

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 15
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2020

***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 15
№ 3

ASTRAKHAN – 2020

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2020 **Том 15** **№ 3**

Редакционная коллегия

Председатель

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

Заместители председателя

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

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

Главный редактор

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

Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А.В. ДИКАРЕВА – 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)

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

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

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

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, 2020

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
2020 **Volume 15** **№ 3**

Editorial Board

Chairman

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

Vice Chairman

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

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

Editor-in-Chief

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

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

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

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

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

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

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

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)

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

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

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

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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, 2020

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>А.А. Джумагазиев, Л.С. Джамаев, Д.А. Безрукова</i> Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей и взрослых.....	6
<i>М.И. Дмитриевская, Е.В. Середа</i> Опиоидные рецепторы: возможности и перспективы.....	16
<i>О.М. Нажмудинова, Л.А. Гончарова, Л.А. Удочкина, А.М. Куркин, А.А. Жидовинов, Н.П. Проватар</i> Современные методы лучевой и инструментальной диагностики патологии шейного отдела позвоночника у детей.....	23
<i>А.А. Серебряков, А.В. Коханов, А.А. Николаев</i> Уропротеины с антибактериальными свойствами: клинико-диагностическое значение.....	32
<i>Н.В. Тихонова, Е.А. Олохова, О.Ф. Веселова, М.Ю. Мысик, Л.А. Житомирская</i> Влияние нарушения сна на состояние здоровья и особенности фармакотерапии у пациентов пожилого возраста.....	47

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Е.Ю. Ефимова, А.И. Краюшкин, Ю.В. Ефимов</i> Вариантная анатомия показателей ширины базальных дуг верхней челюсти в зависимости от типа черепа.....	59
<i>А.Ю. Жариков, Н.Н. Якушев, О.Н. Мазко, О.Г. Макарова</i> Влияние тетрапептида Leu-Phe-Lys-Met на функцию почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.....	64
<i>Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина</i> Анализ взаимосвязи между уровнями асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина у пациентов с острым коронарным синдромом.....	71
<i>А.Л. Ясенявская, М.А. Самоструева, А.А. Цибизова, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева</i> Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса.....	79

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Т.В. Елизарова, Н.И. Зрячкин, Г.И. Чеботарева, М.А. Кузнецова, И.П. Фролова</i> Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка.....	86
--	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	95
--	----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>A.A. Dzhumagaziev, L.S. Dzhamayev, D.A. Bezrukova</i> The state of the pancreas in children and adults with obesity.....	6
<i>M.I. Dmitrievskaya, E.V. Sereda</i> Opioid receptors: opportunities and prospects.....	16
<i>O.M. Nazhmudinova, L.A. Goncharova, L.A. Udochkina, A.M. Kurkin, A.A. Zhidovinov, N.P. Provatar</i> Modern methods of radiation and instrumental diagnostics of cervical spine pathology in children.....	23
<i>A.A. Serebryakov, A.V. Kokhanov, A.A. Nikolaev</i> Uroproteins with antibacterial proprieties: value for clinic and diagnostic.....	32
<i>N.V. Tikhonova, E.A. Olokhova, O.F. Veselova, Mysik Mikhail Yu., L.A. Zhitomirova</i> Influence of sleep disorders on the health and features of pharmacotherapy in the elderly patients	47

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>E.Yu. Efimova, A.I. Krayushkin, Yu.V. Efimov</i> Variability of indicators of the width of the maxillary dental arches depending on the skull type.....	59
<i>A.Yu. Zharikov, N.N. Yakushev, O.N. Mazko, O.G. Makarova</i> Influence of Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide on the kidney function at experimental oxalate nephrolithiasis.....	64
<i>E.A. Polunina, K.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina, O.S. Polunina</i> Analysis of correlations between the levels of asymmetric dimethylarginine, high-sensitivity C-reactive protein, fractalkine and transferrin in patients with acute coronary syndrome.....	71
<i>A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva</i> The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of “social” stress.....	79

OBSERVATION FROM PRACTICE

<i>T.V. Elizarova, N.I. Zryachkin, G.I. Chebotareva, M.A. Kuznetsova, I.P. Frolova</i> Clinical case of congenital cytomegalovirus infection in a child.....	86
---	----

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....	95
---	-----------

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616. 37-056.52-073

DOI 10.17021/2020.15.3.6.15

© А.А. Джумагазиев, Л.С. Джамаев, Д.А. Безрукова, 2020

СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: anver_d@mail.ru.

Джамаев Лёма Самадович, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-928-218-20-03, e-mail: lema_dzhamaev1@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

В обзорной статье изучена проблема оценки состояния поджелудочной железы при ожирении у взрослых и детей, раскрыты дефиниции, применяемые в медицине для изменений в pancreas, указана разноречивость терминов, связанных с отложением жировых клеток в поджелудочной железе. Показаны диагностические возможности анамнеза, объективного статуса, параклинических данных (лабораторные, инструментальные показатели), определена тесная связь жировой инфильтрации поджелудочной железы с неалкогольной жировой болезнью печени, метаболическим синдромом. Подчеркнуто, что важнейшее значение в определении жировой инфильтрации поджелудочной железы отведено ультразвуковому исследованию, которое играет роль скрининга, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с их высокой чувствительностью и специфичностью. Указано, что литературные данные по оценке состояния поджелудочной железы при ожирении у детей немногочисленны и неоднозначны.

Ключевые слова: ожирение, поджелудочная железа, дети, взрослые, диагностика.

THE STATE OF THE PANCREAS IN CHILDREN AND ADULTS WITH OBESITY

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

Dzhamaev Lema S., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-928-218-20-03, e-mail: lema_dzhamaev1@mail.ru.

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

The review article examined the problem of assessing the state of the pancreas in obesity in adults and children, reveals the definitions that are used in medicine for changes in the pancreas, indicates the inconsistency of terms related to the deposition of fat cells in the pancreas. Diagnostic possibilities of anamnesis, objective status, paraclinical data (laboratory, instrumental indicators) are shown, the close connection of pancreatic fat infiltration with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome is emphasized. It is emphasized that the determining value in determining the fat infiltration of the pancreas is given to ultrasound examination, which is assigned the role of screening, computed tomography and magnetic resonance imaging, with their high sensitivity and specificity. It is indicated that the literature data on the assessment of the state of the pancreas in children with obesity are few and ambiguous.

Key words: obesity, pancreas, children, adults, diagnostics.

Введение. В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости ожирением как у взрослых, так и детей, принимая размеры самой распространенной хронической болезни на планете [2, 6]. Избыточная масса тела и ожирение в детской популяции во всем мире приняли настолько тревожный характер, что Всемирная организация здравоохранения была вынуждена создать специальную «комиссию высокого уровня по ликвидации детского ожирения» [3].

На развитие ожирения влияют как внешние (физическая активность, уклад питания в семье), так и внутренние (генетическая предрасположенность, антропометрия матери) факторы. Истоки ожирения могут закладываться еще до рождения, когда плод вынашивается женщиной с ожирением [41] или с определенным генетическим полиморфизмом [19]. Быстрый темп физического развития во время младенчества может увеличить риск развития ожирения [7]. Раннее введение прикорма также способствует повышению риска ожирения в последующем [11]. В более старшем возрасте питание с высоким содержанием насыщенных жиров, красного мяса связано с поражением поджелудочной железы (ПЖ): экзокринной недостаточностью, острым и хроническим панкреатитом [43, 54], развитием сахарного диабета 2 типа, а также раком поджелудочной железы [22]. При ожирении, особенно при его висцеральной форме, характерным является эктопическое отложение жировой ткани в различных органах и тканях, включая сердце, печень (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), почки, мышцы, а также ПЖ. Избыточная масса тела и ожирение связаны с постепенно увеличивающимся объемом ПЖ [24, 25].

Основные исследования по изменениям ПЖ при ожирении выполнены у взрослых пациентов.

Состояние ПЖ при ожирении у взрослых. Данные по состоянию ПЖ при ожирении у взрослых разрознены, отсутствуют единые подходы к оценке выявляемых изменений. Об этом свидетельствует и разноречивость терминологии, связанной с отложением жировых клеток в ПЖ: от «жирной» ПЖ, жирового замещения, жировой инфильтрации до липоматозной псевдогипертрофии, неалкогольного жирового стеатогепатоза и стеатоза ПЖ. В настоящее время изменения в ПЖ при ожирении чаще принято рассматривать как стеатоз ПЖ, морфологически проявляющийся количественным возрастанием адипоцитов [14]. Классификация стеатоза ПЖ по клинике отсутствует, вместе с тем разработана гистологическая шкала по росту числа адипоцитов [44]. С учетом данных литературы можно выделить липоматоз (замещение жиром экзокринных желез, внеацинарное накопление жира) и стеатоз (внутриацинарное накопление жира в паренхиме органа). Считается, что липоматоз ПЖ необратим, а стеатоз ПЖ рассматривается как потенциально обратимый процесс [14, 44]. Поскольку диагностическая биопсия ПЖ проводится крайне редко, дифференцировать стеатоз и липоматоз ПЖ в повседневной клинической практике затруднительно. Отсутствие единой номенклатуры стеатоза ПЖ при ожирении и четких диагностических критериев не позволяет судить о его истинной распространенности и возможных последствиях.

Отмечается, что ожирение, способствуя развитию жировой инфильтрации печени и ПЖ, а также инсулинорезистентности, приводит к увеличению уровня маркеров воспаления [45, 46], перенасыщению желчи холестерином, избыточной продукции холецистокинина, панкреатических ферментов, нарушению оттока панкреатических ферментов [22, 42, 53].

Ожирение тесно связано с метаболическим синдромом (МС), представляющим собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления. Хронологически одним из начальных признаков МС является наличие абдоминального ожирения, которое рассматривается как предвестник инсулинорезистентности, проатерогенных изменений липидного спектра и повышения артериального давления. Обсуждается возможность включения в критерии диагностики МС НАЖБП, а в настоящее время и стеатоза ПЖ [22].

В историческом плане первые данные по этой проблеме были даны в 1920-х гг. исследователем J.H. Schaefer, который указал, что у людей с ожирением масса ПЖ выше, чем у людей с нормальной массой тела [39]. Морфология стеатоза ПЖ была описана несколько позже R.F. Ogilvie, установившем, что у умерших людей с ожирением содержание жира в ПЖ было выше, чем у таковых без ожирения: 17 и 9 % жира, соответственно [33]. По данным аутопсии T.S. Olsen продемонстрировал, что содержание жира в ПЖ повышается как с возрастом, так и с нарастанием степени ожирения [34].

Позже было выявлено, что количество жира в ПЖ не только ассоциировано со значениями индекса массы тела (ИМТ), объемом висцерального жира, но и увеличивается при наличии дислипидемии, МС, НАЖБП, сахарного диабета 2 типа [25, 30, 31, 44, 50, 51, 52, 54].

По данным исследований, проведенных в азиатских странах, частота стеатоза ПЖ в общей популяции может составлять от 16 до 35 % [51], а у детей, по результатам анализа данных госпитализированных пациентов детского возраста, – до 10 % [35].

Установлено негативное влияние ожирения на исходы заболеваний ПЖ. У больных ожирением чаще развиваются тяжелые формы, а также системные и местные осложнения острого панкреатита. Выявлено увеличение длительности госпитализации, смертности, а также более высокие расходы на госпитализацию при остром панкреатите у пациентов с морбидным ожирением [20, 21, 32]. Риск возникновения рака ПЖ при наличии ожирения повышается в 2 раза, и особенно он высок при наличии абдоминального ожирения [28]. О высокой частоте развития рака ПЖ при стеатозе ПЖ свидетельствуют и данные других авторов [38, 44]. При панкреатодуоденэктомии у пациентов со стеатозом ПЖ повышен риск кровотечения во время операции и формирования послеоперационной панкреатической фистулы [27].

Для диагностики стеатоза ПЖ применяются общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Жалобы при стеатозе ПЖ имеют неспецифический характер. Возможен болевой синдром. Панкреаталгии при стеатозе ПЖ бывают низкой или умеренной интенсивности, с локализацией в эпигастрии или в левом подреберье, усиливающиеся или возникающие после еды, с возможной иррадиацией в спину. Диспепсия в виде тошноты, рвоты, вздутия живота отмечаются у каждого второго больного. Иногда наблюдается учащение частоты стула более 2 раз в день и его жидкая консистенция. Стеаторея бывает редко, обычно она наблюдается у пациентов с выраженным стеатозом ПЖ или стеатопанкреатитом с признаками внешнесекреторной недостаточности. Описан неспецифичный симптом «рубиновых капелек» (симптом Тужилина), «капелек кровавой росы», для которого характерно наличие возвышающихся над поверхностью кожи сосудистых аневризм, расположенных на животе и верхней половине туловища, который также встречается при хроническом панкреатите [10]. Гистологическое исследование проводится при биопсии во время оперативного вмешательства, при аспирационной биопсии или аутопсии [49]. Биопсия ПЖ проводится только при подозрении на возможное развитие онкологического процесса в органе.

Особенностями поражения ПЖ при ожирении у взрослых являются отсутствие или незначительные изменения биохимических показателей. Стеатоз ПЖ чаще встречается у мужчин, людей старше 36 лет, при наличии критериев МС (повышенного уровня систолического и диастолического артериального давления, глюкозы натощак, триглицеридов), повышенного уровня холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, аланинаминотрансферазы, более высоких показателей в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы и лептина, а также при пониженных уровнях холестерина липопротеидов высокой плотности, адипонектина и низкой активности липазы сыворотки крови при наличии инсулинорезистентности [29, 30]. Уровень амилазы, как правило, невысокий.

Выявление стеатоза ПЖ проводится инструментальными методами с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магниторезонансной томографии (МРТ). Лучевые методы диагностики позволяют объективизировать диагностику стеатоза ПЖ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в определении жировой инфильтрации ПЖ обладают КТ и МРТ, а УЗИ считается методом скрининга.

С появлением новых высокоразрешающих технологий роль УЗИ в детализации стеатоза ПЖ многократно возросла [8, 16]. Включение доплерографических методик УЗИ позволяет дополнить результаты визуализации ПЖ. Применяют трансабдоминальное и эндоскопическое УЗИ. Преимуществами трансабдоминального УЗИ являются доступность, информативность, высокая чувствительность, неинвазивный характер, отсутствие противопоказаний, небольшая продолжительность исследования, безопасность для пациента и относительно невысокая стоимость. К недостаткам можно отнести субъективность оценки, низкую специфичность, отсутствие общепринятых доказанных критериев диагностики и классификационных критериев степени выраженности стеатоза, сложность визуализации ПЖ при наличии выраженного абдоминального ожирения. Указано, что чувствительность диагностики стеатоза ПЖ при УЗИ варьирует от 37 до 94 %, а специфичность – от 48 до 100 % [18]. УЗИ позволяет определить форму, контур, размеры всех отделов ПЖ, эхогенность внутренней структуры и состояние главного панкреатического протока. Измерение размеров ПЖ проводится перпендикулярно к ее продольной оси в трех точках: на уровне головки, тела и хвоста. У здоровых людей контуры ПЖ четкие, ровные; внутренняя акустическая структура гомогенна, эхогенность равна или незначительно выше эхогенности неизмененной печени.

