекало бурно, интоксикация и гипертермия были выраженными с первых дней. С 3–4 дня болезни на фоне умеренно выраженного менингеального синдрома начинали превалировать энцефалитические симптомы (спутанность сознания, возбуждение), были выявлены судороги, мышечный тремор, на глазном дне – отеки (застойные соски) зрительных нервов, иногда кровоизлияния. По сравнению с менингеальной формой ЛЗН при менингоэнцефалитической форме наблюдались: меньшая выраженность менингеального синдрома, плеоцитоз ЦСЖ был в пределах 50–150 клеток в 1 мкл, содержание белка повышалось до 2 г/л. Белково-осадочные пробы (реакции Панди, Нонне–Апельта) слабоположительные. У данной группы пациентов длительно сохранялись общая слабость, потливость, тремор кончиков пальцев, подавленное состояние психики, ослабление памяти, бессонница.

Выводы. Резюмируя полученные результаты исследований на территории Астраханской области, можно констатировать, что к настоящему времени:

1. На территории Астраханской области для ЛЗН характерна летне-осенняя сезонность с максимальным подъемом заболевания в июне.
2. Мужское население болеет в 1,5 раза чаще, чем женщины.
3. Заболевшими являются в основном жители городского населения, количество которых более чем в 2 раза преобладало над числом сельчан.
4. Каждый третий городской житель свое заболевание преимущественно связывал с выездом на дачный участок и реже с купанием в речке.
5. Заболевание в 27 % случаев было зарегистрировано у лиц старше 60 лет.
6. Основным путем передачи вируса является трансмиссивный.
7. Заражение человека происходило в основном через укус комара (78,2 %), что связано с выездом заболевших на природу.
8. Анализ современного течения основных клинических симптомов ЛЗН выявил, что одними из ведущих клинических проявлений заболевания являются лихорадка, интоксикационный синдром и серозное воспаление мозговых оболочек.
9. Менингеальная форма ЛЗН в 72 % заболевания протекала в форме серозного менингита, а в 28 % случаев в форме менингоэнцефалита.

10. Клиническими особенностями менингеальной формы ЛЗН в форме серозного менингита являются:

- диссоциация между выраженной ригидностью мышц затылка и симптомами Кернига и Брудзинского;
- нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз, что создает трудности при постановке диагноза между бактериальными и вирусными менингитами.

Список литературы

1. Афанасьева, Е. Е. Лихорадка Западного Нила на юге России (современные эпидемиологические проявления и совершенствование методов выявления возбудителя) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Е. Афанасьева. – М., 2010. – 139 с.
2. Венгеров, Ю. Я. Лихорадка Западного Нила / Ю. Я. Венгеров, А. Е. Платонов // *Лечащий врач*. – 2000. – № 10. – С. 56–60.
3. Галимзянов, Х. М. Атлас переносчиков природно-очаговых трансмиссивных инфекций / Х. М. Галимзянов, С. В. Углева, В. В. Василькова, И. О. Лунина. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2015. – 101 с.
4. Львов, Д. К. Выделение вируса лихорадки Западного Нила от больных людей в период эпидемической вспышки в Волгоградской и Астраханской областях / Д. К. Львов, А. М. Бутенко, О. И. Вышемирский, С. И. Гайдамович // *Вопросы вирусологии*. – 2000. – Т. 45, № 3. – С. 9–12.
5. Мирекина, Е. В. Современные аспекты состояния гемостаза при лихорадке Западного Нила / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Н. Р. Бедлинская // *Пест-менеджмент*. – 2017. – № 3 (103). – С. 11–16.
6. Онищенко, Г. Г. Об эпидемиологической обстановке по особо опасным, природно-очаговым и другим инфекциям на территории Южного федерального округа / Г. Г. Онищенко // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2004. – № 3. – С. 23–30.
7. Петров, В. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки лихорадки Западного Нила в 1999 году в Волгоградской области / В. А. Петров, А. М. Алюшин, А. Н. Жуков, А. Г. Филиппов, Е. И. Иоанниди, В. В. Лазоренко, Е. В. Лещинская, А. М. Бутенко, Э. Б. Белан // *Клиническая микробиология и антимикробиологическая химиотерапия*. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 17–21.
8. Углева, С. В. Характеристика ареалов трансмиссивных лихорадок в Астраханской области / С. В. Углева, А. В. Буркин, В. А. Демкина, А. Р. Курбаналиева, Г. Л. Шендо, Л. Н. Куликова, С. В. Шабалина // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2014. – № 2(75). – С. 44–49.
9. Юшук, Н. Д. Эпидемиология инфекционных болезней / Н. Д. Юшук. – М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 496 с.
10. Chowers, M. Y. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000 / M. Y. Chowers, R. Lang, F. Nassar, D. Ben David, M. Giladi, E. Rubinshtein, A. Itzhaki, J. Mishal, Y. Siegman Igra, R. Kitzes, N. Pick, Z. Landau, D. Wolf, H. Bin, E. Mendelson, S. D. Pitlik, M. Weinberger // *Emerging infectious diseases*. 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 675–678.
11. Sejvar, J. J. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection / J. J. Sejvar, A. A. Leis, D. S. Stokic, J. A. Van Gerpen, A. A. Marfin, R. Webb, M. B. Haddad, B. C. Tierney, S. A. Slavinski, J. L. Polk, V. Dostrow, M. Winkelmann, L. R. Petersen // *Emerging infectious diseases*. – 2003. – Vol. 9, № 7. – P. 788–793.

References

1. Afanas'eva E. E. Likhoradka Zapadnogo Nila na yuge Rossii (sovremennye epidemiologicheskie proyavleniya i sovershenstvovanie metodov vyyavleniya vzbuditelya). Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [West Nile fever in southern Russia (modern epidemiological manifestations and improvement of pathogen detection methods). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 139 p.
2. Vengerov Yu. Ya., Platonov A. E. Likhoradka Zapadnogo Nila [West Nile fever]. Lechashchii vrach [Attending Physician], 2000, vol. 10, pp. 56–60.
3. Galimzyanov Kh. M., Ugleva S. V., Vasil'kova V. V., Lunina I. O. Atlas perenoschikov prirodno-ochagovykh transmissivnykh infektsii [Atlas of carriers of natural-focal vector-borne infections]. Astrakhan, 2015, 101 p.
4. L'vov D. K., Butenko A. M., Vyshemirskii O. I., Gaidamovich S. I. Vydelenie virusa likhoradki Zapadnogo Nila ot bol'nykh lyudei v period epidemicheskoi vspyskhki v Volgogradskoi i Astrakhanskoi oblastiakh [Isolation of West Nile fever virus from sick people during the epidemic outbreak in the Volgograd and Astrakhan regions]. Voprosy virusologii [Virology Issues], 2000, vol. 45, no. 3, pp. 9–12.
5. Mirekina E. V., Galimzyanov Kh. M., Bedlinskaya N. R. Sovremennye aspekty sostoyaniya gemostaza pri likhoradke Zapadnogo Nila [Modern aspects of hemostasis in West Nile fever]. Pest-menedzhment [Pest Management], 2017, vol. 103, no. 3, pp. 11–16.
6. Onishchenko G. G. Ob epidemiologicheskoi obstanovke po osobo opasnym, prirodno-ochagovym i drugim infektsiyam na territorii Yuzhnogo federal'nogo okruga [About the epidemiological situation on especially dangerous, natural and focal and other infections in the territory of the Southern Federal District]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2004, no. 3, pp. 23–30.

7. Petrov V. A., Alyushin A. M., Zhukov A. N., Filippov A. G., Ioannidi E. I., Lazorenko V. V., Leshchinskaya E. V., Butenko A. M., Belan E. B. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika vspyshki likhoradki Zapadnogo Nila v 1999 godu v Volgogradskoi oblasti [Clinical and epidemiological characteristics of West Nile fever outbreak in 1999 in Volgograd region]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobiologicheskaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2001, vol. 3, no. 1, pp. 17–21.

8. Ugleva S. V., Burkin A. V., Demkina V. A., Kurbangalieva A. R., Shendo G. L., Kulikova L. N., Shabalina S. V. Kharakteristika arealov transmissivnykh likhoradok v Astrakhanskoi oblasti [Characteristics of the areas of vector-borne fever in the Astrakhan region]. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prevention], 2014, vol. 75, no. 2, pp. 44–49.

9. Yushchuk N. D. Epidemiologiya infektsionnykh boleznei [Epidemiology of infectious diseases]. Moscow, 2014, 496 p.

10. Chowers M. Y., Lang R., Nassar F., Ben David D., Giladi M., Rubinshtein E., Itzhaki A., Mishal J., SiegmanIgra Y., Kitzes R., Pick N., Landau Z., Wolf D., Bin H., Mendelson E., Pitlik S. D., Weinberger M. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. Emerging infectious diseases, 2001, vol. 7, no. 4, pp. 675–678.

11. Sejvar J. J., Leis A. A., Stokic D. S., Van Gerpen J. A., Marfin A. A., Webb R., Haddad M. B., Tierney B. C., Slavinski S. A., Polk J. L., Dostrow V., Winkelmann M., Petersen L. R. Acute flaccid paralysis and west Nile virus infection. Emerging infectious diseases, 2003, vol. 9, no. 7, pp. 788–793.

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

УДК 618.2

DOI 10.17021/2018.13.4.130.135

© М.С. Селихова, Е.П. Шевцова, 2018

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Селихова Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (844) 238-50-05, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

Шевцова Елена Павловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (844) 238-50-05, e-mail: e.p.shevtsova@mail.ru.