Для стеатоза ПЖ, по данным УЗИ, характерно неравномерное повышение эхогенности, незначительное нарушение визуализации внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости), контуры могут быть нечеткими («смазанность контуров»). Размеры ПЖ соответствуют верхней границе нормы или превышают ее. Наблюдаемая ультразвуковая картина часто трактуется как «диффузные изменения поджелудочной железы» [15, 26]. Стеатоз ПЖ часто сочетается со стеатозом

печени. При этом экзогенность печени будет выше, чем паренхимы почки. Поэтому рекомендуется сравнивать плотность ПЖ с плотностью почки, это можно выполнить пошагово: сравнить плотность печени и почки, а затем ПЖ и печени. Стеатоз ПЖ диагностируется, если ее плотность выше плотности паренхимы почки.

Признаками стеатоза ПЖ, по данным эндосонографии, будет повышенная экзогенность ткани ПЖ по сравнению с ретроперитонеальной клетчаткой [8, 47].

С помощью КТ оценивают структуру, плотность ткани ПЖ в единицах Хаунсфилда HU (Hounsfield unit), что позволяет в динамике сравнивать результаты, разработать критерии диагностики стеатоза ПЖ [36]. К преимуществам КТ также относят неинвазивный характер исследования и высокую точность, ее можно рассматривать как «достоверный» метод диагностики стеатоза ПЖ. К недостаткам следует отнести относительно высокую стоимость, низкую доступность, наличие ионизирующего облучения.

МРТ-метод получения послойных изображений, в основе которого лежат реакции ядер водорода на воздействие радиочастотных импульсов в стабильном магнитном поле, обеспечивает визуализацию глубоко расположенных биологических тканей в различных проекциях. МРТ позволяет оценить размеры, контуры и форму органа. Достоинства МРТ: высокая чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ, неинвазивный характер, отсутствие ионизирующего излучения; недостатки: высокая стоимость, низкая доступность из-за недостаточной оснащенности, наличие противопоказаний (абсолютных: наличие в теле металлических инородных тел, ферромагнитных материалов, электронных приспособлений и относительных: наружный водитель ритма, беременность, выраженная клаустрофобия), необходимость длительно сохранять неподвижное состояние. Современные вариации МРТ (мультилипидный пиковый, T2-взвешенное изображение, быстрая одновоксельная протонная МР-спектроскопия) по точности диагностики стеатоза сопоставимы с результатами гистологического исследования, позволяя существенно повысить чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ [9, 10, 12,40]. При стеатозе ПЖ, по данным МРТ, могут быть выявлены гомогенные изменения структуры, некоторое увеличение размеров органа, повышение содержания липидов.

Состояние ПЖ при ожирении у детей. В детском возрасте осложнения, связанные с ожирением, возникают задолго до клинической манифестации. Одним из них считается жировое перерождение ПЖ, которое в настоящее время рассматривается как наиболее распространенная во всем мире неинфекционная патология ПЖу детей. Признано, что ведущим в патогенезе заболевания у детей является избыток свободных жирных кислот, способствующий аккумуляции жира в паренхиматозных органах, в том числе в ПЖ, нарушению функции островковых и ацинарных клеток и, как следствие, приводящий к эндо- и экзокринной панкреатической недостаточности [17].

Данные о распространенности стеатоза ПЖ при ожирении у детей единичны [44, 48]. Y.H. Pham и соавторы (2016) провели обследование 232 детей в возрасте 2–18 лет с использованием КТ органов брюшной полости. При ожирении частота стеатоза ПЖ выявлена в два раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела [35].

В другом исследовании, использовавшем метод МРТ, у 158 детей с избыточной массой тела и ожирением показано, что у детей с ожирением, осложненным НАЖБП, количество жировой массы в ПЖ было существенно выше, чем при простом ожирении [37]. При этом выявлена корреляция между количеством панкреатического жира с печеночной и висцеральной жировой массой, а также с уровнем инсулина, С-пептида в крови и индексом инсулинорезистентности. Более высокое содержание жира как в ПЖ, так и в печени отмечено у детей с предиабетом.

Поданным Е.И. Алешиной и соавторов (2014), при обследовании детей с ожирением в возрасте 12–17 лет признаки стеатоза ПЖ и НАЖБП, по данным УЗИ, были выявлены в 70 и 46,6 % случаев, соответственно, и были связаны с ИМТ, признаками МС (окружность талии, инсулинорезистентность, нарушения углеводного или липидного обмена), уменьшением уровня панкреатической эластазы-1 в кале. Для детей с ожирением были характерны: изжога, сухость во рту, метеоризм, неустойчивый стул, наличие «жирного» стула, что было связано с ухудшением внешнесекреторной функции ПЖ, с развитием ее стеатоза. Был сделан вывод о том, что «наличие стеатоза ПЖ является манифестацией метаболического синдрома у детей, наряду с ожирением и стеатозом печени»[1].

Н.Ю. Завгородня и О.Ю. Лукьяненко (2017) наличие стеатоза ПЖ у детей с избыточным весом и ожирением определяли с помощью УЗИ органов брюшной полости [8]. Выявлено, что стеатоз ПЖ характеризуется неспецифической клинической картиной с преобладанием диспептических явлений, снижением уровня амилазы сыворотки крови, стеатореей, синдромом избыточного бактериального

роста в кишечнике, умеренной СОЭ.

М. Cohen с соавторами (2014) показали, что количество панкреатического жира у детей коррелирует не только с печеночным и висцеральным жиром, но и с общим процентом жировой массы в составе тела [23].

При сравнительной оценке частоты отложения жира в ПЖ у детей с избыточной массой тела и ожирением выявлено, что более чем у 2/3 детей признаки стеатоза ПЖ встречались одинаково часто у детей с избыточной массой тела и ожирением – в 86,7 и 85 % случаев, соответственно. Наиболее типичными УЗИ-признаками стеатоза ПЖ являются: увеличение размеров ПЖ, повышение акустической плотности и наличие гиперэхогенных включений в 88,3 % случаев у детей с ожирением и в 43,3 % у детей с избыточной массой тела [4].

При изучении сравнительной частоты встречаемости стеатоза ПЖ у взрослых и детей при ожирении, по данным УЗИ, вторичные изменения ПЖ при ожирении зафиксированы в 92% случаев, с одинаковой частотой у взрослых и детей [13].

У детей с ожирением выявляется положительная корреляция ИМТ со стеатозом ПЖ и уровнем лептина в сыворотке крови [5].

Заключение. Литературные данные по стеатозу поджелудочной железы у детей при ожирении по сравнению со взрослыми немногочисленны. В педиатрии отсутствует клиническая классификация стеатоза поджелудочной железы, недостаточно описано влияние ожирения на исходы заболеваний поджелудочной железы у детей, не разработана гистологическая шкала по росту числа адипоцитов при ожирении, приведены единичные неоднозначные сообщения по лабораторным показателям при стеатозе поджелудочной железы. Вместе с тем имеющиеся исследования свидетельствуют о том, что рассматриваемая проблема актуальна и в педиатрии, а учитывая высокую частоту ожирения у современных детей, у них следует ожидать аккумуляцию жировых клеток в паренхиматозных органах, в том числе в поджелудочной железе. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение предикторов стеатоза поджелудочной железы, распространенности при экзогенно-конституциональном ожирении с акцентом на разработке мер профилактики в детском возрасте, когда репаративные возможности организма выше.

Список литературы

1. Алешина, Е. И. Стеатоз печени и стеатоз жирной поджелудочной железы – две мишени метаболического синдрома у детей / Е. И. Алешина, В. П. Новикова, В. А. Гурьева, И. А. Бурнышева, Е. А. Усыченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 8 (108). – С. 16–20.
2. Безрукова, Д. А. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, М. В. Богданьянц, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Е. В. Трубина // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. № 3. – С. 13–21.
3. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 01 апреля 2020. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 21.04.2020.
4. Гурова, М. М. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей / М. М. Гурова, А. А. Гусев, В. П. Новикова / М. М. Гурова, А. А. Гусева, В. П. Новикова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – № 2. – С. 7–12.
5. Джамаев, Л. С. Стеатоз поджелудочной железы у детей с конституционально-экзогенным ожирением / Л. С. Джамаев, А. А. Джумагазиев // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № S5. – С. 136.
6. Джумагазиев, А. А. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Л. С. Джамаев // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 250–256.
7. Джумагазиев, А. А. Физическое развитие детей первых двух лет жизни, родившихся от матерей с избыточной массой тела и ожирением / А. А. Джумагазиев, Н. М. Шилина, И. Б. Дадова, И. П. Малышева, Д. В. Райский, Н. Ю. Никулина, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Г. С. Хазова, А. Ю. Шмелева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 121–130.
8. Завгородня, Н. Ю. Клініко-лабораторні особливості стеатозу підшлункової залози у дітей з надлишковою вагою та ожирінням / Н. Ю. Завгородня, О. Ю. Лук'яненко // Гастроентерологія. – 2017. – Т. 51, № 1. – С. 22–27.
9. Ивашкин, В. Т. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 560 с.
10. Ивашкин, В. Т. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколина. – М. : Литтерра, 2014. – 240 с.

11. Конь, И. Я. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах РФ. Сообщение 2. Результаты мультицентрового изучения особенностей питания детей первого года жизни в Российской Федерации / И. Я. Конь, М. В. Гмошинская, Т. Э. Боровик, Е. М. Булатова, А. А. Джумагазиев, К. С. Ладодо, Е. И. Прахин, Л. А. Решетник, Н. Е. Санникова, Е. М. Фатеева, В. И. Фурцев, Н. М. Шилина // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 54–59.
12. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 736 с.
13. Павловская, Е. В. Состояние поджелудочной железы при ожирении у взрослых и детей // Е. В. Павловская, А. В. Стародубова, Т. В. Строкова, М. В. Зейгарник, С. Д. Косюра, А. Г. Сурков, М. Э. Багаева, Б. С. Каганов // Вопросы диетологии. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 10–16.
14. Пиманов, С. И. Стеатоз поджелудочной железы – «белое пятно» панкреатологии / С. И. Пиманов // Медицинский совет. – 2014. – № 11. – С. 22–26.
15. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей : в 5 т. / под ред. Г. Е. Труфанова, В. В. Рязанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1 : Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости. – 240 с.
16. Пыков, М. И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии / М. И. Пыков, К. В. Ваголин. – М. : Видар, 1998. – 373 с.
17. Степанов, Ю. М. Стеатоз поджелудочной железы у детей. Ч. 1 : Этиология, эпидемиология, патогенез / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородняя, О. Ю. Лукьяненко // Гастроэнтерология. 2017. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/steatoz-pozheludochnoy-zhelezy-u-detey-chast-1-etilogiya-epidemiologiya-patogenez-svobodnyj>. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 22.04.2020.
18. Трофимова, Т. Н. Лучевая анатомия человека / Т. Н. Трофимова. – СПб. : СпбМАПО, 2005. – 496 с.
19. Шилина, Н. М. Фенотипические проявления полиморфизма rs 9939609 гена FTO в диаде мать-дитя / Н. М. Шилина, Е. Ю. Сорокина, А. А. Джумагазиев, Е. А. Пырьева, И. Я. Конь, Л. В. Дикарева, У. М. Лебедева, К. М. Степанов, И. П. Малышева, Л. М. Акмаева, О. Н. Макурина // Вопросы детской диетологии. – 2017. – № 4. – С. 14–20.
20. Acharya, C. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans / C. Acharya, R. A. Cline, D. Jaligama, P. Noel, J. P. Delany, K. Bae, A. Furlan, C. J. Baty, J. M. Karlsson, B. L. Rosario, K. Patel, V. Mishra, C. Dugampudi, D. Yadav, S. Navina, V. P. Singh // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 2. – P. 466–475.
21. Acharya, C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / C. Acharya, S. Navina, V. P. Singh // Pancreatology. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 403–408.
22. Catanzaro, R. Exploring the metabolic syndrome : Nonalcoholic fatty pancreas disease / R. Catanzaro, B. Cuffary, A. Italia, F. Marotta // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 34. – P. 7660–7675.
23. Cohen, M. Ectopic fat in youth : the contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances / M. Cohen, C. Syme, M. Deforest, G. Wells, G. Detzler, H. L. Cheng, B. McCrindle, A. Hanley, J. Hamilton // Obesity (Silver Spring). – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 1280–1286.
24. DeSouza, S. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis / S. V. DeSouza, R. G. Singh, H. D. Yoon, R. Murphy, L. D. Plank, M. S. Petrov // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 757–766.
25. Incio, J. Obesity-Induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy / J. Incio, H. Liu, P. Suboj, S. M. Chin, I. X. Chen, M. Pinter, M. R. Ng, H. T. Nia, J. Grahovac, S. Kao, S. Babykutty, Y. Huang, K. Jung, N. N. Rahbari, X. Han, V. P. Chauhan, J. D. Martin, J. Kahn, P. Huang, V. Desphande, J. Michaelson, T. P. Michelakos, C. R. Ferrone, R. Soares, Y. Boucher, D. Fukumura, R. K. Jain // Cancer Discov. – 2016. – Vol. 6, № 8. – P. 852–869.
26. Jeong, H. T. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominalsonography: correlations with metabolic syndrome / H. T. Jeong, M. S. Lee, M. J. Kim // J. Clin. Ultrasound. – 2015. – Vol. 43. – P. 98–108.
27. Gaujoux, S. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / S. Gaujoux, A. Cortes, A. Couvelard, S. Noullet, L. Clavel, V. Rebours, P. Lévy, A. Sauvanet, P. Ruszniewski, J. Belghiti // Surgery. – 2010. – Vol. 148, № 1. – P. 15–23.
28. Genkinger, J. M. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk / J. M. Genkinger, D. Spiegelman, K. E. Anderson, L. Bernstein, P. A. Van Den Brandt, E. E. Calle, D. R. English, A. R. Folsom, J. L. Freudenheim, C. S. Fuchs, G. G. Giles, E. Giovannucci, P. L. Hom-Ross, S. C. Larson, M. Leitzmann, S. Männistö, J. R. Marshall, A. B. Miller, A. V. Patel, T. E. Rohan, R. Z. Stolzenberg-Solomon, B. A. J. Vernage, J. Virtamo, B. J. Willcox, A. Wolk, R.G. Ziegler, S. A. Smith-Warner // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 129. – P. 1708–1717.
29. Lee, J. S. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J. S. Lee, S. H. Kim, D. W. Jun, J. H. Han, E. C. Jang, J. Y. Park, B. K. Son, S. H. Kim, Y. J. Jo, Y. S. Park, Y. S. Kim // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 1869–1875
30. Lê, K. A. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relations with other fat deposits and inflammatory markers / K. A. Lê, E. E. Ventura, J. Q. Fisher, J. N. Davis, M. J. Weigensberg, M. Punyanitya, H. H. Hu, K. S. Nayak, M. I. Goran // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 485–490.

31. Lesmana, C. R. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Diseases (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital : a large cross sectional study / C. R. Lesmana, L. S. Pakasi, S. Inggriani, M. L. Aidawati, L. A. Lesmana // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 174.
32. Navina, S. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity / S. Navina, C. Acharya, J. P. DeLany, L. S. Orlichenko, C. J. Baty, S. S. Shiva, C. Durgampudi, J. M. Karlsson, K. Lee, K. T. Bae, A. Furlan, J. Behari, S. Liu, T. McHale, L. Nichols, G. I. Papachristou, D. Yadav, V. P. Singh // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 3, № 107. – P. 107ra110.
33. Ogilvie, R. The island of langerhans in 19 cases of obesity // *J. Pathol.* – 1933. – Vol. 37, № 3. – P. 473–481.
34. Olsen, T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* – 1978. – Vol. 86A, № 5. – P. 367–373.
35. Pham, Y. H. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center / Y. H. Pham, B. A. Bingham, C. S. Bell, S. A. Greenfield, S. D. John, L. H. Robinson, M. A. Eissa // *South Med. J.* – 2016. – Vol. 109. – P. 196–198.
36. Pinnick, K. E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition / Pinnick, S. C. Collins, C. Londos, D. Gauguier, A. Clark, B. A. Fielding // *Obesity (Silver Spring).* – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 522–530.
37. Pacifico, L. Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, M. Di Martino, C. Anania, G. M. Andreoli, M. Bezzi, C. Catalano, C. Chiesa // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 15. – P. 4688–4695.
38. Rebours, V. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN) / V. Rebours, S. Gaujoux, G. d'Assignies, A. Sauvanet, P. Ruszniewski, P. Lévy, V. Paradis, P. Bedossa, A. Couvelard // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, № 15. – P. 3522–3528.
39. Schaefer, J. H. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study / J. H. Schaefer, R. Catanzaro, B. Cuffari, A. Italia, F. Marotta // *Anat. Rec.* – 1926. – Vol. 32. – P. 119–132.
40. Sharma, P. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques / P. Sharma, M. Altbach, J. P. Galons, B. Kalb, D. R. Martin // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 17–26.
41. Shilina, N. Mothers' BMI influence on physical development of infants genetically predisposed to obesity / N. Shilina, E. Sorokina, A. Dzhumagaziev, E. Netunaeva, I. Malysheva, L. Akmaeva, E. Pyryeva, I. Kon // *52nd Annual Meeting of ESPGHAN in Glasgow, 5–8 June 2019.* – 2019. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 1046.
42. Setiawan, V. W. Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort / V. W. Setiawan, S. J. Pandol, J. Porcel, P. C. Wei, L. R. Wilkens, L. Le Marchand, M. C. Pike, K. R. Monroe // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 257–265.
43. Singh, R. G. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. G. Singh, H. D. Yoon, L. M. Wu, J. Lu, L. D. Plank, M. S. Petrov // *Metabolism.* – 2017. – Vol. 69. – P. 1–13.
44. Smits, M. M. The clinical significance of pancreatic steatosis / M. M. Smits, E. J. van Geenen // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 169–177.
45. Sotoudehmanesh, R. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas by Endoscopic Ultrasonography / R. Sotoudehmanesh, A. Tahmasbi, A. Sadeghi, H. Hosseini, M. Mohamadnejad // *Pancreas.* – 2019. – Vol. 48, № 9. – P. 1220–1224. doi: 10.1097/MPA.0000000000001396.
46. Stepanov, Yu. M. Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease / Yu. M. Stepanov, O. Yu. Lukianenko, N. Yu. Zavorodnia, N. H. Hravuyrovska // *Здоров'я дитини.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. 670–676.
47. Staaf, J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity // J. Staaf, V. Labmayr, K. Paulmichl, H. Manell, J. Cen, I. Ciba, M. Dahlbom, K. Roomp, C. H. Anderwald, M. Meissnitzer, R. Schneider, A. Forslund, K. Widhalm, J. Bergquist, H. Ahlström, P. Bergsten, D. Weghuber, J. Kullberg // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 358–365.
48. Szczepaniak, L. S. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans : racial and ethnic variations / L. S. Szczepaniak, R. G. Victor, R. Mathur, M. D. Nelson, E. W. Szczepaniak, N. Tyer, I. Chen, R. H. Unger, R. N. Bergman, I. Lingvay // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 2377–2383.
49. Tariq, H. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature / H. Tariq, S. Nayudu, S. Akella, M. Glandt, S. Chilimuri // *Gastroenterology Res.* – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 87–91.
50. Wang, C. Y. Enigmatic ectopic fat : prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population / C. Y. Wang, H. Y. Ou, M. F. Chen, T. C. Chang, C. J. Chang // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. – Vol. 3, № 1. – P. e000297.
51. Wong, V. W. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function : a population study using fat-water magnetic resonance imaging / V. W. Wong, G. L. Wong, D. K. Yeung, J. M. Abrigo, A. P. Kong, R. S. Chan, A. M. Chim, J. Shen, C. S. Ho, J. Woo, W. C. Chu, H. L. Chan // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, № 4. – P. 589–597.
52. Wu, W. C. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome : case control retrospective study / W. C. Wu, C. Y. Wang // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 77.

53. Zhao, Z. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk : A Systematic Review and Meta-analysis / Z. Zhao, Z. Yin, Z. Pu, Q. Zhao // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 15, №4. – P.486–493. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.143.

54. Zhou, J. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population / J. Zhou, M. L. Li, D. D. Zhang, H. Y. Lin, X. H. Dai, X. L. Sun, J. T. Li, L. Y. Song, H. Peng, M. M. Wen // Pancreatol. – 2016. – Vol. 16. – P. 578–583.

References

1. Aleshina E. I., Novikova V. P., Gur'eva V. A., Burnysheva I. A., Usychenko E. A. Steatoz pečeni i steatoz zhirnomy podzheludochnoy zhelezy – dve misheni metabolicheskogo sindroma u detey [Steatosis of the liver and fatty pancreas – two targets of the metabolic syndrome in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology], 2014, no. 8 (108), pp. 16–20.

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

3. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Ozhirenie i izbytochnyy ves. [The world health organization. Obese and overweight]. Informatsionnyy byulleten' VOZ [WHO fact sheet]. 01 April 2020. Available at : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (accessed 21 April 2020).

4. Gurova M. M., Guseva A. A., Novikova V. P. Sostoyanie podzheludochnoy zhelezy pri ozhireнии u detey [The state of the pancreas in obese children]. Voprosy detskoй dietologii [Questions of child nutrition], 2014, no. 2, pp. 7–12.

5. Dzhamaev L.S., Dzhumagaziev A.A. Steatoz podzheludochnoy zhelezy u detey s konstitutsional'no-ekzogennym ozhireniem [Pancreatic steatosis in children with constitutional exogenous obesity]. Voprosy pitaniya [Nutrition issues], 2018, vol. 87, no. 5, p. 136.

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

7. Dzhumagaziev A. A., Shilina N. M., Dadova I. B., Malysheva I. P., Rayskiy D. V., Nikulina N. Yu, Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Khazova G. S., Shmeleva A. Yu. Fizicheskoe razvitie detey pervykh dvukh let zhizni, rodivshikhsya o tmaterey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [Physical development of children of the first two years of life born from mothers with the excess body weight and obesity]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2019, vol. 14, no. 3, pp. 121–130.

8. Zavgorodnya N. Yu., Luk'yanenko O. Yu. Kliniko-laboratorniy osoblivosty steatozu pidshlunkovoї zalozi u ditey z nadlishkovoyu vagoyu ta ozhirinniyam [Clinical and laboratory features of pancreatic steatosis in children with overweight and obesity]. Gastroenterologiya [Gastroenterology], 2017, vol. 51, no. 1, pp. 22–27.

9. Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S. Spravochnik po instrumental'nym issledovaniyam i vmeshatel'stvam v gastroenterologii [Handbook of instrumental research and interventions in gastroenterology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 560 p.

10. Ivashkin V. T., Shifrin O. S., Sokolina I. A. Khronicheskiy pankreatit, steatoz podzheludochnoy zhelezy i steatopankreatit [Chronic pancreatitis, steatosis of the pancreas and steatohepatitis]. Moscow, Litterra, 2014, 240 p.

11. Kon' I. Ya., Gmoshinskaya M. V., Borovik T. E., Bulatova E. M., Dzhumagaziev A. A., Ladodo K. S., Prakhin E. I., Reshetnik L. A., Sannikova N. E., Fateeva E. M., Furtsev V. I., Shilina N. M. Osobennosti vvedeniya produktov i blyud prikorma v razlichnykh regionakh RF. Soobshchenie 2. Rezul'taty mul'titsentrovogo izucheniya osobennostey pitaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [Features of introduction of complementary foods and dishes in various regions of the Russian Federation. Message 2. Results of a multicenter study of the nutritional characteristics of children in the first year of life in the Russian Federation]. Voprosy detskoй dietologii [Questions of child nutrition], 2006, vol. 4, no. 4, pp. 54–59.

12. Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A. Bolezni podzheludochnoy zhelezy [Diseases of the pancreas]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 736 p.

13. Pavlovskaya E. V., Starodubova A. V., Strokova T. V., Zeygarnik M. V., Kosyura S. D., Surkov A. G., Bagaeva M. E., Kaganov B. S. Sostoyanie podzheludochnoy zhelezy pri ozhireнии u vzroslykh i detey [The state of the pancreas in obese adults and children]. Voprosy dietologii [Questions of dietetics], 2016, vol. 6, no. 4, pp. 10–16.

14. Pimanov S. I. Steatoz podzheludochnoy zhelezy – «beloe pyatno» pankreatologii [Pancreatic steatosis is a “white spot” of pancreatology]. Meditsinskiy Sovet [Medical Council], 2014, no. 11, pp. 22–26.

15. Prakticheskaya ul'trazvukovaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachey v 5 t. T. 1. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy organov bryushnoy polosti [Practical ultrasound diagnostics: a guide for doctors in 5 t. T. 1. Ultrasound diagnostics of diseases of the abdominal cavity]. Ed. G. E. Trufanov, V. V. Ryazanov. Moscow, GEOTAR-Media, 2016, 240 p.

16. Pykov M. I., Vatolin K. V. Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike v pediatrii [Clinical guide to ultrasound diagnostics in Pediatrics]. Moscow, Vidar, 1998. 373 p.

17. Stepanov Yu. M., Zavgorodnyaya N. Yu., Luk'yanenko O. Yu. Cteatoz podzheludochnoy zhelezy u detey. Chast' I. Etiologiya, epidemiologiya, patogenez [Steatosis of the pancreas in children. Part I. Etiology, epidemiology, pathogenesis]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology], 2017, no. 1. Available at : <https://cyberleninka.ru/article/n/cteatoz-pozheludochnoy-zhelezy-u-detey-chast-1-etologiya-epidemiologiya-patogenez> (accessed 22 April 2020).
18. Trofimova T.N. Luchevaya anatomiya cheloveka [Human radiation anatomy]. Saint Petersburg, SpbMAPO, 2005, 496 p.
19. Shilina N. M., Sorokina E. Yu., Dzhumagaziev A. A., Pyr'eva E. A., Kon' I. Ya., Dikareva L. V., Lebedeva U. M., Stepanov K. M., Malysheva I. P., Akmaeva L. M., Makurina O. N. Fenotipicheskie proyavleniya polimorfizma rs 9939609 gena FTO v diade mat'-ditya [Phenotypic manifestations of the rs 9939609 polymorphism of the FTO gene in the mother-child dyad]. *Voprosy detskoj dietologii* [Questions of child nutrition], 2017, no. 4, pp. 14–20.
20. Acharya C., Cline R. A., Jaligama D., Noel P., Delany J. P., Bae K., Furlan A., Baty C. J., Karlsson J. M., Rosario B. L., Patel K., Mishra V., Dugampudi C., Yadav D., Navina S., Singh V. P. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology*, 2013, vol. 145, no. 2, pp. 466–475.
21. Acharya C., Navina S., Singh V. P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*, 2014, vol. 14, no. 5, pp. 403–408.
22. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 22, no. 34, pp. 7660–7675.
23. Cohen M., Syme C., Deforest M., Wells G., Detzler G., Cheng H. L., McCrindle B., Hanley A., Hamilton J. Ectopic fat in youth: the contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, vol. 22, no. 5, pp. 1280–1286.
24. DeSouza S., Singh R. G., Yoon H. D., Murphy R., Plank L. D., Petrov M. S. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, vol. 12, no. 8, pp. 757–766.
25. Incio J., Liu H., Suboj P., Chin S. M., Chen I. X., Pinter M., Ng M. R., Nia H. T., Grahovac J., Kao S., Babykutty S., Huang Y., Jung K., Rahbari N. N., Han X., Chauhan V. P., Martin J. D., Kahn J., Huang P., Desphande V., Michaelson J., Michelakos T. P., Ferrone C. R., Soares R., Boucher Y., Fukumura D., Jain R. K. Obesity-Induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy. *Cancer Discov.* 2016, vol. 6, no. 8, pp. 852–869.
26. Jeong H. T., Lee M. S., Kim M. J. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominal sonography: correlations with metabolic syndrome. *Clin. Ultrasound*, 2015, vol. 43, pp. 98–108.
27. Gaujoux S., Cortes A., Couvelard A., Nouillet S., Clavel L., Rebours V., Lévy P., Sauvanet A., Ruszniewski P., Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 2010, vol. 148, no. 1, pp. 15–23.
28. Genkinger J. M., Spiegelman D., Anderson K. E., Bernstein L., Van Den Brandt P. A., Calle E. E., English D. R., Folsom A. R., Freudenheim J. L., Fuchs C. S., Giles G. G., Giovannucci E., Horn-Ross P. L., Larsson S. C., Leitzmann M., Männistö S., Marshall J. R., Miller A. B., Patel A. V., Rohan T. E., Stolzenberg-Solomon R. Z., Verhage B. A. J., Virtamo J., Willcox B. J., Wolk A., Ziegler R. G., Smith-Warner S. A. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int. J. Cancer*, 2011, vol. 129, pp. 1708–1717.
29. Lee J. S., Kim S. H., Jun D. W., Han J. H., Jang E. C., Park J. Y., Son B. K., Kim S. H., Jo Y. J., Park Y. S., Kim Y. S. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 15, pp. 1869–1875.
30. Lê K. A., Ventura E. E., Fisher J. Q., Davis J. N., Weigensberg M. J., Punyanitya M., Hu H. H., Nayak K. S., Goran M. I. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, pp. 485–490.
31. Lesmana C. R., Pakasi L. S., Inggriani S., Aidawati M. L., Lesmana L. A. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.*, 2015, vol. 15, pp. 174.
32. Navina S., Acharya C., DeLany J. P., Orlichenko L. S., Baty C. J., Shiva S. S., Durgampudi C., Karlsson J. M., Lee K., Bae K. T., Furlan A., Behari J., Liu S., McHale T., Nichols L., Papachristou G. I., Yadav D., Singh V. P. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, no. 107, pp. 107–110.
33. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.*, 1933, vol. 37, no. 3, pp. 473–481.
34. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1978, vol. 86A, no. 5, pp. 367–373.
35. Pham Y. H., Bingham B. A., Bell C. S., Greenfield S. A., John S. D., Robinson L. H., Eissa M. A. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med. J.*, 2016, vol. 109, pp. 196–198.
36. Pinnick K. E., Collins S. C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B. A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, vol. 16, no. 3, pp. 522–530.