С целью изучения эффективности лечебных и диагностических мероприятий медицинской помощи беременным с угрозой прерывания беременности был осуществлен ретроспективный анализ историй болезни 150 беременных при сроке до 22 недель, находившихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях Волгограда с диагнозом «Угрожающий аборт» – код по МКБ-10 – О 20.0. У данной категории пациенток проведена оценка эффективности лечебных и диагностических мероприятий. Полученные сведения показали, что у каждой третьей ($n = 51$; 34 %) госпитализированной не были выполнены обязательные по стандарту обследования диагностические мероприятия (ультразвуковое исследование органов малого таза в I триместре беременности, цервикометрии во II триместре). Чаще всего были зарегистрированы ошибки лечебных мероприятий. Полипрагмазия отмечена у 110 (73,3 %) пациенток, получавших от 6 до 10 наименований лекарственных препаратов. Назначение не указанных в стандарте оказания медицинской помощи при данной патологии лекарственных препаратов зарегистрировано у 92 (61,3 %) женщин. В данной группе пациенток повторная госпитализация потребовалась 60 (40 %) беременным, причем у 17 (28,3 %) из них сохранить беременность не удалось.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, репродуктивные потери, эффективность лечебных и диагностических мероприятий, клинические рекомендации.

SOME ASPECTS OF THE TREATMENT OF THREATENING MISCARRIAGE

Selikhova Marina S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (844) 238-50-05 e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

Shevtsova Elena P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (844) 238-50-05, e-mail: e.p.shevtsova@mail.ru.

To study the effectiveness of therapeutic and diagnostic measures of medical care for pregnant women with the threat of abortion, we have carried out a retrospective analysis of case histories of 150 pregnant women for up to 22 weeks who were hospitalized in the gynecological departments of Volgograd with a diagnosis of "Threatened abortion" – coded O 20.0 according to ICD-10 - and evaluated the effectiveness of therapeutic and diagnostic measures for this category of patients. The data obtained indicate that every third (34 %, n = 51) hospitalized patient failed to undergo standard diagnostic tests, such as ultrasound examination of the pelvic organs in the first trimester of pregnancy and cervicometry in the second trimester. The most common recorded errors are the ones of therapeutic measures. Polypragmasy was observed in 110 patients (73,3 %) who received from 6 to 10 drug names, some of which were not registered in the drug register. The prescription of drugs that are not specified in the standard of care for this pathology is registered in 61,3 % (n = 92) cases. In this group of patients, 60 patients (40%) required re-hospitalization, and 17 of them (28,3 %) failed to save the pregnancy.

Key words: *threatening miscarriage, reproductive losses, the effectiveness of therapeutic and diagnostic measures, clinical recommendations.*

Введение. Несмотря на определенные положительные тенденции последних лет, демографическая ситуация в России является крайне напряженной [1, 3, 13].

По официальной статистике в настоящее время 53 % от численности населения России составляют женщины. Под репродуктивным возрастом понимают возрастной диапазон от 15 до 49 лет. Согласно демографическим показателям, 45,7 % женщин находятся в репродуктивном возрасте. Однако реальное число женщин репродуктивного возраста значительно меньше, так как сегодня в активную фазу репродукции вступают женщины, имеющие серьезные проблемы с соматическим здоровьем. Поэтому невозможно прогнозировать резкое улучшение демографической ситуации [2, 7, 10, 12]. Таким образом, принципиально важно сохранение каждой желанной беременности [14, 17, 18, 20].

Вместе с тем частота невынашивания, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 20 % и составляет 19,1 на 100 живорожденных. В структуре репродуктивных потерь преобладают самопроизвольные аборт (65,3 %), и их частота не имеет тенденции к снижению: если в 2001 г. частота выкидышей составила 4,21 на 1 000 женщин фертильного возраста, то к 2010 г. она достигла 4,63 [11, 16]. В современном акушерстве проблема репродуктивных потерь остается одной из наиболее значимых [8, 9, 15, 19].

Оптимизация медицинской помощи беременным, связанная со снижением репродуктивных потерь, нашла отражение в Приказе Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и в Клинических рекомендациях Минздрава России «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3482 [4, 5, 6].

Цель: изучить эффективность лечебных и диагностических мероприятий медицинской помощи беременным с угрозой прерывания беременности.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ историй болезни у 150 беременных при сроке гестации до 22 недель, находившихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях г. Волгограда с диагнозом «Угрожающий аборт» (код по МКБ-10 – O20.0). На основании ретроспективного анализа была проведена оценка эффективности диагностических мероприятий у данной категории пациенток и соответствие лечения регламентирующим документам. При анализе оценивались качество сбора анамнеза, результаты физикального обследования, показатели лабораторных и инструментальных исследований, а также заключение консультаций смежных специалистов. Эти данные позволили подтвердить верификацию диагноза. Анализ проводимой терапии учитывал ее обоснованность и соответствие назначаемых лекарственных препаратов инструкциям и клиническим рекомендациям Минздрава России. Кроме того, была проведена оценка обоснованности пребывания пациентки в стационаре, длительность ее нахождения в гинекологическом отделении, количество повторных госпитализаций с данной патологией беременности и исходы беременностей.

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение. Клинико-экспертный анализ показал, что средний возраст пациенток, поступавших в гинекологические стационары с диагнозом «Угрожающий аборт» (код по МКБ-10 – O20.0), составил $32,7 \pm 0,82$ года. Среди них преобладали повторнобеременные, городские жительницы (72,7 %). Осложненный соматический и акушерско-гинекологический анамнез был выявлен у 137 (91,3 %) пациенток. В анамнезе самопроизвольные выкидыши и медицинские аборт отмечены у 96 (64 %) женщин, воспалительные заболевания органов малого таза – у 116 (77,3 %) пациенток, нарушение менструального цикла – у 44 (29,3 %) беременных. Из экстрагенитальной патологии заболевания мочевыводящих путей имелись у 61 (40,7 %) женщины, заболевания печени и желчевыводящих путей у 48 (32 %) пациенток, метаболический синдром у каждой четвертой пациентки ($n = 38$; 25,3 %).

Анализ историй болезни выявил определенные проблемы с верификацией диагноза «Угрожающий аборт». Данный диагноз выставляется в соответствии с действующими протоколами при обнаружении при ультразвуковом исследовании ретрохориальной гематомы и при наличии кровянистых выделений из половых путей в I триместре или укорочения шейки матки при проведении цервикометрии во II триместре беременности. Жалобы пациентки на боли внизу живота при сформированной шейке матки и слизистых выделениях из влагалища не являются критерием постановки данного диагноза.

Во II триместре основным маркером угрозы прерывания беременности являются структурные изменения шейки матки в виде ее укорочения. При этом влагалищное исследование, проводимое врачом, не может быть достоверным в оценке длины шейки матки, так как позволяет оценить только ее влагалищную часть. Основным методом диагностики является ультразвуковая цервикометрия. Полученные данные свидетельствуют о том, что у каждой третьей ($n = 51$; 34 %) госпитализированной пациентки не в полном объеме были выполнены обязательные по стандарту обследования диагностические мероприятия (цервикометрии во II триместре или ультразвуковое исследование органов малого таза в I триместре беременности). С одной стороны, это могло привести к недооценке степени риска прерывания беременности, с другой – к проведению медикаментозной терапии без достаточных оснований у беременной женщины.

Среди ошибок лечебных мероприятий, прежде всего, обращает на себя внимание факт полипрагмазии: 110 (73,3 %) пациенток получали от 6 до 10 наименований лекарственных средств, при этом не было оформлено заключение врачебной комиссии с обоснованием их необходимости. Были назначены препараты, не указанные в стандарте оказания медицинской помощи (валериана, 5 % глюкоза, 5 % аскорбиновая кислота, этамзилат, аминокaproновая кислота), 92 (61,3 %) женщинам. Например, пациенткам с угрозой прерывания беременности, при наличии кровянистых выделений из половых путей, с целью гемостаза назначались лекарственные препараты, не имеющие доказанного терапевтического эффекта: аминокaproновая кислота, этамзилат. Вместе с тем, согласно существующим регламентирующим документам, показано назначение транексамовой кислоты в суточной дозе до 1 500 мг. В то же время гемостатическую терапию провели в соответствии с клиническими рекомендациями у 58 (38,7 %) женщин. Отмечено: кровянистые выделения у пациенток прекратились на 3–4 сутки. В соответствии с приказом Минздрава России, гестагенная поддержка беременности должна проводиться микронизированным прогестероном или дидрогестероном, что выполнялось во всех анализируемых случаях. Однако у каждой четвертой больной ($n = 38$; 25,3 %) дидрогестерон назначали по 10 мг 3–4 раза в сутки без предварительной ударной дозы 40 мг, как рекомендуется в инструкции к препарату. Микронизированный прогестерон при угрозе прерывания беременности назначается внутрь или вагинально. В данном исследовании у 27 (18 %) пациенток путь его введения не указан.

В листе назначений таблетированные препараты, например, фолиевая кислота, указаны в количестве таблеток (фолиевая кислота 1 таблетка 1 раз в день) без указания дозировки ($n = 64$; 42,7 %), в то время как таблетки различны по дозе. Фолиевая кислота выпускается в таблетках по 1, 5, 260, 280 и 400 мкг.

Примечателен тот факт, что при выписке из стационара в ряде случаев отсутствуют рекомендации по дозам и длительности приема гестагенных препаратов в дальнейшем. Повторная госпитализация потребовалась 60 (40 %) пациенткам изучаемой группы, причем у 17 (28,3 %) из них не удалось сохранить беременность.