37. Pacifico L., Di Martino M., Anania C., Andreoli G. M., Bezzi M., Catalano C., Chiesa C. Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 15, pp. 4688–4695.
38. Rebours V., Gaujoux S., d'Assignies G., Sauvanet A., Ruzniewski P., Lévy P., Paradis V., Bedossa P., Couvelard A. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res.*, 2015, vol. 21, no. 15, pp. 3522–3528.
39. Schaefer J. H., Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. *Anat. Rec.*, 1926, vol. 32, pp. 119–132.
40. Sharma P., Altbach M., Galons J. P., Kalb B., Martin D. R. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn. Interv. Radiol.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 17–26.
41. Shilina N., Sorokina E., Dzhumagaziev A., Netunaeva E., Malysheva I., Akmaeva L., Pyryeva E., Kon I. Mothers' BMI influence on physical development of infants genetically predisposed to obesity. 52nd Annual Meeting of ESPGHAN in Glasgow, 5–8 June 2019, 2019, vol. 68, Suppl. 1, p. 1046.
42. Setiawan V. W., Pandol S. J., Porcel J., Wei P. C., Wilkens L. R., Le Marchand L., Pike M. C., Monroe K. R. Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 257–265.
43. Singh R. G., Yoon H. D., Wu L. M., Lu J., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*, 2017, vol. 69, pp. 1–13.
44. Smits M. M, van Geenen E. J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, vol. 8, no. 3, pp. 169–177.
45. Sotoudehmanesh R., Tahmasbi A., Sadeghi A., Hosseini H., Mohamadnejad M. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas by Endoscopic Ultrasonography. *Pancreas*, 2019, vol. 48, no. 9. p. 1220–1224. doi: 10.1097/MPA.0000000000001396.
46. Stepanov Yu. M., Lukianenko O. Yu., Zavorodnia N. Yu., Hravyyrovska N. H. Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease. *Zdorov'e rebenka [Child's health]*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. 670–676.
47. Staaf J., Labmayr V., Paulmichl K., Manell H., Cen J., Ciba I., Dahlbom M., Roomp K., Anderwald C. H., Meissnitzer M., Schneider R., Forslund A., Widhalm K., Bergquist J., Ahlström H., Bergsten P., Weghuber D., Kullberg J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas*. 2017, vol. 46, no. 3, pp. 358–365.
48. Szczepaniak L. S., Victor R. G., Mathur R., Nelson M. D., Szczepaniak E. W., Tyer N., Chen I., Unger R. H., Bergman R. N., Lingvay I. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, pp. 2377–2383.
49. Tariq H., Nayudu S., Akella S., Glandt M., Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res.*, 2016, vol. 9, no. 6, pp. 87–91.
50. Wang C. Y., Ou H. Y., Chen M. F., Chang T. C., Chang C. J. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, vol. 3, no. 1, p. e000297. doi: 10.1161/JAHA.113.000297.
51. Wong V. W., Wong G. L., Yeung D. K., Abrigo J. M., Kong A. P., Chan R. S., Chim A. M., Shen J., Ho C. S., Woo J., Chu W. C., Chan H. L. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 109, no. 4, pp. 589–597.
52. Wu W. C., Wang C. Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013, vol. 12, no. 1, p. 77.
53. Zhao Z., Yin Z., Pu Z., Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 486–493. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.143.
54. Zhou J., Li M. L., Zhang D. D., Lin H. Y., Dai X. H., Sun X. L., Li J. T., Song L. Y., Peng H., Wen M. M. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol.*, 2016, vol. 16, pp. 578–583.

УДК 616-089.5

DOI 10.17021/2020.15.3.16.23

© М.И. Дмитриевская, Е.В. Середа, 2020

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, завуч кафедры фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, 294006, г. Симферополь, Бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: 8-978-797-82-61, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru.

Середа Елизавета Владимировна, студентка, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, 294006, г. Симферополь, Бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: 8-978-824-02-52, e-mail: liza.sereda.98@mail.ru.

Опиоидные рецепторы относятся к семейству G-белковых сопряженных рецепторов, которые сегодня являются наиболее распространенным классом рецепторов клеточной мембраны, а также мишенями для около одной трети применяемых лекарственных средств. Опиоидные рецепторы широко изучаются в связи с их локализацией в различных частях тела (в головном и спинном мозге, пищеварительном тракте и др.), решающей ролью в управлении болью, злоупотреблением наркотиками. В дополнение к их все еще непобедимым анальгетическим эффектам применение опиоидных препаратов сопровождается различными побочными эффектами, включая рвоту, тошноту, запор, развитие толерантности и зависимости. Таким образом, на протяжении многих лет были предприняты весомые усилия по открытию новых лекарственных средств, направленных на снижение недостатков опиоидных препаратов при сохранении их терапевтической эффективности. Несмотря на большой и многолетний объем работы, безопасные и эффективные опиоидные средства остаются загадкой фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, толерантность, морфин, олицеридин.

OPIOID RECEPTORS: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Dmitrievskaya Mariya I., Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Head teacher of Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 294006, Republic of Crimea, tel.: 8-978-797-82-61, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru.

Sereda Elizaveta V., student of the Department of Pharmacology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 294006, Republic of Crimea, tel.: 8-978-824-02-52, e-mail: liza.sereda.98@mail.ru.

Opioid receptors belong to the family of G-protein coupled receptors (GPCRs), which are by far the most common class of cell membrane receptors, and are also targets of about one-third of the drugs used. Opioid receptors are widely studied due to their localization in various parts of the body (for example, in the brain, spinal cord, digestive tract, etc.), their crucial role in pain management, drug abuse. In addition to their still-invincible analgesic effects, opioid medications are accompanied by various side effects, including vomiting, nausea, constipation, the development of tolerance and addiction. Thus, over the years, significant efforts have been made to discover new drugs, aimed at reducing the disadvantages of these drugs while maintaining their therapeutic effectiveness. Despite this significant amount of work done over several years, safe and effective opioid remedies remain a mystery to the pharmaceutical industry.

Key words: opioid analgesics, tolerance, morphine, oliceridine.

Опиоидные анальгетики являются ключевыми препаратами в арсенале клиницистов для лечения боли. Однако аддиктивные и деструктивные свойства опиоидов и их производных представляют собой, во-первых, проблему клинического характера, во-вторых, проблему общественного здравоохранения, которую пока не удалось решить. Одним из наиболее сложных аспектов длительного лечения опиоидами является прогрессирующая потеря эффективности, называемая толерантностью.

Толерантность определяется как снижение анальгетической эффективности определенной дозы наркотического анальгетика, так как эта доза многократно применяется в течение некоторого времени. Толерантность развивается всего за 2 недели и наблюдается на уровне снижения анальгетического

и седативного эффектов. Исследования, касающиеся влияния хронического воздействия морфина на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), немногочисленны. Клетки макроорганизма, содержащие специальные белки-транспортёры (белки множественной лекарственной устойчивости) могут принимать участие в развитии устойчивости к лекарственным препаратам. Белки-транспортёры выполняют защитную роль и регулируют вход и выход различных веществ из клетки. В настоящее время у человека идентифицировано 48 транспортёров, важнейшим представителем которых является Р-гликопротеин (Р-рр, от англ. permeability – проницаемость) или белок MDR1 (multiple drug resistant protein 1) – наиболее изученный лекарственный транспортёр для опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков через биологические барьеры. Р-рр – это крупный трансмембранный белок, состоящий из 1 280 остатков аминокислот с молекулярной массой 170 кДа. Р-рр обеспечивает непроницаемость для липофильных веществ через ГЭБ, снижая всасывание лекарственных средств путем эффлюкса их в просвет кишечника, выводит их в просвет желчных капилляров и почечных канальцев. Основной функцией эффлюкс-систем является выведение токсических субстанций. В тканях мозга и крупных кортикальных кровеносных сосудах отмечается увеличение экспрессии генов семейства Mdr1, включая Р-рр [10]. Эти изменения коррелируют со снижением поглощения морфина в центральной нервной системе (ЦНС) грызунов. Исследования С. Chaves с соавторами (2015) показывают, что сигнализация рецептора NMDA через путь циклооксигеназы-2 участвует в регуляции Р-рр морфином [4].

Различные физиологические реакции на опиоиды вызывают толерантность с разной скоростью [23]. Сужение зрачка (миоз) является примером реакции с небольшим развитием привыкания. Анальгезия, седатация, угнетение дыхания и запор – примеры реакций, к которым толерантность будет нарастать в более медленном, умеренном темпе. Привыкание обратимо и приостановление приема препарата со временем вернет эффективность определенной дозы к исходному, базальному уровню. Систематическое применение данной группы анальгетиков может привести к развитию зависимости.

Большое количество работ посвящено изучению развития наркотической зависимости, которая представляет собой психологическое состояние, определяемое как навязчивое, длительное самостоятельное введение опиоидных веществ без законной медицинской цели, или использование опиоидов в дозах, значительно превышающих количество, необходимое для лечения [14]. Зависимость представляет собой состояние, при котором прекращение употребления наркотических анальгетиков или введение антагониста опиоидных рецепторов, таких как налоксон или налтрексон, приводит к появлению симптомов абстинентного синдрома. Удаление тормозного сигнала обусловит избыточную работу пораженных клеточных путей, что приведет к различным симптомам, вызванным гиперактивацией соматомоторной коры и вегетативной нервной системы [23]. Основные физические симптомы абстинентного синдрома включают в себя диарею, рвоту, возбуждение, гипералгезию, гипертермию и гипертонию. По данным литературы, наличие психического заболевания может повысить вероятность злоупотребления психоактивными веществами. Обнаружено, что до 50 % пациентов с биполярным расстройством имели проблему злоупотребления наркотическими веществами в определенный период жизни [24].

Существует три основных подтипа опиоидных рецепторов: дельта (δ), мю (μ) и каппа (κ). Эти рецепторы активируются эндогенными пептидами, такими как эндоморфины, энкефалины и динарфины, а также естественными алкалоидами и другими полусинтетическими и синтетическими лигандами малых молекул [19]. Хотя четвертый подтип рецептора, то есть ноцицептивный опиоидный рецептор (NOP-рецептор), филогенетически связан с δ -рецептором, μ -рецептором и κ -рецептором, он не связывает одни и те же лиганды. Последние достижения в области кристаллизации мембранных белков позволили определить высокую разрешающую способность различных кристаллических структур, в том числе и всех четырех подтипов опиоидных рецепторов [7], что ознаменовало начало новой эры в исследовании наркотических анальгетиков. Раскрывая важные механизмы лиганд-рецепторных взаимодействий на ортостатическом сайте связывания (то есть сайт, на котором эндогенные опиоидные лиганды связываются) или аллостерических сайтах (например, натриевый сайт связывания) [7], эти структуры, очевидно, открывают новые возможности для изобретения лекарственных средств, действующих на опиоидные рецепторы. В частности, сравнение между кристаллическими структурами всех четырех рецепторов выявляет общие лиганд-рецепторные взаимодействия, которые могут быть ответственны за молекулярное распознавание классических опиоидных препаратов. Напротив, различные лиганд-рецепторные взаимодействия, которые в основном расположены на внеклеточной стороне рецептора, могут быть ответственны за специфичность лигандов для данного подтипа рецептора.

Дополнительные важные механизмы связывания и сигнализации опиоидных рецепторов были обеспечены сверхвысокой разрешающей способностью кристаллической структуры δ -рецептора [13], данные о которой лишь недавно появились в литературе. В частности, эта структура выявила наличие аллостерического связывающего сайта, занятого натрием, который был предложен в качестве аллостерического модулятора опиоидных рецепторов в течение довольно продолжительного времени, а недавно был обнаружен в кристаллических структурах сверхвысокого разрешения других рецепторов [9]. Хотя детальное знание кристаллических структур опиоидных рецепторов обеспечивает новое измерение для структурно-ориентированных усилий по открытию лекарств, понимание того, что эти рецепторы являются довольно динамичными системами и что несколько лигандов могут активировать несколько сигнальных путей, добавляет еще один уровень сложности к этой проблеме. В литературе сообщалось о различных случаях так называемой функциональной селективности или смещенного агонизма, главным образом через G_i/o , для всех основных подтипов опиоидных рецепторов [11]. Селективность в передаче сигналов и функций данных рецепторов может быть достигнута, во-первых, посредством конформационных изменений, индуцируемых лигандами с различной эффективностью; во-вторых, за счет смещения в последующем функциональном результате; в-третьих, аллостерической модуляцией эффективности ортостерических лигандов и, наконец, димеризацией/олигомеризацией опиоидных рецепторов между собой или с другими G-сопряженными рецепторами. Учитывая недавно сообщенные примеры [8], вероятно, разработка смещенных опиоидных лигандов для одного или другого внутриклеточного сигнального пути может обеспечить более эффективный путь к открытию анальгетиков с уменьшенными побочными эффектами.

Понятие функциональной селективности или сигнализации GPCR [26] изменило традиционную двухступенную модель активации рецепторов. Предполагается, что множественные конформации дифференцированно стабилизируются лигандами с различной эффективностью для активации G-зависимых или независимых (например, через β -аррестин) сигнальных путей, что приводит к благоприятным терапевтическим эффектам или, напротив, вызывает ряд побочных последствий. Видимо, это можно отнести и к опиоидным рецепторам [25].

Данные наблюдения побудили проведение дополнительных исследований для выявления функционально селективных лигандов этих рецепторов и для понимания того, какие сигнальные пути регулируют их эффекты. В литературе уже появилось несколько примеров, в которых кристаллические структуры опиоидных рецепторов были успешно использованы для обеспечения ретроспективных моделей связывания известных опиоидных лигандов с их рецепторами [20] или для идентификации новых химических скаффолдов, связывающихся на ортостатическом сайте, с помощью виртуального скрининга. Эти примеры в основном относятся к κ -рецептору, лиганды которого могут играть значительную роль в управлении болью, тревогой, депрессией, стрессом и психотическим поведением. Однако последние данные свидетельствуют о том, что, хотя агонисты κ -рецепторов могут быть использованы как эффективные анальгетики без высокого потенциала развития зависимости, но часто ассоциированная с их действием дисфория является побочным эффектом, который, как предположили, связан с активацией пути β -аррестина [5], что ограничивает их клиническое применение. Таким образом, данные исследований, в которых количественно определяют избирательный агонизм на опиоидных рецепторах [25], отличаются особой актуальностью.

Ограничение поиска новых лигандов опиоидных рецепторов ортостатическим участком может оказаться не лучшей стратегией для достижения селективности препарата из-за давления, с которым сталкиваются ортостатические участки для размещения эндогенных лигандов. Нацеливание аллостерических участков на рецептор, то есть участков, которые топографически отличаются от тех, которые распознают эндогенные лиганды и поэтому менее сохраняются в их аминокислотных последовательностях, представляет собой привлекательную альтернативу для достижения большей селективности. Аллостерические модуляторы GPCRs варьируют от малых органических молекул или пептидов до ионов и липидов [7]. Они могут связываться на внеклеточной стороне рецептора или даже на его внутриклеточной части. Основываясь на положительном, отрицательном или нейтральном эффекте, который они оказывают на аффинность и/или эффективность ортостатического лиганда, аллостерические модуляторы GPCR называются положительными (PAMs), отрицательными (NAMs) или тихими аллостерическими модуляторами (SAMs), соответственно. Последние не оказывают никакого влияния на сродство и эффективность ортостатического лиганда, однако они имеют один и тот же аллостерический связывающий сайт и поэтому могут конкурировать с PAMs или NAMs. Независимо от того, какой эффект индуцируется аллостерическим модулятором, его сила и направление сильно зависят от ортостатического лиганда, который используется для зондирования функции рецептора,

согласно феномену, который был назван в литературе «зондовая зависимость» [7]. Это одна из причин, по которой аллостерические модуляторы являются потенциальными кандидатами для открытия лекарств, наряду с их возможно улучшенной селективностью, сохранением временных и пространственных характеристик эндогенных сигналов, их потенциалом для смещенной сигнализации.

Как и другие GPCR, аллостерические модуляторы опиоидных рецепторов могут быть так же малы, как ионы. Еще в 1970-е гг. было показано, что физиологические концентрации натрия снижают связывание агонистов, но не антагонистов с опиоидными рецепторами [21]. В частности, ионы марганца восстанавливали полное связывание агониста с μ -рецептором в присутствии натрия, но не оказывали никакого влияния на связывание антагонистов [21]. Тот факт, что ион марганца действительно связывается с опиоидным рецептором, был впервые однозначно продемонстрирован совсем недавней кристаллографической структурой сверхвысокого разрешения δ -рецептора – PDB [11]. В этой структуре обнаружен ион натрия, образующий солевой мостик с сохраненным остатком семейства GPCR D2.50, а также дополнительные полярные взаимодействия с двумя молекулами воды и боковыми цепями рецепторов S3.39 и N3.35. В частности, сайт-направленный мутагенез и функциональные исследования мутантов этих натрий-координирующих остатков показали, что они действуют как «переключатели эффективности» на δ -рецептор, поскольку они либо усиливают конститутивную β -аррестин-опосредованную сигнализацию, либо трансформируют классические антагонисты δ -рецептора (например, налтриндол) в мощные β -аррестин-зависимые агонисты [12].

Среди химических скаффолдов с диапазоном сигнального смещения *in vitro*, охарактеризованных не так давно, можно выделить несколько агонистов κ -рецепторов. Эти соединения варьируют от эндогенных пептидов, которые являются G-белковыми смещенными рецепторами, до арилцетамидных соединений, которые представляют собой одновременно G-белковые и β -аррестинные смещенные лиганды [28]. Полное понимание конформационных изменений в рецепторе, индуцированных двумя наборами по-разному смещенных лигандов, может быть полезным для определения функциональной избирательности опиоидных рецепторов. Как и другие GPCR, опиоидные рецепторы являются внутренне гибкими молекулами, механистические свойства их кристаллических структур были недавно исследованы с помощью моделирования в субмикросекундных и микросекундных временных масштабах [15]. Эти модели также привлекли внимание к различиям в конформационных свойствах внутриклеточной области рецептора при связывании с агонистами или антагонистами. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы понять, как смещенные агонисты влияют на свойства рецептора, какие конформации они предпочтительно стабилизируют.

Для достижения анальгетического эффекта опиоиды должны пересечь ГЭБ, являющийся селективно проницаемым физическим и биохимическим барьером, способствующим поддержанию ионной гомеостатической среды, необходимой для правильной работы нейронов в ЦНС. Кроме того, ГЭБ играет важную роль в защите от патогенов и токсинов. Способность ГЭБ не пропускать ксенобиотики в ЦНС служит препятствием для доставки фармакологических агентов, в том числе опиоидных анальгетиков, в головной мозг. Анатомически ГЭБ представляет собой барьер, образованный эндотелиальными клетками, окружающими просвет микроциркуляторного русла головного мозга. Соседние эндотелиальные клетки крепятся друг к другу через специфические белки, образуя плотные соединения с высоким трансэндотелиальным электрическим сопротивлением. Эти плотные соединения состоят из комплекса трансмембранных белков и препятствуют парацеллюлярному движению веществ из крови в головной мозг [3]. Адгезивные соединения, устанавливающие клеточную полярность, также связывают эндотелиальные клетки друг с другом и способствуют целостности барьера. Астроциты, окружающие эндотелиальные клетки и перициты, также способствуют поддержанию ГЭБ и регуляции его защитных свойств [1]. Взаимодействие этих типов клеток, известных как нейроваскулярные единицы, является важнейшим регулятором барьерных функций в ответ на физиологические изменения и патологические состояния.

Способность ГЭБ действовать как селективно проницаемый барьер в значительной степени зависит от транспортных белков в эндотелиальных клетках, которые регулируют трансклеточное движение веществ. Некоторые из них весьма специфичны. Часть белков экспортирует соединения из ГЭБ, например, АТФ-связанные кассетные транспортные белки. Из них P-gp, также известный как множественный лекарственно устойчивый белок-1 (Mdr1), играет важную роль в механизме, посредством которого исключаются токсины и ксенобиотики [22]. P-gp представляет особый интерес, поскольку он имеет широкий спектр субстратов, включая опиоиды. По данным литературы, многочисленные другие транспортные белки экспрессируются в эндотелиальных клетках ГЭБ и способствуют его селективным барьерным свойствам [18]. В люминальной мембране P-gp связывается

с лекарственным средством как при его диффузии через мембрану эндотелиальных клеток, так и изнутри эндотелиальных клеток. Он выводит лекарство обратно в кровоток через АТФ-зависимый механизм. Поэтому анализ эффективности опиоидных анальгетиков и их производных частично зависит от способности Р-*gr* исключать их из ЦНС.

Как было сказано, клиницисты сталкиваются с проблемами управления побочными эффектами традиционных опиоидных анальгетиков, такими как зуд, запор, тошнота, рвота и дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Поэтому острый интерес к модели «лигандного смещения» на G-белковых рецепторах был воспринят как предпочтительная стимуляция одного внутриклеточного сигнального пути для получения более селективного, эффективного и лучше переносимого препарата [6].

Известными в настоящее время избирательными агонистами опиоидных μ -рецепторов являются олицеридин, геркинорин, которые демонстрируют снижение ряда побочных эффектов при применении опиоидных анальгетиков [17]. Олицеридин – это новый G-белковый лиганд на опиоидном μ -рецепторе, который избирательно активирует связывание G-белков, одновременно уменьшая влияние на путь β -аррестина. В отличие от морфина, олицеридин не имеет известных активных метаболитов. Первое исследование олицеридина (исследование фазы I) у здоровых добровольцев, получавших однократные дозы препарата в диапазоне от 0,15 до 7 мг, вводимых внутривенно в течение 1 ч, средний клиренс колебался от 34 до 59,6 л/ч, причем более низкие значения наблюдались при более высоких дозах, что свидетельствует о некоторой степени дозо-линейности. Среднее время полураспада составляло от 1,56 до 2,66 ч [23]. В результате проведенного в 2014 г. рандомизированного исследования в целях определения безопасности, переносимости и степени анальгезии олицеридина с участием здоровых добровольцев с группой плацебо и применением морфина разработчиком препарата (Teva Inc.) было выявлено, что введение 3 и 4,5 мг олицеридина вызывало более высокую пиковую анальгезию с более быстрым началом действия, чем введение 10 мг морфина с аналогичной продолжительностью. Кроме того, побочные эффекты (угнетение дыхания и тошнота) проявлялись менее, чем при приеме морфина [23]. Во второй фазе клинических испытаний олицеридина в 2016 г. оценивали фармакокинетику, фармакодинамику и моделирование дозы для разработки математической модели, основанной на послеоперационном обезболивании. В двух исследованиях второй фазы у пациентов с перенесенными хирургическими вмешательствами, производимыми на твердых и мягких тканях, олицеридин приводил к более раннему снижению интенсивности боли, чем морфин. После абдоминопластики при применении олицеридина был выявлен более низкий процент пациентов с развитием тошноты (41 и 46 % с применением препарата в дозировке 0,1 мг и 0,35 мг, соответственно), чем в группе морфина (72 %; $p < 0,05$ для обоих сравнений). Эти результаты позволяют предположить, что олицеридин может иметь улучшенную желудочно-кишечную переносимость по сравнению с морфином [27], стимулирующим триггерную хеморецепторную зону рвотного центра.

Важно понять механизм действия олицеридина, чтобы установить различия между опиоидным агонистом, антагонистом, G-белковым смещенным лигандом и β -аррестинным смещенным лигандом. Классический опиоидный агонист не селективно активирует как G-белок, так и β -аррестин-опосредованную сигнализацию. Напротив, традиционный опиоидный антагонист не активирует ни G-протеин, ни β -аррестин-опосредованную сигнализацию. Примечательно, что G-белковый избирательный лиганд способствует сигнализации G-белка без β -аррестина, опосредованной десенсibilизацией, интернализацией или сигнализацией. С другой стороны, смещенный лиганд β -аррестина способствует β -аррестин-опосредованной десенсibilизации, интернализации и сигнализации в отсутствие активации G-белка [16]. Десенсibilизация определяется как прогрессирующее снижение трансдукции сигнала, которое происходит после активации опиоидных рецепторов в зависимости от агониста и сигнального пути. Быстрая десенсibilизация регулируется проводимостью ионного канала, в то время как устойчивая десенсibilизация обусловлена такими ферментами, как аденилатциклаза и митоген-активированные протеинкиназы [2].

В процессе опиоид-опосредованной внутриклеточной сигнализации классические опиоидные агонисты связывают и активируют опиоидные рецепторы. Активация этих рецепторов приводит к диссоциации гетеротримеров G-белка. Субъединица $G\alpha$ ингибирует аденилатциклазу, что приводит к ингибированию циклического аденозинмонофосфата. $G\beta\gamma$ (бета-гамма-димер G-белка – плотно связанный гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из двух разных субъединиц – одной $G\beta$ и одной $G\gamma$) увеличивает поток калия (K^+) наружу и уменьшает внутренний поток кальция (Ca^{2+}). Этот процесс вызывает угнетение нервной возбудимости и нейромедиаторов, что приводит к анальгезии. Напротив, β -аррестин связывается с фосфорилированным рецептором и приводит к интернализации

опиоидных μ -рецепторов, десенсibilизации, развитию толерантности и вызывает ряд побочных эффектов.

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения препарата олицеридин для купирования болевого синдрома. Однако имеются лишь единичные исследования по его применению в качестве эффективного и безопасного анальгетика. Мощный селективный G-белковый агонист μ -рецептора, олицеридин показывает повышенную эффективность и продолжительность обезболивания с уменьшенным количеством побочных эффектов, что приводит к лучшему терапевтическому ведению больных.

В настоящее время не выработаны четкие показания, противопоказания к применению олицеридина, недостаточно исследованы его побочные эффекты. Изучение этих вопросов является актуальным и перспективным для поиска новых высокоэффективных и безопасных анальгетиков.