Заключение. Течение беременности во многом определяется состоянием соматического и репродуктивного здоровья женщины, что подтвердили полученные в ходе исследования данные: подавляющее большинство пациенток с угрозой прерывания беременности (91 %) в ранние сроки

имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез и хронические соматические заболевания. При этом в структуре заболеваний преобладали воспалительные процессы гениталий (77,3 %) и заболевания мочевыводящих путей (40,7 %). Каждая четвертая пациентка с осложненным течением беременности имела избыточный вес, что согласуется с мировыми данными о значимости метаболических нарушений в невынашивании беременности. Необходимо подчеркнуть важность четкой верификации диагноза «Угрожающий аборт», который может быть выставлен только при наличии кровянистых выделений из половых путей или наличия ретрохориальной гематомы по данным ультразвукового исследования. Отсутствие подробного описания данных симптомов в историях болезни у 34 % пациенток указывает на небрежное оформление документации и, возможно, недостаточную приверженность врачей акушеров-гинекологов к выполнению регламентирующих документов (Приказа Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Клинических рекомендаций Минздрава России «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3482.). Отсутствие данных в историях болезни, подтверждающих обоснованность госпитализации пациенток и необходимость назначения медикаментозной терапии, может расцениваться как проявление полипрагмазии. Практикующим врачам следует обращать особое внимание на четкое соблюдение режимов дозирования назначаемых медикаментов и использование препаратов, входящих в реестр лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии. Повторная госпитализация в гинекологические отделения с диагнозом «Угроза прерывания беременности» потребовалась 60 (40 %) женщинам, причем 17 (28,3 %) из них сохранить беременность не удалось.

Вопрос невынашивания беременности носит медико-социальный характер и для акушера-гинеколога составляет весьма сложную проблему. Однако в настоящее время с позиции доказательной медицины определены четкие критерии диагноза «Угроза прерывания беременности» и разработаны варианты лечения данной патологии. Для ежедневной практической работы врача регламентирующие документы должны стать основой, позволяющей аргументированно принимать медицинские решения, обеспечивая его юридическую защиту.

Список литературы

1. Агаркова, И. М. Неразвивающаяся беременность : оценка факторов риска и прогнозирование / И. М. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 82–88.
2. Дмитриенко, Г. В. Показатели врожденного иммунитета как критерий раннего прогнозирования течения гестационного процесса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. В. Дмитриенко. – Волгоград, 2015. – 24 с.
3. Дударенкова, М. Р. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности / М. Р. Дударенкова, Е. П. Гладунова, С. К. Кшнясева, Е. С. Горбунова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 512–517.
4. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Минздрава России от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности : диагностика и тактика ведения». – Режим доступа : http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/vykidysh_v_rannie_sroki_beremennosti_diagnostics_i_taktika_vedeniya.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 02.09.2018.
5. Кулаков, А. А. Клинические рекомендации (протоколы лечения по вопросам оказания медицинской помощи : их значение и общие подходы к созданию) / А. А. Кулаков, В. Д. Вагнер, Т. В. Брайловская // Вестник Росздравнадзора. – 2007. – № 6. – С. 57–61.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». – Режим доступа : <http://base.garant.ru/70352632/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 02.09.2018.
7. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
8. Савельева, Г. М. Акушерство : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1196 с.
9. Селихова, М. С. Неразвивающаяся беременность : Как избежать потерь в будущем? / М. С. Селихова, Г. В. Дмитриенко, О. А. Кузнецова, С. В. Вдовин // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 303–305.
10. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 219 с.
11. Синчихин, С. П. Новые подходы в лечебной тактике при неразвивающейся беременности / С. П. Синчихин, Л. В. Степанян, О. Б. Мамиев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 4. – С. 20–26.

12. Скворцова, М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 40–42.
13. Стародубов, В. И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. Г. Суханова, Ю. Г. Сычева // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – № 6. – С. 22–23.
14. Старченко, А. А. Новые критерии оценки качества медицинской помощи : шаг по пути достижения баланса прав и законных интересов пациентов, медицинских работников и экспертов / А. А. Старченко // Здравоохранение. – 2015. – № 10. – С. 74–81.
15. Стребунова, Р. В. Оптимизация управления стационарной медицинской помощью с использованием нозологического подхода : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. В. Стребунова. – М., 2017. – 23 с.
16. Шевцова, Е. П. Экспертиза качества медицинской помощи пациенткам с угрозой прерывания беременности / Е. П. Шевцова, Н. Д. Еремина, М. В. Андреева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 411–413.
17. Carp, H. A Systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H. Carp // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 983–990.
18. Dadkhah, F. A Comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion / F. Dadkhah, M. Kashanian, G. Eliasi // Early Hum. Dev. – 2010. – Vol. 86, № 3. – P. 193–196.
19. Saraswat, L. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester : a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 3. – P. 245–257.
20. Schindler, A. E. Classification and pharmacology of progestins / A. E. Schindler, C. Campagnoli, R. Druckmann, J. Huber, J. R. Pasqualini, K. W. Schweppe, J. H. Thijssen // Maturitas. – 2008. – Vol. 61, № 1–2. – P. 171–180.

References

1. Agarkova I. M. Nerazvivayushchayasya beremennost': otsenka faktorov riska i prognozirovaniye [Undeveloped pregnancy: risk assessment and forecasting]. Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac], 2010, no. 4, pp. 82–88.
2. Dmitrienko G. V. Pokazateli vrozhdennogo immuniteta kak kriteriyi rannego prognozirovaniya techeniya gestatsionnogo protsesssa. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Indicators of innate immunity as a criterion for early prediction of gestational process. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Volgograd, 2015, 24 p.
3. Dudarenkova M. R. Mediko-sotsial'nye aspekty nevnashivaniya beremennosti [Medical and social aspects of miscarriage]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2015, vol. 17, no. 2, pp. 512–517.
4. Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya). Pis'mo Minzdrava Rossii ot 07.06.2016 N 15-4/10/2-3482 «Vykidysh v rannye sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniya» [Clinical recommendations. 07.06.2016, № 15-4/10/2- Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and tactics of management]. Available at: http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/vykidysh_v_rannye_sroki_beremennosti_diagnostika_i_taktika_vedeniya.pdf (accessed 02 September 2018).
5. Kulakov A. A., Vagner V. D., Braylovskaya T. V. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya po voprosam okazaniya meditsinskoy pomoshchi: ikh znachenie i obshchie podkhody k sozdaniyu) [Clinical recommendations (treatment protocols for the provision of medical care: their significance and general approaches to the creation)]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor], 2007, no. 6, pp. 57–61.
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 01 noyabrya 2012 goda № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy)» [The Order of the Ministry of Health of Russia 01.11.2012 №572 n «On the Approval of the Procedure for Providing Medical Assistance according to the Profile «Obstetrics and Gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)»]. Available at: <http://base.garant.ru/70352632/> (accessed 02 September 2018).
7. Radzinskiy V. E., Dimitrova V. I., Mayskova I. Yu. Nerazvivayushchayasya beremennost' [Undeveloped pregnancy] Moscow, GEOTAR-Media, 2018, 1088 p.
8. Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskiy V. E. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: national guide]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1196 p.
9. Selikhova M. S., Dmitrienko G. V., Kuznetsova O. A., Vdovin S. V. Nerazvivayushchayasya beremennost': Kak izbezhat' poter' v budushchem? [Undeveloped pregnancy: How to avoid losses in the future?]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies], 2012, vol. 19, no. 2, pp. 303–305.
10. Sidel'nikova V. M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshin s privychnym nevnashivaniem [Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage]. Moscow, Medpress-inform, 2011, 219 p.

11. Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V., Mamiev O. B. Novye podkhody v lechebnoy taktike pri nerazvivayushchey beremennosti [New approaches in medical tactics for non-developing pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Questions obstetrics, gynecology and perinatology], 2012, no. 4, pp. 20–26.
12. Skvortsova M. Yu., Podzolkova N. M. Profilaktika reproduktivnykh poter' i oslozhneniy gestatsii u patsientok s nevnashivaniem beremennosti [Prevention of reproductive losses and complications of gestation in patients with miscarriage]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2010, vol. 12, no. 1, pp. 40–42.
13. Starodubov V. I., Sukhanova L. G., Sycheva Yu. G. Reproduktivnye poteri kak mediko-sotsial'naya problema demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive losses as a medical and social problem of Russia's demographic development]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of population health], 2011, no. 6, pp. 22–23.
14. Starchenko A. A. Novye kriterii otsenki kachestva meditsinskoy pomoshchi: shag po puti dostizheniya balansa prav i zakonnykh interesov patsientov, meditsinskikh rabotnikov i ekspertov [New criteria for assessing the quality of medical care: a step towards achieving a balance of the rights and legitimate interests of patients, medical workers and experts]. *Zdravookhranenie* [Health care], 2015, no. 10, pp. 74–81.
15. Strebunova R. V. Optimizatsiya upravleniya statsionarnoy meditsinskoy pomoshch'yu s ispol'zovaniem nosologicheskogo podkhoda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of inpatient care management using the nosological approach. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2017, 23 p.
16. Shevtsova E. P., Eremina N. D., Andreeva M. V. Ekspertiza kachestva meditsinskoy pomoshchi patsientkam s ugrozoy preryvaniya beremennosti [Examination of the quality of care for patients with threatened abortion]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical news of the North Caucasus], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 411–413.
17. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012, vol. 28, no. 12, pp. 983–990.
18. Dadkhah F., Kashanian M., Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Hum. Dev.*, 2010, vol. 86, no. 3, pp. 193–196.
19. Saraswat L., Bhattacharya S., Maheshwari A., Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG*, 2010, vol. 117, no. 3, pp. 245–257.
20. Schindler A. E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J. R., Schweppe K. W., Thijssen J. H. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2008, vol. 61, no. 1–2, pp. 171–180.