Список литературы

1. Abbott, N. J. Structure and function of the blood-brain barrier / N. J. Abbott, A. A. K. Patabendige, D. E. M. Dolman, S. R. Yusof, D. J. Begley // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – Vol. 37. – P. 13–25.
2. Allouche, S. Opioid receptor desensitization : mechanisms and its link to tolerance / S. Allouche, F. Noble, N. Marie // *Front Pharmacol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 280–283.
3. Campbell, A. W. The blood-brain barrier / A. W. Campbell // *Altern. Ther.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6–7.
4. Chaves, C. Effect of subchronic intravenous morphine infusion and naloxone-precipitated morphine withdrawal on P-gp and Bcrp at the rat blood-brain barrier / C. Chaves, D. Gomez-Zepeda, S. Auvity, M.-C. Menet, D. Crete, L. Labat, F. Remião, S. Cisternino, X. Declèves // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 105, № 1. – P. 350–358.
5. Chavkin, C. The therapeutic potential of kappa-opioids for treatment of pain and addiction / C. Chavkin // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 369–370.
6. Chen, X. T. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased μ opioid receptor ligand, [(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-yl]ethyl}amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain / X. T. Chen, P. Pitis, G. Liu, C. Yuan, D. Gotchev, C. L. Cowan, D. H. Rominger, M. Koblisch, S. M. Dewire, A. L. Crombie, J. D. Violin, D. S. Yamashita // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 8019–8031.
7. Christopoulos, A. Advances in G protein-coupled receptor allostery : from function to structure / A. Christopoulos // *Molecular pharmacology*. – 2014. – Vol. 86. – P. 463–478.
8. DeWire, S. M. A G protein-biased ligand at the mu-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine / S. M. DeWire, D. S. Yamashita, D. H. Rominger, G. Liu, C. L. Cowan, T. M. Graczyk, X. T. Chen, P. M. Pitis, D. Gotchev, C. Yuan, M. Koblisch, M. W. Lark, J. D. Violin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2013. – Vol. 344. – P. 708–717.
9. Eddy, M. T. Allosteric Coupling of Drug Binding and Intracellular Signaling in the A(2A) Adenosine Receptor / M. T. Eddy, M. Y. Lee, Z. G. Gao, K. L. White, T. Didenko, R. Horst // *Cell*. – 2018. – Vol. 17. – P. 21–22.
10. Fanelli, G. Developments in managing severe chronic pain : role of oxycodone-naloxone extended release / G. Fanelli, A. Fanelli // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 3811–3816.
11. Fenalti, G. Molecular control of delta-opioid receptor signaling / G. Fenalti, P. M. Giguere, V. Katritch, X. P. Huang, A. A. Thompson, V. Cherezov, B. L. Roth, R. C. Stevens // *Nature*. – 2014. – Vol. 506. – P. 191–196.
12. Fenalti, G. A novel approach to quantify G-protein-coupled receptor dimerization equilibrium using bioluminescence resonance energy transfer / G. Fenalti, I. Kufareva, B. Stephens, C. T. Gilliland // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1013. – P. 93–127.
13. Fenalti, G. Structural basis for bifunctional peptide recognition at human delta-opioid receptor / G. Fenalti, N. A. Zatspein, C. Betti, P. Giguere, G. W. Han, A. Ishchenko, V. Cherezov // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 265–268.
14. Ferre, S. G protein-coupled receptor oligomerization revisited : functional and pharmacological perspectives : S. Ferre, V. Casado, L. A. Devi, M. Filizola, R. Jockers, M. J. Lohse, G. Milligan, J. P. Pin, X. Guitart // *Pharmacological reviews*. – 2014. – Vol. 66. – P. 413–434.
15. Fossepre, M. On the Modularity of the Intrinsic Flexibility of the micro Opioid Receptor : A Computational Study / M. Fossepre, L. Leherte, A. Laaksonen, D. P. Vercauteren // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – P. 115–121.
16. Kliewer, A. Emerging paradigms of G protein-coupled receptor dephosphorylation / A. Kliewer, R. K. Reinscheid, S. Schulz // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 38. – P. 621–636.
17. Madariaga-Mazón, A. Mu-Opioid receptor biased ligands : a safer and painless discovery of analgesics? / A. Madariaga-Mazón, A. F. Marmolejo-Valencia, Y. Li, L. Toll, R. A. Houghten, K. Martinez-Mayorga // *Drug. Discov. Today*. – 2017. – Vol. 22. – P. 1719–1729.
18. Mahringer, A. The blood – brain barrier : An Introduction to its structure and function / A. Mahringer, M. Ott, G. Fricker // *The blood brain barrier (BBB)* / Ed .G. Fricker, M. Ott, A. Mahringer. – Heidelberg: Springer, Topics in Medicinal Chemistry, 10. – 2014. – P. 1–20.
19. Manglik, A. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects / A. Manglik, H. Lin, B. K. Shoichet // *Nature*. – 2016. – Vol. 537. – P. 185–190.

20. Martinez-Mayorga, K. Ligand/kappa-opioid receptor interactions : insights from the X-ray crystal structure / K. Martinez-Mayorga, K. G. Byler, A. B. Yongye, M. A. Giulianotti, C. T. Dooley, R. A. Houghten // *European Journal Of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 66. – P. 114–121.
21. Pasternak, G. W. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain / G. W. Pasternak, S. H. Snyder // *Nature*. – 1975. – Vol. 253. – P. 563–565.
22. Schinkel, A. H. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs / A. H. Schinkel, J. J. M. Smit, O. van Tellingen, J. H. Beijnen, E. Wagenaar, L. Deemter, P. Borst // *Cell*. – 1994. – Vol. 77. – P. 491–502.
23. Soergel, D. G. Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine : A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers / D. G. Soergel, R. A. Subach, N. Burnham, M. W. Lark, I. E. James, B. M. Sadler, F. Skobieranda, J. D. Violin, L. R. Webster // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 9. – P. 1829–1835.
24. Srivastava, A. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 / A. Srivastava, J. Yano, Y. Hirozane, G. Kefala, F. Gruswitz, G. Snell, W. Lane, A. Ivetac, K. Aertgeerts, J. Nguyen, A. Jennings, K. Okada // *Nature*. – 2014. – Vol. 513. – P. 124–127.
25. Thompson, G. L. Novel GPCR paradigms at the mu-opioid receptor : G. L. Thompson, E. Kelly, A. Christopoulos, M. Canals // *British J. of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 172. – P. 287–296.
26. Violin, J. D. Biased ligands at G-protein-coupled receptors : promise and progress / J. D. Violin, A. L. Crombie, D. G. Soergel, M. W. Lark // *Trends in pharmacological sciences*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 308–316.
27. Viscusi, E. Rapid reduction in pain intensity with oliceridine (TRV130), a novel μ receptor G protein pathway selective modulator (μ -GPS), vs. morphine : an analysis of two phase 2 randomized clinical trials / E. Viscusi, H. Minkowitz, L. Webster, D. Soergel, D. Burt, R. Subach, F. Skobieranda // *Pain*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 582–583.
28. White, K. L. Identification of novel functionally selective kappa-opioid receptor scaffolds / K. L. White, A. P. Scopton, M. L. Rives, R. V. Bikbulatov, P. R. Polepally, P. J. Brown, T. Kenakin, J. A. Javitch, J. K. Zjawiony, B. L. Roth // *Molecular pharmacology*. – 2014. – Vol. 85. – P. 83–90.

References

1. Abbott N. J., Patabendige A. A. K., Dolman D. E. M., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 2010, vol. 37, pp. 13–25.
2. Allouche S., Noble F., Marie N. Opioid receptor desensitization: mechanisms and its link to tolerance. *Front Pharmacol.*, 2014, vol. 5, pp. 280–283.
3. Campbell A. W. The blood–brain barrier. *Altern. Ther.*, 2016, vol. 22, pp. 6–7.
4. Chaves C., Gomez-Zepeda D., Auvity S., Menet M.-C., Crete D., Labat L., Remião F., Cisternino S., Declèves X. Effect of subchronic intravenous morphine infusion and naloxone-precipitated morphine withdrawal on P-gp and Bcrp at the rat blood–brain barrier. *J. Pharm. Sci.*, 2015, vol. 105, no. 1, pp. 350–358.
5. Chavkin C. The therapeutic potential of kappa-opioids for treatment of pain and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2011, vol. 36, pp. 369–370.
6. Chen X. T., Pitis P., Liu G., Yuan C., Gotchev D., Cowan C. L., Rominger D. H., Koblisch M., Dewire S. M., Crombie A. L., Violin J. D., Yamashita D. S. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased μ opioid receptor ligand, [(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]de can-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56, pp. 8019–8031.
7. Christopoulos A. Advances in G protein-coupled receptor allostery: from function to structure. *Molecular pharmacology*, 2014, vol. 86, pp. 463–478.
8. DeWire S. M., Yamashita D. S., Rominger D. H., Liu G., Cowan C. L., Graczyk T. M., Chen X. T., Pitis P. M., Gotchev D., Yuan C., Koblisch M., Lark M. W., Violin J. D. A G protein-biased ligand at the mu-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2013, vol. 344, pp. 708–717.
9. Eddy M. T., Lee M. Y., Gao Z. G., White K. L., Didenko T., Horst R. Allosteric Coupling of Drug Binding and Intracellular Signaling in the A(2A) Adenosine Receptor. *Cell*, 2018, vol. 17, pp. 21–22.
10. Fanelli G., Fanelli A. Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone-naloxone extended release. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2015, vol. 9, pp. 3811–3816.
11. Fenalti G., Giguere P. M., Katritch V., Huang X. P., Thompson A. A., Cherezov V., Roth B. L., Stevens R. C. Molecular control of delta-opioid receptor signaling. *Nature*, 2014, vol. 506, pp. 191–196.
12. Fenalti G., Kufareva I., Stephens B., Gilliland C. T. A novel approach to quantify G-protein-coupled receptor dimerization equilibrium using bioluminescence resonance energy transfer. *Methods Mol. Biol.*, 2013, vol. 1013, pp. 93–127.
13. Fenalti G., Zatsopin N. A., Betti C., Giguere P., Han G. W., Ishchenko A., Cherezov V. Structural basis for bifunctional peptide recognition at human delta-opioid receptor. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 265–268.

14. Ferre S., Casado V., Devi L.A., Filizola M., Jockers R., Lohse M. J., Milligan G., Pin J. P., Guitart X. G protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. *Pharmacological reviews*, 2014, vol. 66, pp. 413–434.
15. Fossepre M., Leherste L., Laaksonen A., Vercauteren D. P. On the Modularity of the Intrinsic Flexibility of the micro Opioid Receptor: A Computational Study. *PLoS one*, 2014, vol. 9, pp. 115–121.
16. Kliewer A., Reinscheid R. K., Schulz S. Emerging paradigms of G protein-coupled receptor dephosphorylation. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, pp. 621–636.
17. Madariaga-Mazón A., Marmolejo-Valencia A. F., Li Y., Toll L., Houghten R. A., Martinez-Mayorga K. Mu-Opioid receptor biased ligands: a safer and painless discovery of analgesics? *Drug. Discov. Today*, 2017, vol. 22, pp. 1719–1729.
18. Mahringer A., Ott M., Fricker G. The blood – brain barrier : An Introduction to its structure and function. In: *The blood brain barrier (BBB)*. Ed .G. Fricker, M. Ott, A. Mahringer. Heidelberg: Springer, Topics in Medicinal Chemistry, 10, 2014, pp. 1–20.
19. Manglik A., Lin H., Shoichet B. K. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*, 2016, vol. 537, pp. 185–190.
20. Martinez-Mayorga K., Byler K. G., Yongye A. B., Giulianotti M. A., Dooley C. T., Houghten R. A. Ligand/kappa-opioid receptor interactions: insights from the X-ray crystal structure. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 66, pp. 114–121.
21. Pasternak G. W., Snyder S. H. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. *Nature*, 1975, vol. 253, pp. 563–565.
22. Schinkel A. H., Smit J. J. M., van Tellingen O., Beijnen J. H., Wagenaar E., Deemter L., Borst P. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood–brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 1994, vol. 77, pp. 491–502.
23. Soergel D. G., Subach R. A., Burnham N., Lark M. W., James I. E., Sadler B. M., Skobieranda F., Violin J. D., Webster L. R. Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Pain*, 2014, vol. 155, no. 9, pp. 1829–1835.
24. Srivastava A., Yano J., Hirozane Y., Kefala G., Gruswitz F., Snell G., Lane W., Ivetac A., Aertgeerts K., Nguyen J., Jennings A., Okada K. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875. *Nature*, 2014, vol. 513, pp. 124–127.
25. Thompson G. L., Kelly E., Christopoulos A., Canals M. Novel GPCR paradigms at the mu-opioid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 172, pp. 287–296.
26. Violin J. D., Crombie A. L., Soergel D. G., Lark M. W. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends in pharmacological sciences*, 2014, vol. 35, no. 7, pp. 308–316.
27. Viscusi E., Minkowitz H., Webster L., Soergel D., Burt D., Subach R., Skobieranda F. Rapid reduction in pain intensity with oliceridine (TRV130), a novel μ receptor G protein pathway selective modulator (μ -GPS), vs. morphine: an analysis of two phase 2 randomized clinical trials. *Pain*, 2016, vol. 17, no. 4, pp. 582–583.
28. White K. L., Scopton A. P., Rives M. L., Bikbulatov R. V., Polepally P. R., Brown P. J., Kenakin T., Javitch J. A., Zjawiony J. K., Roth B. L. Identification of novel functionally selective kappa-opioid receptor scaffolds. *Molecular pharmacology*, 2014, vol. 85, pp. 83–90.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

УДК 616.711.1-53.2-072.7-073.75

DOI 10.17021/2020.15.3.23.32

© О.М. Нажмудинова, Л.А. Гончарова, Л.А. Удочкина,
А.М. Куркин, А.А. Жидовинов, Н.П. Проватар, 2020

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ

Нажмудинова Оксана Магомедшакировна, врач-рентгенолог, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6; аспирант кафедры нормальной и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: 8-903-347-63-92, e-mail: Nazhmudinova-80@mail.ru.

Гончарова Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Удочкина Лариса Альбертовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-347-12-12; e-mail: udochkin-lk@mail.ru.

Куркин Андрей Михайлович, заведующий отделением травматологии и ортопедии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-908-620-88-05, e-mail: kurkin_odkb@mail.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.: 8-961-812-26-62, e-mail: zhidovinov.alexey2014@yandex.ru.

Проватар Наталья Петровна, врач-педиатр отделения катamnестического наблюдения, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-927-077-81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

Частота и распространенность синдрома острой кривошеи у детей побуждают проводить исследование в области этиологии и профилактики этой патологии. Возникает необходимость приобретения уточненных рентгеноанатомических данных и более полной интерпретации данных лучевой диагностики шейного отдела позвоночного столба. Это позволит улучшить диагностику и прогнозировать возникновение рецидивов ротационных смещений в сегменте С1-С2 позвонков. Лучевая диагностика сегодня является ведущей в оценке причин патологии скелета у детей, а наиболее важную информацию позволяет получить КТ-исследование в формате 3D. Благодаря этому можно изучить возможности и результаты лучевых исследований диспластических процессов в шейном отделе позвоночного столба у детей с патологией в сегменте С1-С2.

Ключевые слова: дети, шейный отдел позвоночника, диагностика, диспластические изменения.

MODERN METHODS OF RADIATION AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF CERVICAL SPINE PATHOLOGY IN CHILDREN

Nazhmudinova Oksana M., radiologist, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silischeva, 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-347-63-92, e-mail: Nazhmudinova-80@mail.ru.

Goncharova Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Udochkina Larisa A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-347-12-12, e-mail: udochkin-lk@mail.ru.

Kurkin Andrey M., Head of Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silischeva, 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-908-620-88-05, e-mail: kurkin_odkb@mail.ru.

Zhidovinov Aleksey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-812-26-62, e-mail: zhidovinov.alexey2014@yandex.ru.

Provatar Natal'ya P., pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silischeva, 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-927-077- 81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

Children's torticollis is the most widespread disease, that is why it is necessary to make a research about its etiology and prevention. There is a need to acquire refined x-ray anatomical data and a more complete interpretation of the data of radiation diagnosis of the cervical spine. This will improve the diagnosis and predict the occurrence of recurrence of rotational displacements in the segment C1-C2 vertebrae. Today radiation diagnostics is the leading one in assessing the causes of skeletal pathology in children, and the most important information can be obtained by CT-3D

examination, thanks to which the possibilities and results of radiation studies of dysplastic processes in the cervical spine in children with pathology in the C1-C2 segment can be studied.

Key words: *children, cervical spine, diagnosis, dysplastic changes.*

В повседневной педиатрической практике довольно часто приходится сталкиваться с трудностями диагностики патологии шейного отдела позвоночника (ШОП). Это связано с несколькими факторами: достаточно сложно выполнить правильную укладку у детей младшего возраста; интерпретация рентгенограмм сложна и не всегда эффективна; высокотехнологичные методы – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – не всегда доступны по объективным причинам. В то же время потребность в достоверной диагностике заболеваний и повреждений шейного отдела позвоночника у детей очень велика в связи с ростом заболеваемости [9, 35].

Значение лучевых методов исследования в изучении отдельных структур и сегментов позвоночного столба высоко оценивалось ранее, не менее важно оно и в наши дни [34, 46]. Еще существеннее грамотно спланированное применение современных корректных информативных методов в диагностике различных аномалий развития, травм и заболеваний непосредственно поврежденного шейного отдела позвоночника и его связочного аппарата у детей [1, 22]. Для более объективной оценки и стандартизации результатов в настоящее время ученые стремятся проводить исследования и измерения на большом количестве краниограмм, что позволяет обосновать возрастные стандарты для отдельных суставов ШОП; при этом высоко оцениваются возможности функциональной рентгенографии, КТ и МРТ. Ранее высоко оценивались возможности КТ для диагностики патологии позвоночника в сообщении А.Е. Дмитриева с соавторами (1992) [11].

На протяжении последних двух десятилетий значительно менялся взгляд на необходимость, целесообразность, виды и методы лучевой диагностики ШОП у детей. Более ранние публикации [13, 14] говорят о том, что рентгенографию прежде выполняли только части детей с заболеваниями и повреждениями шейного отдела позвоночного столба. Диагностику в основном проводили по клиническим признакам, детализацию патологических процессов не осуществляли. За последние 20 лет резко возросло число детей с различными клиническими синдромами, проявляющимися краниовертебральной манифестацией, поэтому клиницисты и ученые разрабатывают и внедряют новые пути диагностики и профилактики [12]. В настоящее время рентгенографию применяют у всех лиц с травмой ШОП, при этом полную информацию она дает только в 4–5 % случаев [37]. Однако рентгенодиагностика диспластических изменений позвоночника у детей требует особенно взвешенного подхода и учета как рентгеноанатомических особенностей в различные периоды его формирования, так и всего комплекса сопутствующих клинических проявлений [36].

Можно утверждать, что традиционный рентгенологический метод исследования ШОП не утратил своей значимости по сей день, но был усовершенствован с внедрением цифровых технологий [33]. Рентгенологическое обследование ШОП остается сегодня основным как в крупных клиниках, так и в небольших центрах [4]. Этому способствует высокая информативность, доступность метода, а также совершенствование рентгенологической аппаратуры.

Однако с развитием новых методов лучевой диагностики в практической деятельности стали чаще использовать КТ и МРТ, а также ультразвуковое сканирование [42]. Эти исследования способствовали выявлению не только повреждений и структурных изменений костной ткани, но и разрывов связок, мышц позвоночника, кольцевого разрыва межпозвонковых дисков, а также непосредственно повреждения спинного мозга [16].

Среди патологии шейного отдела у детей и подростков наиболее распространен синдром острой кривошеи, который довольно часто возникает и рецидивирует при незначительных травмах у детей, а нередко и при ее отсутствии [15, 41]. Появились основания предполагать диспластическую природу данного процесса [5]. Для изучения вариантов соотношения шейных позвонков, а также их стабильности предлагалась рентгенометрия [23]. Автором разработаны критерии нестабильности, полученные на функциональных рентгенограммах у взрослых, при этом установлены гендерные особенности. На основании некоторых известных ранее стандартных подходов предлагается схема рентгенометрического анализа изображения шейного отдела позвоночника для взрослых пациентов, при этом подчеркивается ожидаемое увеличение показателей для детей.

Появились исследования и разработки по различным методам визуализации структур шейных позвонков [27, 44]. В работе В.И. Бекетовой и соавторов (2006) [2] приведены результаты подробного изучения ШОП у 123 новорожденных с использованием рентгенологического, ультразвукового,

КТ- и МРТ-исследований. Существуют рекомендации для выполнения обзорных и прицельных рентгенограмм в различных положениях, стоя и лежа, с боковыми наклонами и компьютерно-томографических исследований [32].

Описаны ультразвуковые признаки шейных позвонков, а также рентгеноанатомические варианты формы зубовидного отростка [10]. Т.А. Литовченко, М.А. Григоруку (2010) высоко оценивают диагностические возможности ультразвуковой диагностики ШОП у новорожденных и определяют не только нарушения вертебро-базиллярного кровообращения, но и предпосылки ротационных смещений атланта [18]. Современные методы лучевого исследования – денситометрия, МРТ, особенно КТ в формате 3D позволяют точнее определить особенности строения и варианты возможных диспластических манифестаций [4, 40]. Также высоко оценивается информативность и малоинвазивность КТ- и МРТ-методов [24].

Однако наиболее целесообразным и информативным в настоящее время признается комплексный метод обследования, куда рекомендуется включать стандартную рентгенографию ШОП в двух проекциях, в трансаксиальной проекции, функциональные пробы со сгибанием и разгибанием в шейном отделе позвоночника, дуплексное сканирование сосудов головного мозга и шеи с проведением определенных проб, КТ и МРТ [31]. Особую роль в диагностике повреждений и заболеваний верхнешейного отдела позвоночника и особенно состоянию связочного аппарата отводят функциональной КТ [5]. Данный метод позволил выявить три вида повреждений связок краниовертебрального двигательного сегмента, что, по мнению авторов, является ведущим звеном атланта-осевого смещения. КТ сегодня считают «золотым стандартом» лучевой диагностики повреждений ШОП, поскольку именно с помощью этого метода можно получить максимально объективную информацию о состоянии поврежденных тканей без дополнительных перемещений пострадавшего [19, 45]. Показаниями к комплексному обследованию обычно являются трудно диагностируемые неясные клинические состояния или сложные травмы, а именно – патология ШОП у детей, которая имеет разнообразные клинические формы и вариативность изображений [20]. В исследованиях последнего времени предлагается дополнить КТ-исследование морфометрическим анализом для более объективного определения стабильности ШОП [25].

Описанные выше особенности анатомического строения ШОП обуславливают биомеханику движений головы, субаксиальной области и верхнешейного отдела позвоночника в целом.

Биомеханика скелета и позвоночника в частности – это область медицинских знаний, которая позволит вывести на новый уровень диагностику скрытых повреждений и изменений опорно-двигательного аппарата. Кроме того, закономерности и показатели локомоций в различных суставах могут быть использованы в дальнейшем для построения экзоскелетов и в робототехнике. В настоящее время исследования по биомеханике позвоночного столба, именно шейного отдела, немногочисленны и не могут служить основой для дальнейших разработок. Отдельными исследователями выявлены изменения походки, объема и цикла движений в голеностопных, коленных и плечевых суставах [30], а также описано смещение центра тяжести при некоторых травмах и заболеваниях скелета [29, 43].

Е.А. Давыдовым (2013) и Д.В. Скворцовым (2014) показано, что нарушения статики и биомеханики растущего организма могут способствовать формированию дисгармоничного, патологического и нестабильного позвоночника в различных сегментах, а также скелета ребенка в целом [10, 29].

Биомеханика как метод доказательной медицины имеет давнюю историю – в 1970–1980-х гг. в Риге неоднократно проводились Всесоюзные конференции. Здесь ученые заслушивали и обобщали результаты первоначальных, довольно просто организованных биомеханических исследований процессов репаративной регенерации при использовании различного рода фиксаторов для остеосинтеза, при эндопротезировании, а также в процессе лечения сколиотической болезни [8, 17, 38]. Также производили подробный экспериментальный математический анализ биомеханики движений в ШОП в норме и при измененных дегенеративным процессом межпозвонковых дисках [21]. Исследование, проведенное на серии рентгенограмм, предусматривало сравнение построенных графиков, что создает дополнительную лучевую и рабочую нагрузку. Известны отечественные и зарубежные биомеханические, фотометрические, подометрические и другие методики, которые позволяют на практике повышать эффективность обследования детей с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательного аппарата [28]. К сожалению, уровень указанных работ не дает возможности всесторонне оценить кинезиометрические показатели и объем движений в суставах конечностей и позвоночника у детей в норме и патологии. Такая возможность сегодня обеспечивается внедрением в клиническую практику технологии трехмерного видеонализа Vicon Life Science. Методика позволяет исследовать параметры двигательной функции отдельных суставов конечностей, а также в целом изучить баланс

тела во время ходьбы с высокой степенью точности.

Исследования в данной области известны с 1970-х гг. Методику «оптического захвата» с последующим анализом применяли в основном с экспериментальными целями, позже она была использована в спортивной медицине [26]. И только на протяжении последних двух десятилетий кинезиометрия постепенно внедряется в клиническую практику с целью диагностики и мониторинга заболеваний скелета [39]. Активное внедрение видеоанализа движений («motioncapture») позволяет получить абсолютные цифровые характеристики линейной и угловой кинематики изучаемых суставов конечностей и скелета в целом, а также особенностей походки. Анализ полученных показателей может не только указать на особенности строения скелета, но и выявить диагностические и прогностические критерии при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В текущем десятилетии получены и обобщены первоначальные результаты кинезиометрических исследований в норме и патологии [6, 7]. В обзоре публикаций по применению данного способа диагностики в различных областях клинической медицины и спорта [3] сделан вывод о том, что видеоанализ дает возможность клиницистам и теоретикам получать важную информацию, позволяющую уточнять объем и особенности моторики движений при различных патологических состояниях скелета у детей.

Таким образом, лучевые методы диагностики сегодня не являются обоснованно стандартизированными при заболеваниях и повреждениях шейного отдела позвоночника у детей. Кроме того, отсутствует единая классификация и терминология, не изучены структурные особенности шейного отдела позвоночника и соединительнотканного фиксирующего аппарата у детей с указанной патологией. Сведений об особенностях кинематики в указанных группах пациентов нет. Представленный обзор литературы позволяет признать необходимость дальнейшего совершенствования лучевых и инструментальных методов исследования.

Список литературы

1. Ахадов, Т. А. Магнитно-резонансная томография при острой травме шейного отдела позвоночника / Т. А. Ахадов // Радиология-практика. – 2005. – № 2. – С. 8–14.
2. Бекетова, В. И. Лучевая анатомия шейного отдела позвоночника новорожденных / В. И. Бекетова, Е. Ю. Хомутова, Ю. Т. Игнатъев // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 7. – С. 98–99.
3. Борзиков, В. В. Видеоанализ в клинической практике / В. В. Борзиков, Н. Н. Рукина, О. В. Воробьева, А. Н. Кузнецов, А. Н. Белова // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 201–210.
4. Бурцев, А. Б. Диагностические возможности двухпроекционной рентгенографии как метода визуализации повреждений заднего опорного комплекса шейного отдела позвоночника / А. Б. Бурцев, А. В. Губин / Современные технологии хирургического лечения деформаций и заболеваний позвоночника : мат-лы III съезда хирургов-вертебрологов России с международным участием (Санкт-Петербург, 11–12 мая 2012 г.) / под ред. А. Г. Баиндурашвили. – СПб. : Альфа Астра, 2012. – С. 122–123.
5. Ветрилэ, С. Т. Функциональная компьютерная томография в диагностике повреждений связочного аппарата верхнешейного отдела позвоночника у детей и подростков / С. Т. Ветрилэ, С. В. Колесов, Р. М. Черняков, Т. К. Болотникова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1991. – № 4. – С. 65–68.
6. Воронцова, О. И. Кинематический инструментальный анализ состояния плечевого и лучевого суставов в норме и при синдроме гипермобильности суставов / О. И. Воронцова, Л. А. Удочкина, М. А. Баранец, М. В. Гречитаева, Л. А. Гончарова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 35–42.
7. Гончарова, Л. А. Кинезиометрические исследования в детской вертебрологии / Л. А. Гончарова, О. И. Воронцова, В. В. Шмелев // Естественные науки : журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2015. – № 3. – С. 44–48.
8. Гончаров, П. Н. Изучение прочностных свойств костных трансплантатов, стерилизованных раствором надмуравьиной кислоты / П. Н. Гончаров, А. А. Арапов / Сборник тезисов докладов международной конференции по медицинской биомеханике / под ред. В. К. Калнберз. – Рига : Изд-во РНИИТО, 1986, Т. 4. – С. 493–496.
9. Губин, А. В. Острая кривошея у детей : пособие для врачей / А. В. Губин. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2010. – 72 с.
10. Давыдов, Е. А. Хронические вертеброгенные болевые синдромы (клиника, диагностика, лечение) / Е. А. Давыдов. – СПб. : Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, 2013. – 344 с.
11. Дмитриев, А. Е. Возможности компьютерной томографии в диагностике повреждений позвоночника / А. Е. Дмитриев, Н. В. Нуднов, Е. Я. Лагута // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1992. – № 1. – С. 44.
12. Ионова, Т. А. Оптимизация диагностики патологии шейного отдела позвоночника у детей с цервикальным болевым синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Ионова. – Саратов, 2011. – 27 с.