О III-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПРИКАСПИЙСКИХ ГОСУДАРСТВ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ»

Путь становления и развития авторитетнейшего медицинского вуза России, крупного культурного центра на юге нашей страны начался 100 лет назад – от медицинского факультета Астраханского университета (1918) до медицинского института (1922), медицинской академии (1995) и медицинского университета (2014). За вековую историю существования Астраханский медицинский университет подготовил более 25 тысяч медицинских работников для Российской Федерации и стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках осуществления международной деятельности вуз сотрудничает на региональном и глобальном уровнях с университетами и образовательными центрами ряда зарубежных стран, в том числе и с государствами Прикаспийского бассейна.

3–5 октября 2018 года в стенах Астраханского государственного театра оперы и балета прошла III-я Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», посвященная празднованию 100-летия Астраханского государственного медицинского университета (Астраханского ГМУ). Организаторами мероприятия выступили Астраханский ГМУ, Министерство здравоохранения Астраханской области и Ассоциация государственных университетов Прикаспийских стран.

В работе конференции приняли участие специалисты здравоохранения и медицинского образования, лекторы из Италии, Сербии, Республики Казахстан, Азербайджанской Республики, Республики Беларусь, Исламской Республики Иран, Республики Туркменистан, Германии и др., что явилось ярким примером консолидированного взаимного сотрудничества и укрепления дружественных отношений между государствами Прикаспийского региона и ряда европейских стран. Астраханская область не только территориально связана со странами Каспийского бассейна, но и общими условиями и проблемами.

Пленарное заседание, посвященное торжественному открытию III-й Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», состоялось 4 октября 2018 г. в Большом зале Астраханского государственного театра оперы и балета.

Открывая конференцию, ректор Астраханского ГМУ, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Халил Мингалиевич Галимзянов* сформулировал цель проведения мероприятия: «Нам с вами посчастливилось жить в особом месте, нас всех объединяет Каспийское море. Надеюсь, на этом форуме всеми участниками будут определены проблемы, разработаны решения, имеющие конкретное значение и применение для населения стран Прикаспийского бассейна. Понимание необходимости достижения единых консолидированных решений – ключ к решению многих актуальных проблем, в том числе здравоохранения. Здоровое население – основа национальной безопасности нашей страны и всех стран Прикаспия. Поэтому сегодняшняя конференция посвящается именно проблемам медицины, медицинской науки и практики».

Продолжая вступительное слово, Х.М. Галимзянов раскрыл значимость истории становления университета, настоящего и будущего Астраханского ГМУ: «Для нас большая честь быть свидетелями и участниками исторического события – векового юбилея Астраханского государственного медицинского университета. За минувшую сотню лет вуз выпустил десятки тысяч первоклассных специалистов в области медицины и фармации, несколько раз сменил свой статус, значительно расширив профиль и компетенции. Открывая новый век своей деятельности, мы ставим перед собой масштабные и амбициозные цели, соответствующие основным стратегиям развития России. Для их реализации у нас есть все необходимое: команда профессиональных и преданных делу сотрудников, талантливые студенты и молодые ученые, современная учебно-научная инфраструктура, поддержка академического и медицинского сообщества... Поздравляя всех сотрудников, студентов, выпускников со 100-летним юбилеем Астраханского государственного медицинского университета, уверен, что перешагнув вековой рубеж, наш вуз продолжит свою миссию как один из ведущих университетов в системе высшего медицинского образования, осуществляющий многопрофильные и междисциплинарные фундаментальные и прикладные научные исследования, в том числе с привлечением талантливой молодежи к научно-образовательной деятельности, как в рамках инициативных самостоятельных направлений, так и в сотрудничестве с российскими и зарубежными научными организациями и образовательными учреждениями...».

Вслед за первым выступлением был показан документальный фильм об истории университета, просмотр которого произвел на всех собравшихся самые позитивные впечатления.

С приветственным словом к участникам конференции обратился заместитель председателя правительства Астраханской области, министр социального развития и труда Астраханской области *Олег Александрович Петелин*, который подчеркнул: «Сегодня гостям и участникам конференции предстоит выработка решений с теми грандиозными задачами, которые поставлены перед отечественным здравоохранением президентом и правительством. Тесное взаимодействие университета с практическим здравоохранением и органами государственной власти позволило развиваться вузу как региональному центру подготовки высококвалифицированных кадров и стать активным участником в выполнении социальных программ Астраханской области и других регионов России. В следующие шесть лет выпускникам университета придется реализовывать на территории Астраханской области региональные проекты здравоохранения и демографии. Их основной задачей является снижение смертности трудоспособного населения от двух основных причин – это сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, снижение младенческой смертности, повышение качества и доступности медицинской помощи, повышение осведомленности населения о заболеваниях, здоровый образ жизни, повышение ответственности человека за свое здоровье, улучшение качества жизни людей в целом. Нами задана высокая планка, и наша задача – не только удержать ее, но и сделать все возможное для поднятия на новый уровень. И только объединив усилия, мы сможем добиться положительного результата при решении поставленных задач. Регион стран Каспийского бассейна отличается рядом особенностей, влияющих на здоровье. В связи с чем важно совместное обсуждение, обмен опытом между учеными сопредельных государств для решения многих еще нерешенных проблем».

От имени Совета Федерации Российской Федерации выступили заместитель Председателя Комитета Совета Федерации по конституционному законодательству и государственному строительству, кандидат медицинских наук *Александр Давыдович Башкин* и Член Комитета Совета Федерации по социальной политике, кандидат медицинских наук, Заслуженный врач Российской Федерации *Владимир Игоревич Круглый*. А.Д. Башкин поприветствовал родную Alma mater и поздравил профессорско-преподавательский состав с приближающимся 100-летним юбилеем. Докладчик передал слова благодарности от Валентины Ивановны Матвиенко – председателя Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации, которая отметила, что университет входит в сотню лучших вузов России, в нем работают более 500 докторов и кандидатов медицинских наук, студентами вуза являются представители 47 стран. От себя лично А.Д. Башкин пожелал успехов и процветания своим однокурсникам и преподавателям: «А мы – выпускники – всегда будем помнить, откуда мы родом, и в меру возможностей помогать вузу. Сегодняшней конференции желаю плодотворной работы и достижений в науке».

Поздравления в адрес Астраханского ГМУ поступили от первого заместителя Председателя Думы Астраханской области *Ирины Васильевны Родненко*, которая поприветствовала всех гостей Прикаспийских государств на территории Астраханской области. И.В. Родненко отметила важность заявленных на конференции тем для обсуждения, дала высокую оценку актуальности поставленных перед участниками конференции медицинских задач и высказала слова поддержки в необходимости обмена опытом странами, расположенными в одном географическом пространстве. «Здравоохранение переживает сегодня новый этап развития, отрасль вошла в число 12 приоритетных национальных проектов. В Астраханской области приоритетной задачей здравоохранения является обеспечение доступности для населения первичной медико-санитарной помощи. Это, прежде всего, касается отдаленных сел, где слабо развита материальная база. Нужна комплексная работа министерства здравоохранения, органов власти и научного медицинского сообщества» – заключила И.В. Родненко.

И.о. министра здравоохранения Астраханской области *Светлана Николаевна Смирнова* в приветственном слове к участникам конференции отметила, что в этом году мероприятие вышло на новый уровень, его повестка значительно расширилась, а тема обширна и многогранна. С.Н. Смирнова поблагодарила весь профессорско-преподавательский состав Астраханского ГМУ за самоотверженное служение своему нелегкому делу, подчеркнув, что и она является его выпускницей. «В нашем регионе трудится более 5 000 врачей, и большая часть из них – выпускники нашего вуза. На конференцию прибыли выпускники из разных регионов и разных стран. Многие из них стали видными учеными и известными врачами, которые гордо несут знамя Alma mater», – отметила С.Н. Смирнова.

В работе пленарного заседания конференции принял участие министр здравоохранения Республики Калмыкия *Юрий Викторович Кикенов*, также являющийся выпускником Астраханского ГМУ, чем, по его словам, очень гордится. Докладчик с огромной благодарностью поведал,

что продолжает неразрывную каждодневную работу с астраханским вузом и его выпускниками, которые консультируют и его, и коллег – республиканских врачей. Ю.В. Кикенов отметил, что 80 % врачей Калмыкии, практически все заведующие отделениями и главные врачи, – это выпускники Астраханского ГМУ. «Таким образом, – заключил выступающий, – система здравоохранения Республики Калмыкия сформирована выпускниками Астраханского ГМУ».

Сотрудничество Астраханского ГМУ с коллегами из стран Прикаспийского региона является одним из приоритетных направлений развития международной деятельности. С приветственными словами, поздравлениями со 100-летним юбилеем и пожеланиями успехов в проведении международной конференции от имени своих государств выступили представители иностранных делегаций в лице Генерального консула Исламской Республики Иран *Али Мохаммади*, Консула Республики Казахстан *Каната Магатовича Шеккалиева*, Консула Республики Туркменистан *Атадурды Халдурдыевича Байрамова*, проректора по научной работе Азербайджанского медицинского университета, доктора философии по медицине *Рауфа Орудж Оглы Беглярова*, риск-менеджера холдинга *Starnberger Kliniken GmbH*, доктора медицины *Матвея Ефимовича Тобмана* (Германия), профессора Римского Университета Сапиенца *Джлалудина Гаджиевича Саидбегова* (Италия), президента общества гинекологов и акушеров регионального сотрудничества, руководителя клиники гинекологии и акушерства, профессора медицинского факультета Университета Нови-Сад *Тихомира Вейновича* (Сербия).

Выступившие поздравили с началом работы конференции гостей и участников и подчеркнули, что вопросы обеспечения здоровья населения являются одним из главных тем в политике любого государства и всегда будут находиться в центре внимания. Одним из важных направлений международной деятельности является образовательный обмен между студентами Прикаспийского региона. Помимо приветственных слов, докладчики приняли участие в работе мероприятия, рассказав о собственных достижениях в медицине. Так, риск-менеджер холдинга *Starnberger Kliniken GmbH*, доктор медицины М.Е. Тобман (Германия) поделился опытом в секции для организаторов здравоохранения, а президент общества гинекологов и акушеров регионального сотрудничества, руководитель клиники гинекологии и акушерства, профессор медицинского факультета Университета Нови-Сад Т. Вейнович (Сербия) дал мастер-класс и выполнил операцию кесарева сечения по авторской методике в ГБУЗ АО «Клинический родильный дом». Профессор Университета Рима Ля Сапиенца Д.Г. Саидбегов (Италия) выразил надежду на подписание договора о международном сотрудничестве между Астраханским ГМУ и Университетом Рима Ля Сапиенца.

Пожелания успехов и дальнейшего развития сотрудникам Астраханского ГМУ выразили коллеги, представлявшие ведущие вузы России. Проректор по лечебной работе и постдипломному образованию, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук *Виктория Александровна Крутова*; директор Университетской детской клинической больницы, заведующая кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Наталья Анатольевна Генне*; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Александр Феликсович Михельсон* поприветствовали гостей конференции и вручили благодарственные письма ректору Астраханского ГМУ. Гости отметили высокий уровень мероприятия и выразили надежду на взаимовыгодное сотрудничество в научно-методической сфере.

Первый день заседания был посвящен работе Научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), в рамках которой проведен выездной пленум Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «**Функциональные заболевания ЖКТ**». Поприветствовал всех присутствующих заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, член Центрального совета РНМОТ, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Болеслав Наумович Левитан*, который поблагодарил Астраханский ГМУ в лице ректора за возможность проведения такого важного мероприятия в Астраханской области, в частности, в Астраханском государственном театре оперы и балета.

Затем слово для приветствия было передано президенту НОГР, профессору кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, вице-президенту Российского научного медицинского общества терапевтов, члену правления Московского научного

общества терапевтов, доктору медицинских наук, профессору *Леониду Борисовичу Лазебнику*. Выступающий поблагодарил ректора Астраханского ГМУ за возможность открыть трехдневный медицинский марафон посредством проведения научно-практической конференции РНМОТ и выездного пленума НОГР в Астрахани. Л.Б. Лазебник выступил с докладами «Илья Ильич Мечников и парадигма современной медицины», «Дорожная карта при диспепсии» и «Диагностика и лечение хронического запора как проявлений системной патологии».

После этого выступила профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член редакционной коллегии журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» НОГР, доктор медицинских наук *Елена Владимировна Голованова*, которая представила материалы по проблемам «Тактика ведения перекреста функциональных расстройств ЖКТ» и «Синдром диареи у больных с СРК».

Профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Светлана Владимировна Туркина* рассказала о современных представлениях об этиопатогенезе и лечении раздраженной кишки, а также в отдельном докладе описала алгоритмы обследования и лечения синдрома диспепсии в практике терапевта и гастроэнтеролога.

Инновационные подходы к лечению функциональных заболеваний кишечника представила в докладе начальник учебной части, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор *Галина Николаевна Тарасова*.

С современными возможностями повышения эффективности эрадикационной терапии присутствовавших познакомил заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор, вице-президент Ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, заместитель председателя Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина, Заслуженный работник Высшей школы Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Владимир Ильич Симаненков*.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Сергей Владимирович Оковитый* представил доклад по теме «Фармакотерапия НЖБП: традиционная и перспективная».

Первый рабочий день научно-практической конференции был завершён докладами ученых Астраханского ГМУ. Доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Ольга Павловна Каменева* представила материалы по теме «Перекрестная патология верхнего и нижнего отдела ЖКТ, современные подходы диагностики и лечения». Профессор Б.Н. Левитан рассказал об особенностях диагностики и лечения функциональных билиарных расстройств, часто встречающихся в практике терапевта и гастроэнтеролога.

Во второй день мероприятия состоялась научно-практическая конференция **«Вопросы неотложной хирургии: от национальных клинических рекомендаций к реальной клинической практике»**, где с докладами выступили представители медицинской науки из Астрахани и Москвы, которые поделились с коллегами своими работами в этой области.

О стандартах и рекомендациях по ведению пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, а также о диагностической и лечебной тактике посттравматического панкреонекроза рассказал заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, Лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук, профессор *Александр Андреевич Щеголев*. Кроме указанных проблем, ученый осветил вопросы острых нарушений мезентериального кровообращения в многопрофильном стационаре.

Результаты хирургического лечения прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв по Астраханской области представил заведующий кафедрой госпитальной хирургии Астраханского ГМУ, главный внештатный специалист хирург Министерства здравоохранения Астраханской области, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Юрий Владимирович Кучин*.

Особенности эндоскопического лечения и профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией описал доцент кафедры

хирургических болезней стоматологического факультета Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Дмитрий Владимирович Пахнов*.

О сложных случаях холедохолитиаза научные сведения представил заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», доктор медицинских наук, профессор *Сергей Георгиевич Шаповальянц*.

Тактику ведения пациентов с признаками третичного перитонита описал доцент кафедры госпитальной хирургии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук *Рубен Семенович Товмсян*.

Профессор кафедры биологической химии Астраханского ГМУ, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук *Александр Владимирович Коханов* представил результаты научных исследований по изучению уровней сывороточного термостабильного альбумина как маркера степени тяжести перитонита.

Заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» *Алексей Валерьевич Пасека* доложил об особенностях лечения гидроцефалии у новорожденных и детей раннего возраста.

Опыт использования везикоскопического доступа для реимплантации мочеточника и дивертикулэктомии у детей отразил в докладе заведующий отделением урологии ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» *Александр Владимирович Пировов*.

В ходе работы научно-практической конференции «*Неврология сегодня*» доклады представили ведущие неврологи из Москвы и Астрахани, Казани и Волгограда, Санкт-Петербурга и Алматы, Рима и Баку. Много важных и интересных тем было озвучено и много вопросов осталось для дальнейшей проработки и обсуждения.

О достижениях в нейролептологии рассказал заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Владимир Викторович Белопасов*.

Опытом лечения экструдированных межпозвоноковых дисков больших размеров с применением метода неинвазивной репозиции позвонков и суставов поделился профессор Римского университета Сапиенца, специалист по неврологии, почетный член Европейской ассоциации специалистов-вертебрологов Eurospine, член Североамериканской ассоциации врачей-специалистов по изучению и лечению патологии позвоночника NASS (The North American Spine Society) Д.Г. Саидбегов.

Современные технологии нейрореабилитации описала руководитель реабилитационного центра, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Татарстан *Валида Адимовна Исанова*.

Проблему «лишних» движений у детей подняла главный научный сотрудник «Научно-практического центра детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор *Ольга Владимировна Быкова*.

Особенности локальной терапии боли и биомеханики позвоночника представил профессор кафедры неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики, с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук *Александр Евгеньевич Барулин*.

Современные представления о классификации эпилепсии и инновационных лекарственных препаратах, применяемых при данной патологии, изложила доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук, главный детский невролог Южного федерального округа *Жужуна Мурмановна Цоцонава*.

Регенеративные технологии в неврологии продемонстрировал заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям, начальник учебной части ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», доктор медицинских наук, профессор *Владимир Павлович Баклаушев*.

О проблеме диабетической дорсопатии информацию представил профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук *Дмитрий Анатольевич Искра*.

Заведующая кафедрой нервных болезней «Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей имени А. Алиева», доктор медицинских наук, профессор *Рена Казимкызы Ширалиева* представила исследование, описывающее особенности диагностики и лечения рассеянного склероза.

О проблеме развития инсульта у молодых рассказала ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, заведующая отделением неврологии ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 им. Братьев Губиных», кандидат медицинских наук *Светлана Михайловна Масютина*.

4 октября 2018 года состоялась конференция **«Клиническая колопроктология: современные проблемы и пути решения»**, которые имели возможность поделиться практическими рекомендациями для повышения эффективности работы в организации скрининга колоректального рака. Ученые-практики из Москвы, Сургута, Астрахани выступили с актуальными докладами:

- «Несостоятельность колоректальных анастомозов» – директор ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, главный внештатный специалист колопроктолог Минздрава Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор *Юрий Анатольевич Шельгин*;

- «Организация скрининга колоректального рака. Практические советы для повышения эффективности» – руководитель отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, кандидат медицинских наук *Алексей Викторович Веселов*;

- «Лапароскопическая и трансанальная колоректальная хирургия – достижения и перспективы» – заместитель директора ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктор медицинских наук *Сергей Алексеевич Фролов*;

- «Видеолапароскопические резекции и восстановительные операции у колопроктологических больных» – профессор кафедры госпитальной хирургии БОУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет», заведующий Центром колопроктологии БУ «Сургутская окружная клиническая больница», доктор медицинских наук *Андрей Яношевич Ильканич*;

- «Существует ли доказанный алгоритм лечения хронического геморроя?» – заместитель директора ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктор медицинских наук *Сергей Алексеевич Фролов*;

- «Дифференциальная диагностика прямокишечных кровотечений. Малоинвазивные методы остановки» – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-колопроктолог, кандидат медицинских наук *Алексей Олегович Соловьев*;

- «Колоноскопия в диагностике аденом и предраковых заболеваний толстой кишки» – заведующий диагностическим отделением, врач-эндоскопист ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», главный внештатный специалист эндоскопист Министерства здравоохранения Астраханской области *Алексей Александрович Тюрин*;

- «Обтурационная толстокишечная непроходимость опухолевого генеза в практике экстренного хирургического стационара» – заведующий отделением колопроктологии, врач-колопроктолог ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», доцент кафедры хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук *Владимир Иванович Есин*;

- «Осложнения воспалительных заболеваний толстой кишки “под маской” ургентной хирургической патологии» – заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии Астраханского ГМУ, главный внештатный специалист колопроктолог Министерства здравоохранения Астраханской области, доктор медицинских наук, доцент *Николай Владимирович Костенко*.

Ежегодно растет число людей с заболеваниями эндокринной системы, поэтому научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы эндокринологии»** собрала массу заинтересованных специалистов. С докладами выступили ученые-медики из Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону и Астрахани, дискуссия была посвящена самым актуальным вопросам, затронутым в выступлениях.

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор *Валентин Викторович Фадеев* представил вниманию присутствующих два доклада: «Проблемы сахароснижающей терапии: клинические рекомендации и персонализированный подход» и «Место ингибиторов ДПП-4 в современной сахароснижающей терапии».

Серьезный интерес вызвали презентации директора Института эндокринологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, главного научного сотрудника НИЛ нейроэндокринологии, главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, доктора медицинских наук, профессора *Елены Николаевны Гриневой* по темам «Предиабет и коморбидность» и «Гиперпролактинемия. Диагностика и врачебная тактика».

О возможных нарушениях функции почек при сахарном диабете представил информацию ведущий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Сергей Владиславович Воробьев*.

Примечателен доклад доцента кафедры госпитальной терапии с эндокринологией Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук *Тамары Николаевны Пановой* и профессора кафедры госпитальной терапии с эндокринологией Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук *Адели Тафкильевны Абдрашитовой* на тему «Роль апоптоза в развитии гипер- и неопластических заболеваний щитовидной железы: ускорять или замедлять?».

Симпозиум «*Клиническая педиатрия: современные проблемы и пути решения*» собрал практикующих врачей и студентов, обучающихся по направлению «Педиатрия». Из «первых уст» студенты получили практические рекомендации по дальнейшей работе с детьми. Ими щедро делились неонатологи и педиатры Астрахани, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Москвы, Волгограда.

Директор Университетской детской клинической больницы, заведующая кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Наталья Анатольевна Генпе* посвятила свое выступление теме «Траектория кашля у детей».

Актуальные проблемы антибиотикорезистентности и грибковых поражениях осветила заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Лидия Ивановна Ильенко*.

О роли клинических рекомендаций в персонализации диагностики и терапии инфекций нижних дыхательных путей рассказал профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный детский пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, профессор *Александр Борисович Малахов*.

Особенности противовирусной терапии при герпесвирусных инфекциях у детей описаны в работе заведующей кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, директора ООО «ДИВАКС (Диагностика и вакцины)», доктора медицинских наук, профессора *Ольги Васильевны Шамшевой*.

Заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Михаил Яковлевич Ледаев* представил исследование по проблеме артериальной гипертензии у детей.

Заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Элеонора Борисовна Белан* сделала доклады на тему «Пыльцевая аллергия; клиническое значение паналлергенов», «Формирование иммунологической толерантности в процессе АСИТ» и «Рациональная терапия острых респираторных инфекций как предупреждение полипрагмазии у детей».

Особенностям проявления воспалительной реакции при бронхиальной астме выступление посвятила доцент кафедры факультетской педиатрии Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Татьяна Равильевна Стройкова*.

Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы у детей Астраханской области поделилась заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ Астраханской

области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Селищевой» *Ирина Анатольевна Аверина*.

Ответ на вопрос «Пищевая толерантность. Победа или поражение?» в докладе дала профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ПО Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук *Гульнара Рафиковна Сагитова*. Второе ее выступление было посвящено «Азбуке эпигенетики вкуса ребенка».

О правильном вскармливании и его секретах рассказала ведущий научный сотрудник отдела возрастной нутрициологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», доктор медицинских наук, профессор *Мария Владимировна Гмошинская*.

Можно ли обойтись без антибиотиков в лечении острых респираторных заболеваний пояснила доцент кафедры педиатрии и школьной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук *Елена Семеновна Ковригина*.

Доклад на тему «Особенности микробиоты и проблемы антибиотикорезистентности при бронхолегочной патологии у детей» был представлен профессором кафедры факультетской педиатрии Астраханского ГМУ, доктором медицинских наук *Дианой Фихретовной Сергиенко*.

Особый интерес вызвал доклад модератора симпозиума – заведующей кафедрой факультетской педиатрии Астраханского ГМУ, главного внештатного специалиста по педиатрии Министерства здравоохранения Астраханской области, доктора медицинских наук, профессора О.А. Башкиной, которая детально осветила проблему бронхиальной астмы и иммунокоррекции у детей

В работе III-й Международной конференции Прикаспийских государств принимали участие и ведущие специалисты-офтальмологи из различных регионов Российской Федерации. Работа конференции «**Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов**» началась с приветственного слова профессора кафедры офтальмологии Астраханского ГМУ, главного внештатного специалиста Минздрава России по Южному федеральному округу, доктора медицинских наук *Лии Шамильевны Рамазановой*.

На заседании ассистентом кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врачом-офтальмологом, кандидатом медицинских наук *Павлом Андреевичем Нечипоренко* были освещены современные подходы к лечению диабетического макулярного отека.

Неподдельный интерес вызвало выступление заведующего кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Олега Ивановича Лебедева*, который рассказал о клинических закономерностях глаукомы и синдрома сухого глаза.

Кроме указанных, были представлены актуальные доклады по следующим проблемам:

- «Основы нейропротекторной терапии при глаукоме» – старший научный сотрудник отдела глаукомы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», кандидат медицинских наук *Ирина Владимировна Козлова*;

- «Опыт работы на Стелларис Элит» – главный врач офтальмологической клиники «Сфера», профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России и кафедры глазных болезней ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук *Эрика Наумовна Эскина*;

- «Артифициальные нарушения слезообразования у пользователей контактных линз» – старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, кандидат медицинских наук *Наталия Владимировна Майчук*.

Офтальмологи обсуждали инновационные технологии в офтальмологической практике регионов, а межрегиональная образовательная программа Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» собрала слушателей по направлению «Современные алгоритмы диагностики и лечения глаукомы», где ученые представляли мастер-классы и делились своими достижениями в этой области медицины.

Особое внимание привлекла работа начальника отдела глаукомы ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, председателя Экспертного Совета по глаукоме ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», члена профильной комиссии по офтальмологии при Экспертном Совете Минздрава России, доктора медицинских наук *Ольги Александровны Киселевой*, которая посвятила свою речь новейшим исследованиям в области медикаментозного и лазерного лечения глаукомы, а также социально-значимым факторам и последствиям ее развития.

Неоспоримый интерес вызвала проблема своевременного выявления и хирургического лечения глаукомы, изложенная в современных диагностических алгоритмах, представленных старшим научным сотрудником отдела глаукомы ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, члена Экспертного Совета по глаукоме ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», доктором медицинских наук *Александром Марковичем Бессмертным*.

На конференции также было уделено время и вопросам **организации здравоохранения**. Модератором секции была заведующая кафедрой экономики и управления здравоохранением с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Марина Александровна Шаповалова*. Особое внимание привлек доклад доктора медицины *М. Тобмана*, риск-менеджера холдинга Starnberger Kliniken GmbH, осветившего принципы применения методов LEAN-менеджмента в клинике как дополнение методов менеджмента качества и клинического риск-менеджмента. Проректор по лечебной работе и постдипломному образованию, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Южного федерального округа, доктор медицинских наук *Виктория Александровна Крутова* в своей речи обратила внимание слушателей на проблемы непрерывного медицинского образования.

III-я Международная конференция Прикаспийских государств объединила на несколько дней ведущих специалистов России и стран дальнего зарубежья в области акушерства и гинекологии. Первый день симпозиума «**Актуальные вопросы акушерства и гинекологии**» был посвящен авторской методике кесарева сечения декана медицинского факультета Университета Нови-Сад, президента общества гинекологов и акушеров регионального сотрудничества, руководителя клиники гинекологии и акушерства, доктора медицинских наук, профессора Тихомира Вейновича. На заседании была проведена прямая трансляция кесарева сечения из операционной ГБУЗ АО «Клинический родильный дом». В дальнейшем автором были представлены оригинальность и преимущества предложенной методики родовспоможения.

Следующий день симпозиума начался с приветственных слов заместителя министра здравоохранения Астраханской области, кандидата медицинских наук *Натальи Анатольевны Степиной* и заведующего кафедрой детской хирургии, проректора по лечебной работе Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук, профессора *Алексея Александровича Жидовинова*.

После чего внимание слушателей привлекли актуальные доклады, посвященные проблемам акушерского и гинекологического характера. Участники конференции осветили вопросы, отражающие необходимость проведения прегравидарной подготовки женщин, а также возникновения осложнений, часто возникающих во время беременности и родов. Были представлены работы следующих ведущих специалистов:

- «Прегравидарная подготовка – путь к победе!» – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Людмила Владимировна Ткаченко*;

- «Кардиотокографический мониторинг состояния плода в родах» – руководитель родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», доктор медицинских наук, профессор *Олег Радомирович Баев*;

- «Эффективность периоперационной антибиотикотерапии и ее оптимизация у беременных с острым пиелонефритом» – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Николай Александрович Жаркин*;

- «Эффективное лечение анемий беременных и сопутствующих гестационных осложнений» – ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гинеколог-эндоскопист Министерства здравоохранения Ставропольского края *Армен Александрович Григорьянц*;

- «Мочевой осадок у беременных. Что дальше?» – профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ПО Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук *Гульнара Рафиковна Сагитова*;

- «Беременность и инсульт» – заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Краснодарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Григорий Артемович Пенжоян*.

Заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Астраханского ГМУ,

доктором медицинских наук, профессором *Сергеем Петровичем Синчихиным* был представлен доклад, отражающий аспекты профилактики и лечения акушерских кровотечений. Закономерный интерес вызвала работа С.П. Синчихина о необходимости проведения прегравидарной терапии пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Важные аспекты ведения беременности и родов были изложены в научных работах ведущих специалистов в области акушерства и гинекологии:

- заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Юлии Эдуардовны Доброхотовой*;

- профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук *Марины Сергеевны Селиховой*;

- акушера-гинеколога-репродуктолога Российско-Финской клиники «АВА-Петер», члена Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), кандидата медицинских наук *Миланы Абдуллаевны Алимхаджиевой*;

- заведующей лечебно-диагностическим отделением №1 Клинического Центра ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента *Эльвиры Валентиновны Жуковой*.

Ассистент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета Нови-Сад *Александра Вейнович* представила новый взгляд на проблему влияния кесарева сечения на локализацию плаценты при последующей беременности.

Не менее значительный интерес вызвали выступления по следующим темам:

- «Гестагены. Стратегия выбора» – профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Краснодарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Людмила Юрьевна Карахалис*;

- «Бесплодный брак, ошибки гинекологической практики» – проректор по лечебной работе и постдипломному образованию, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Краснодарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Южного федерального округа, доктор медицинских наук, профессор *Виктория Александровна Крутова*;

- «Рецептивность эндометрия и вирусные инфекции» – профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук *Павел Валерьевич Буданов*.

Заключительный день симпозиума «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» был посвящен вопросам гинекологической патологии.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФПК МР ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, доктор медицинских наук А.В. Ледина осветила проблему дифференцированного подхода к лечению предменструального синдрома.

Основные направления по оптимизации лечения гиперпластических процессов были отражены в научных докладах заведующего кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Александра Феликсовича Михельсона* и профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Маргариты Викторовны Андреевой*. В работах А.Ф. Михельсона и соавторов большое внимание было уделено профилактике репродуктивных неудач и перинатальных осложнений.

Роль цервикальной микробиоты в развитии воспалительных заболеваний малого таза была освещена в совместных работах заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Н.А. Жаркина и профессора кафедры, доктора медицинских наук М.С. Селиховой.

Большой интерес вызвал доклад заведующего гинекологическим отделением VI-й городской клинической больницы г. Минска *Константина Феликсовича Агабекова*, в котором были освещены новейшие достижения в лапароскопических операциях при заболеваниях органов малого таза.

Проблема заболевания молочных желез рассмотрена в научной работе заведующей кафедрой

акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом ПО Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук, профессора *Людмилы Васильевны Дикаревой*.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом ПО Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Евгений Григорьевич Шварев* в сотрудничестве с Л.В. Дикаревой, а также со старшим научным сотрудником, кандидатом медицинских наук *Адилей Камильевной Аюповой* и ассистентом кафедры *Аделей Ренатовной Зоевой* представили новый подход к диагностике хронического эндометрита.

Из-за особенностей климата проблема инфекционных болезней была всегда одной из самых значимых для Астраханской области и стран Прикаспия, в связи с чем и симпозиум **«Инфекционные, паразитарные болезни и фтизиатрия»** вызвала бесспорный интерес у участников мероприятия. Тематика докладов затронула наиболее значимые нозологии для региона. Открытие началось с доклада доцента кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского ГМУ, кандидата медицинских наук *Рудольфа Сергеевича Аракельяна*, который осветил основные аспекты возникновения паразитарных болезней.

Алтынай Асылбековна Алиева, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского ГМУ представила современный взгляд на ключевые аспекты развития и лечения сальмонеллеза.

Особое внимание привлекла научная ретроспективная работа заведующего кафедрой детских инфекций Астраханского ГМУ, Заслуженного врача Российской Федерации, врача высшей квалификационной категории, профессора, доктора медицинских наук *Геннадия Андреевича Харченко*, в которой изложены основные направления профилактической работы, направленной на предотвращение эпидемии холеры, захлестнувшей Астраханскую область в 1970-е годы.

Доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Светлана Викторовна Узлева* представила доклад «Динамика очагов клещевых инфекций в условиях антропогенной трансформации ландшафтов Астраханской области».

Эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты кокциеллеза представлены в научной работе старшего научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии и фармакотерапии Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Астраханского ГМУ, кандидата медицинских наук *Светланы Федоровны Карпенко*.

Доклады доцентов кафедры фтизиатрии Астраханского ГМУ кандидата медицинских наук *Людмилы Геннадиевны Тарасовой* и кандидата медицинских наук *Ольги Николаевны Чабановой* были посвящены роли дисплазии соединительной ткани в развитии туберкулеза и анализу смертности от данного заболевания по Астраханской области.

Кроме названных, в работе международного мероприятия функционировал симпозиум **«Современные аспекты кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии»**. Неуклонный рост заболеваемости сердечно-сосудистой характера требует формирования и развития тесного сотрудничества врачей-кардиологов и ученых. Работа началась с доклада проректора по научно-исследовательской работе, заведующего кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессора, доктора медицинских наук *Михаила Евгеньевича Стаценко*. Ученый осветил принципы рациональной фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Особый интерес слушателей вызвало выступление заведующей кафедрой кардиологии факультета последипломного образования Астраханского ГМУ, академика Российской академии естествознания, члена правления Российского общества кардиогенетики (Москва), президента Астраханского отделения Национального общества по липидологии и ассоциированным заболеваниям, доктора медицинских наук, профессора *Марины Александровны Чичковой*. В ее речи были отражены современные взгляды на теорию атерогенеза и дифференцированный подход к выбору кардиологической и кардиохирургической тактики ведения больных с острым коронарным синдромом.

Материал на тему «Рациональная дезагрегантная терапия у больных острым коронарным синдромом» был представлен доцентом кафедры кардиологии факультета последипломного образования Астраханского ГМУ, профессором Российской академии естествознания, членом Астраханского отделения Национального общества по липидологии и ассоциированным заболеваниям, кандидатом медицинских наук *Натальей Владимировной Коваленко*.

Заведующей кафедрой биохимии Астраханского ГМУ, доктором медицинских наук, профессором *Диной Максимовной Никулиной* был предложен лабораторный мониторинг за новыми парантеральными антикоагулянтами в кардиохирургической практике.

Доцент кафедры кардиологии факультета последипломного образования Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Наталья Алексеевна Ковалева* подготовила доклад на тему «Реабилитационные аспекты ведения сложных кардиологических и кардиохирургических больных в условиях санаторно-курортного лечения».

На заседании было определено значение аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных, что и было изложено в докладе заведующей клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ассистента кафедры сердечно-сосудистой хирургии Астраханского ГМУ, кандидата медицинских наук *Ольги Владимировны Петровой*.

Заведующий отделением рентгенэндоваскулярной хирургии ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» *Александр Сергеевич Янпольский* представил вниманию слушателей научное исследование, отражающее особенности эндоваскулярных вмешательств на коронарных сосудах у пожилых пациентов.

Темой доклада врача-кардиолога ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России *Юлии Борисовны Мартыановой* стала «Митральная недостаточность при дисплазиях соединительной ткани. Тонкая грань между терапевтическим и хирургическим лечением. Опыт хирургии, отдаленные результаты».

Сущность и многообразие методик биологического протезирования клапанов сердца были разъяснены заместителем главного врача по хирургии ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России *Игорем Ионовичем Черновым*.

Было уделено внимание и характеристике современных подходов к качеству оказания кардиохирургической помощи, что было освещено в выступлении заместителя главного врача по медицинским вопросам ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России *Антонины Валерьевны Кадыковой*.

Интерес у коллег вызвал доклад врача, сердечно-сосудистого хирурга ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России *Анны Павловны Мотревой*, которая рассказала об особенностях хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии.

Неоспоримым является тот факт, что наличие коморбидной патологии оказывает ключевое влияние на проявления и прогноз многих заболеваний и требует индивидуального подхода к их диагностике и выбору алгоритма лечения. В связи с этим в III-й Международной конференции Прикаспийских государств был выделен симпозиум под названием **«Коморбидные состояния в клинике внутренних болезней»**, позволивший объединить научные достижения участников симпозиума.

Заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Ольга Сергеевна Полунина* осветила проблему коморбидности при заболеваниях внутренних органов.

Особенности формирования и прогнозирования сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких были изложены в выступлении *Татьяны Ароновны Уклистой*, кандидата медицинских наук, доцента кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского ГМУ.

Доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Татьяна Васильевна Прокофьева* подготовила доклад на тему «Синдром эндогенной интоксикации при инфаркте миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких».

Большой интерес у слушателей вызвало выступление профессора кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук *Людмилы Петровны Ворониной*, давшей характеристику табакокурению как одному из основных факторов развития полиорганной патологии.

Новые подходы в лечении болевого синдрома при остеоартрозе осветила в докладе доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, кандидат медицинских наук *Рушана Ибрагимовна Мухамедзянова*.

Заключительное выступление заведующего неврологическим отделением Астраханской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр федерального медико-биологического агентства» *Алексея Юрьевича Подлипалина* было посвящено проблеме комплексной

терапии хронической боли в спине.

Программа симпозиума «**Диагностика и лечение злокачественных новообразований печени и поджелудочной железы**» объединила ученых Астраханской и Волгоградской областей:

- заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5, врач-онколог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», кандидат медицинских наук *Михаил Петрович Постолов* изложил материал, отражающий методологические подходы к хирургическому лечению злокачественных периампулярных новообразований, осложненных механической желтухой;

- доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук *Марина Михайловна Шабаева* и заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии реабилитации, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» *Елена Александровна Состина* подготовили доклад на тему «Лекарственная терапия рака печени и поджелудочной железы»;

- основы реабилитации онкологических больных представлены в совместном научном труде заведующего отделением реабилитации, врача-онколога ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» *Марины Анатольевны Лысенко* и заместителя главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» *Ольги Ивановны Каменевой*;

- проблема применения ультразвуковых неинвазивных методов диагностики злокачественных новообразований печени и поджелудочной железы освещена в выступлении доцента кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующего курсом лучевой терапии и лучевой диагностики Астраханского ГМУ, кандидата медицинских наук *Бориса Александровича Гринберга*;

- заведующий кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Регионального сосудистого центра ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» *Александр Сергеевич Ямпольский* дал характеристику миниинвазивным методам, применяемым в диагностике и лечении механической желтухи опухолевой этиологии;

- заведующий кафедрой факультетской хирургии Астраханского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Роберт Дамерович Мустафин* изложил в выступлении современные подходы в хирургии печени и поджелудочной железы;

- проблематика резекции печени при злокачественном поражении освещена в докладе заведующего кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук, профессора *Владимира Владимировича Кутукова*.

Вступительное слово на симпозиуме «**Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии**» было предоставлено декану стоматологического факультета Астраханского ГМУ, доктору медицинских наук, доценту *Игорю Александровичу Аксенову*.

Основные характеристики и современные критерии качества оказания стоматологической помощи были изложены в выступлении Заслуженного врача Российской Федерации, заведующего отделом организации стоматологической помощи, лицензирования и аккредитации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Владимира Давыдовича Вагнера* и старшего научного сотрудника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, кандидата медицинских наук *Людмилы Евгеньевны Смирновой*.

Роль бионанотехнологии в клеточной регенерации тканей слизистой оболочки полости рта была освещена в выступлении Заслуженного врача Российской Федерации, академика РАЕН, заведующего кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии ИПДО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Владимира Александровича Зеленского*.

Несомненную научную значимость имеет доклад академика РАЕН, заведующего кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора *Игоря Александровича Базикова* на тему «Бионанотехнологии в микробиологии».

Представитель благотворительной организации «Операция Улыбка», медицинский директор *Игорь Сергеевич Войцеховский* представил возможности и успехи комплексного лечения детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба.

В совместной работе заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Астраханского ГМУ,

кандидата медицинских наук, доцента *Альфии Зинулгабделовны Исамулаевой*, главного врача ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», кандидата медицинских наук, доцента *Федора Викторовича Орлова* и декана стоматологического факультета Астраханского ГМУ, доктора медицинских наук, доцента И.А. Аксенова были изложены особенности клинико-иммунологической оценки состояния тканей пародонта у пациентов с фоновой соматической патологией.

Особую заинтересованность вызвало выступление заведующего кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, кандидата медицинских наук, доцента *Алексея Александровича Нестерова* на тему «Клинико-анатомические аспекты планирования имплантологического лечения».

Ассистентом кафедры ортопедической стоматологии Астраханского ГМУ *Артемом Кареновичем Саркисовым* было сделано сообщение об особенностях течения воспалительных заболеваний пародонта на фоне бронхолегочной патологии.

В рамках проведения III-й Международной конференции Прикаспийских государств работал симпозиум «*Травма, травматизм и ортопедические заболевания*», где принимали участие ведущие травматологи. Так, специалисты в этой области медицины из г. Донецка (ДНР) представили несколько докладов:

- «Неверифицированная тазовая боль, проблемы диагностики» и «Посттравматические дефекты вертлужной впадины. Оперативная коррекция» – заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», лауреат Государственной премии в области науки и техники, заместитель главного редактора журнала «Травматология, ортопедия и военная медицина», член редколлегии журнала «Вестник неотложной и восстановительной хирургии», профессор, доктор медицинских наук *Григорий Викторович Лобанов*;

- «Особенности иммунного ответа и обмена белков при боевых повреждениях конечностей» – заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», директор Республиканского травматологического центра, травматолог-ортопед высшей категории, доцент, кандидат медицинских наук *Александр Владимирович Кравченко*.

Врач-травматолог ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», кандидат медицинских наук *Денис Сергеевич Гусев* методом выбора в лечении ранних стадий артроза коленного сустава предложил артроскопию.

Выступление профессора кафедры травматологии и ортопедии Астраханского ГМУ, профессора, доктора медицинских наук *Александра Афанасьевича Ларионова* на тему «Повышение эффективности артроскопических технологий при лечении больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями коленного и голеностопного суставов» вызвало у слушателей несомненный интерес, как и его научные исследования в области стимуляции остеогенеза в дистракционном и контактном регенерате длинной кости.

В ходе мероприятия был рассмотрены вопросы комплексного консервативного лечения гонартроза, представленные доцентом кафедры травматологии и ортопедии Астраханского ГМУ, Отличником здравоохранения, Заслуженным врачом Российской Федерации, кандидатом медицинских наук *Надеждой Александровной Челяковой*.

Особое внимание в научном труде врача травматолога-ортопеда ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», кандидата медицинских наук *Максима Владимировича Григанова* было уделено проблеме хирургического лечения контрактуры Дюпюитрена.

В настоящее время отмечается рост опухолевидных образований костной и хрящевой ткани, в связи с чем были представлены работы астраханских врачей-травматологов:

- «Хрящеобразующие опухоли костей: проблемы рецидивирования и их решение» – заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Астраханского ГМУ, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор *Сергей Вячеславович Дианов*;

- «Эпидемиология доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей у детей в Астраханской области» – заведующий травматологическим отделением ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Селищевой» *Андрей Михайлович Куркин*;

- «Выбор вида резекции кости при опухолевых и опухолеподобных поражениях костей» – профессор кафедры травматологии и ортопедии Астраханского ГМУ, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент *Алексей Николаевич Тарасов*.

Сущность метода вакуумирования при послеоперационных инфекционных осложнениях травматологических операций была продемонстрирована в научном труде врача травматолога-ортопеда ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», кандидата медицинских наук *Геннадия Вильгельмовича Тенисона*.

Значительный интерес вызвал доклад ассистента кафедры травматологии и ортопедии Астраханского ГМУ, члена Армянской технологической академии, кандидата медицинских наук *Эдуарда Эдуардовича Арустамяна*. Речь шла о методике применения мануальной терапии в комплексной реабилитации детей с ДЦП.

Осуществляя активную научно-образовательную и международную деятельность, Астраханский государственный медицинский университет видит свою миссию в сохранении и укреплении своей роли как одного из ведущих вузов в системе высшего медицинского образования, реализуя многопрофильные и междисциплинарные фундаментальные и прикладные научные исследования, в том числе с привлечением талантливой молодежи к научно-образовательной деятельности, как в рамках инициативных самостоятельных направлений, так и в сотрудничестве с российскими и зарубежными научными организациями и образовательными учреждениями.

Уважаемые коллеги! Благодарим Вас за плодотворное сотрудничество в рамках подготовки и проведения **III-й Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины»**. Ваш вклад в это событие стал той необходимой и ценной частью, которая позволила вывести мероприятие на очень высокий уровень. Слова благодарности по итогам конференции звучали как от иностранных делегатов, так и от врачей из дальних уголков сельской местности, получивших возможность в эти дни повысить свой уровень знаний. Особую благодарность приносим научным руководителям и модераторам симпозиумов, подготовившим программы с высокой практической составляющей. Опыт ведущих экспертов не только всероссийского, но и международного масштаба позволил сделать конференцию весьма значимым событием в медицинской среде.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулиющему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р: 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки), 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки), 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки), 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки), 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки), 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки), 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки), 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки), 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **После сопроводительных сведений следует резюме** (10–15 строк), **ключевые слова** (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **писем в редакцию и других видов публикаций** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. **Текст рукописи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования** (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квантили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;

- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;

- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «**Список литературы**» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языках, 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 <https://translit.net/>, ব্যব standard BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** 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 deyatelnosti. 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 deyatelnosti uchrezhdeniy zdравookhraneniya 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 zdравookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii» [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.

5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2018

ТОМ 13

№ 4

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 27.12.2018
Уч. печ. л. – 9,0
Заказ № 4641
Тираж 500 экз. (Первый завод – 96 экз.)

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