13. Кемкин, В. В. К вопросу о диагностике и лечению травматического подвывиха второго шейного позвонка у детей школьного возраста / В. В. Кемкин, О. А. Собкович // Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. – СПб., 1997. – С. 56–57.
14. Кондрина, В. В. Рентгенологические изменения в шейном отделе позвоночника при некоторых наследственных заболеваниях у детей / В. В. Кондрина, В. Ю. Босин, А. И. Вербицкая // Возможности современной лучевой диагностики в медицине : мат-лы научно-практической конференции к 100-летию открытия рентгеновских лучей / под ред. А. Ю. Васильева, Е. Г. Пинхосевича. – М., 1995. – С. 234–235.
15. Куркин, А. М. Диспластические процессы в шейном отделе позвоночника при рецидивах кривошеи у детей / А. М. Куркин, О. М. Нажмудинова, Л. А. Гончарова // Вертебродиагностика – проблемы, поиски, решения : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию профессора С. Т. Ветрилэ и конференции молодых ученых (Москва, 8–9 декабря 2016 г.) / под ред. А. А. Очкуренко. – М. : Эко-Пресс, 2017. – С. 126–128.
16. Лаптева, Н. В. Лучевая диагностика при травме шейного отдела позвоночника : дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Лаптева – М., 2008. – 163 с.
17. Леин, Г. А. Комплексное биомеханическое обследование детей с начальными степенями идиопатического сколиоза / Г. А. Леин, М. Г. Гусев // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 4. – С. 53–57.
18. Литовченко, Т. А. Ультразвуковая диагностика родовой травмы шейного отдела позвоночника и нарушений вертебробазиллярного кровообращения у новорожденных / Т. А. Литовченко, М. А. Григорук // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7. – С. 21–24.
19. Марьям, Т. Возможности лучевых методов диагностики травматических повреждений шейного отдела позвоночника / Т. Марьям // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 133–136.
20. Митрохин, А. Н. Комплексная лучевая диагностика детей, страдающих головными болями при нестабильности и остеохондрозе шейного отдела позвоночника / А. Н. Митрохин, И. Р. Кузина // Новые горизонты : Невский радиологический форум (7–10 апреля 2007 г.). – СПб. : Элби-СПб, 2007. – С. 621–622.
21. Михайлов, А. Н. Биомеханика шейного отдела позвоночника в норме и при остеохондрозе / А. Н. Михайлов, А. М. Жарнов, О. А. Жарнова // Радиология-Практика. – 2010. – № 2. – С. 18–28.
22. Михайлов, М. К. Значение лучевых методов исследования в диагностике заболеваний, аномалий развития, поврежденного шейного отдела позвоночника и его связочного аппарата у детей / М. К. Михайлов, Р. Ф. Акберов // Вертеброневрология. – 1992. – № 1. – С. 19–20.
23. Мицкевич, В. А. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника / В. А. Мицкевич // Международный неврологический журнал. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 3–17.
24. Плотникова, Н. Н. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике краниовертебральных повреждений : дис. ... канд. мед. наук / Н. Н. Плотникова. – Новосибирск, 2008. – 108 с.
25. Припорова, Ю. Н. Компьютерная томография с морфометрией в диагностике и мониторинге лечения при травме шейного отдела позвоночника : дис. ... канд. мед. наук / Ю. Н. Припорова. – СПб., 2014. – 109 с.
26. Романов, Д. А. Управление технической подготовленностью спортсменов на основе компьютерного видеонализа движений : дис. ... канд. пед. наук. / Д. А. Романов. – Краснодар, 2004. – 152 с.
27. Савелло, А. В. Особенности методики спиральной компьютерно-томографической ангиографии при исследовании сосудов головы и шеи / А. В. Савелло, Д. В. Кандыба // Спиральная компьютерная томография – XXI век : сборник. – СПб., 2001. – С. 231–233.
28. Сарнадский, В. Н. Распространенность структурального сколиоза среди школьников Новосибирска по данным компьютерной оптической топографии / В. Н. Сарнадский, М. В. Михайловский, Т. Н. Садовая, Т. Н. Орлова, С. Б. Кузнецов // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 80–91.
29. Скворцов, Д. В. Биомеханика опорно-двигательной системы – базовый ресурс реабилитации в травматологии и ортопедии / Д. В. Скворцов // X юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Москва, 16–19 сентября 2014 г.) / под ред. С. П. Миронова. – М. : Изд-во Центрального института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2014. – С. 63–64.
30. Скоблин, А. А. Результаты комплексного консервативного лечения больных идиопатическим сколиозом II и III степени / А. А. Скоблин, А. С. Витензон, И. Г. Алексенко // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2007. – № 4. – С. 18–24.
31. Табе, Е. Э. Оптимальные методы диагностики нестабильности шейного отдела позвоночника у детей и подростков / Е. Э. Табе, О. А. Малахов, О. Б. Челпаченко, К. В. Жердев, Н. И. Тайбулатов, В. В. Васильченко // Российский педиатрический журнал. – 2013. – Т. 1. – С. 45.
32. Терновой, С. К. Методика функциональной мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника / С. К. Терновой, Н. С. Серова, А. С. Абрамов, К. С. Терновой // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 38–43.
33. Терновой, С. К. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики / С. К. Терновой, В. Е. Сеницын // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С. 10–13.
34. Тиссен, Б. Д. Лучевая диагностика травм различных отделов позвоночника и спинного мозга : дис. ... канд. мед. наук / Б. Д. Тиссен. – М., 2009. – 115 с.

35. Ульрих, Э. В. Признаки патологии шеи в клинических синдромах / Э. В. Ульрих, А. В. Губин. – СПб. : Синтез Бук, 2011. – 80 с.
36. Юрковский, А. М. Некоторые аспекты рентгенодиагностики диспластических изменений элементов позвоночного столба у детей (обзор литературы) / А. М. Юрковский, Л. П. Галкин // Проблемы здоровья и экологии. – 2004. – № 2. – С. 48–55.
37. Яриков, А. В. Травма субаксиального уровня шейного отдела позвоночника: клиническая картина, диагностика, тактика лечения / А. В. Яриков, А. П. Фраерман, О. А. Перльмуттер, А. Е. Симонов, И. И. Смирнов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – Т. 75, № 3. – С. 89–97.
38. Andriacchi, T. P. Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements / T. P. Andriacchi, J. A. Ogle, J. O. Galante // J. Biomech. – 1977. – Vol. 10, № 4. – P. 261–268.
39. Baker, R. The history of gait analysis before the advent of modern computers / R. Baker // Gait and Posture. – 2007. – Vol. 26, № 3. – P. 331–342.
40. Cila, A. Reliability and necessity of dynamic computerized tomography in diagnosis of atlantoaxial rotator subluxation / A. Cila, N. Akalan, A. Surat // Spine. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 763–765.
41. Gencpinara, P. Non-traumatic atlanto-axial rotatory subluxation: A rare cause of neck stiffness / P. Gencpinara, M. Erkanb // Turkish Journal of Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 145–146.
42. Radcliff, K. CT and MRI-based diagnosis of craniocervical dislocations: the role of the occipitoatlantal ligament / K. Radcliff, C. Kepler, C. Reitman, J. Harrop, A. Vaccaro // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2012. – Vol. 470, № 6. – P. 1602–1613.
43. Susic, A. Ergonomic evaluation of task execution : Surface electromyography in muscular activity screening / A. Susic, T. J. Lulic, F. Veljovic // Periodicum Biologorum. – 2010. – Vol. 112, № 1. – P. 33–38.
44. Swichuk, L. E. Imaging of the cervical spine in children / L. E. Swichuk. – N. Y. : Springer. – 2002. – 141 p.
45. Tins, B. J. Imaging of acute cervical spine injuries : review and outlook / B. J. Tins, V. N. Cassar-Pullicino // Clinical radiology. – 2004. – Vol. 59, № 10. – P. 865–880.
46. Wackenheim, A. Roentgen diagnosis of the craniovertebral region / A. Wackenheim // New York, Berlin, Heidelberg : Springer-Verlang, 1974. – 601 p.

References

1. Akhadov T. A. Magnitno-rezonansnaya tomografiya pri ostroy travme sheynogo otdela pozvonochnika [Magnetic resonance imaging in acute trauma of the cervical spine]. Radiologiya-praktika [Radiology-Practice], 2005, no. 2, pp. 8–14.
2. Beketova V. I., Khomutova E. Yu., Ignat'ev Yu. T. Luchevaya anatomiya sheynogo otdela pozvonochnika novorozhdennykh [Radiation anatomy of the cervical spine of newborns]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2006, no. 7, pp. 98–99.
3. Borzиков V. V., Rukina N. N., Vorob'eva O. V., Kuznetsov A. N., Belova A. N. Videoanaliz v klinicheskoy praktike [Video Analysis in clinical practice]. Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine], 2015, no.4, pp. 201–210.
4. Burtsev A. B., Gubin A. V. Diagnosticheskie vozmozhnosti dvukhproektsionnoy rentgenografii kak metoda vizualizatsii povrezhdeniy zadnego opornogo kompleksa sheynogo otdela pozvonochnika [Diagnostic possibilities of two-projection radiography as a method of visualization of injuries of the posterior support complex of the cervical spine]. Materialy III s"ezda khirurgov-vertebrologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennye tekhnologii khirurgicheskogo lecheniya deformatsiy i zabolevaniy pozvonochnika" [Materials of III Congress of surgeons-vertebrologists of Russia with international participation "Modern technologies of surgical treatment of deformities and diseases of the spine". 11–12 May 2012]. Saint Petersburg, Al'ta Astra, 2012, pp. 122–123.
5. Vetrile S. T., Kolesov S. V., Chernyakov R. M., Bolotnikova T. K. Funktsional'naya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike povrezhdeniy svyazochnogo apparata verkhnesheynogo otdela pozvonochnika u detey i podrostkov [Functional computer tomography in the diagnosis of injuries of the ligamentous apparatus of the upper cervical spine in children and adolescents]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of radiology and radiology], 1991. no. 4, pp. 65–68.
6. Vorontsova O. I., Udochkina L. A., Baranets M. A., Grechitaeva M. V., Goncharova L. A. Kinematicheskiy instrumental'nyy analiz sostoyaniya plechevogo i lucheвого sustavov v norme i pri sindrome gipermobil'nosti sustavov [Kinematic instrumental analysis of the state of the shoulder and radial joints in normal and hypermobility syndrome of joints]. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. [Pediatric Traumatology, Orthopaedics And Reconstructive Surgery], 2019, vol. 7, no. 1, pp. 35–42.
7. Goncharova L. A., Vorontsova O. I., Shmelev V. V. Kineziometricheskie issledovaniya v detskoй verteбrologii [Kinesiatrics research in children's verteбrology. Natural science]. Estestvennye nauki. Zhurnal fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy [Journal of fundamental and applied research], 2015, no. 3, pp. 44–48.
8. Goncharov P. N., Arapov A. A. Izuchenie prochnostnykh svoystv kostnykh transplantatov, sterilizovannykh rastvorom nadmurav'inoй kisloty [Study of the strength properties of bone grafts sterilized with a solution of nadmurav'inoй acid]. Sbornik tezisov dokladov mezhdunarodnoy konferentsii po meditsinskoй biomekhanike [Collection of abstracts of the international conference on medical biomechanics]. Riga, Riga Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, 1986, vol. 4, pp. 493–496.

9. Gubin A. V. Ostraya krivosheya u detey : posobie dlya vrachev [Acute torticollis in children: a manual for doctors]. Saint Petersburg, N-L, 2010, 72 p.
10. Davydov E. A. Khronicheskie vertebrogennye boleвыe sindromы (klinika, diagnostika, lechenie) [Chronic vertebrogenic pain syndromes (clinic, diagnosis, treatment)]. Saint Petersburg, Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy institut im. prof. A. L. Polenova [Russian Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenova], 2013, 344 p.
11. Dmitriev A. E., Nudnov N. V., Laguta E. Ya. Vozmozhnosti komp'yuternoy tomografii v diagnostike povrezhdeniy pozvonochnika [Possibilities of computer tomography in the diagnosis of lesions of the spine]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of radiology and radiology], 1992, no. 1, p. 44.
12. Ionova T. A. Optimizatsiya diagnostiki patologii sheynogo otdela pozvonochnika u detey s tservikal'nym boleвым sindromom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of diagnostics of cervical spine pathology in children with cervical pain syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Saratov, 2011, 27 p.
13. Kemkin V. V., Sobkovich O. A. K voprosu o diagnostike i lecheniyu travmaticheskogo podvyivkha vtorogo sheynogo pozvonka u detey shkol'nogo vozrasta [To the question about the diagnosis and treatment of traumatic subluxation of the second cervical vertebra in children of school age] Sbornik nauchnykh trudov Aktual'nye problemy vnutrenney meditsiny i stomatologii [Actual problems of internal medicine and dentistry]. Saint Petersburg, 1997, pp. 56–57.
14. Kondrina V. V., Bosin V. Yu., Verbickaya A. I. Rentgenologicheskie izmeneniya v sheynom otdele pozvonochnika pri nekotorykh nasledstvennykh zabollevaniyakh u detey [Radiological changes in the cervical spine in some hereditary diseases in children.]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii k 100-letiyu otkrytiya rentgenovskikh luchey "Vozmozhnosti sovremennoy luchevoy diagnostiki v meditsine" [Materials of Scientific and practical conference on the 100th anniversary of the discovery of x-rays.]. Moscow, 1995, pp. 234–235.
15. Kurkin A. M., Nazhmudinova O. M., Goncharova L. A. Displasticheskie protsessы v sheynom otdele pozvonochnika pri retsidivakh krivoshei u detey [Dysplastic processes in the cervical spine with recurrences of the torticollis in children]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 75-letiyu professora S. T. Vetrile i konferentsii molodykh uchenykh [Materials of all-Russian scientific and practical conference "Vertebrology-problems, searches, solutions dedicated to the 75th anniversary of Professor S. T. Vetrile and the conference of young scientists". Moscow, 8–9 December 2016]. Moscow, 2016, pp. 126–128.
16. Lapteva N. V. Luchevaya diagnostika pri travme sheynogo otdela pozvonochnika. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Radiation diagnosis in trauma of the cervical spine. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 163 p.
17. Lein G. A., Gusev M. G. Kompleksnoe biomekhanicheskoe obsledovanie detey s nachal'nymi stepenyami idiopaticheskogo skolioza [Comprehensive biomechanical examination of children with initial degrees of idiopathic scoliosis]. Khirurgiya pozvonochnika [Journal of spine Surgery], 2007, no. 4, pp. 53–57.
18. Litovchenko T. A., Grigoruk M. A. Ul'trazvukovaya diagnostika rodovoy travmy sheynogo otdela pozvonochnika i narusheniy vertebrobazilyarnogo krovoobrashcheniya u novorozhdennykh [Kharkiv medical Academy of postgraduate education ultrasound diagnosis of birth trauma of the cervical spine and disorders of vertebrobasilar blood circulation in newborns]. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal [International journal of neurology], 2010, no. 7, pp. 21–24.
19. Mar'yam T. Vozmozhnosti luchevykh metodov diagnostiki travmaticheskikh povrezhdeniy sheynogo otdela pozvonochnika [Possibilities of radiation methods of diagnostics of traumatic injuries of the cervical spine]. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal [International Medical Journal], 2009, vol. 15, no. 2, pp. 133–136.
20. Mitrokhin A. N., Kuzina I. R. Kompleksnaya luchevaya diagnostika detey, stradayushchikh golovnyimi bolyami pri nestabil'nosti i osteokhondroze sheynogo otdela pozvonochnika. [Complex radiation diagnosis of children suffering from headaches with instability and osteochondrosis of the cervical spine]. Nevskiy radiologicheskiy forum "Novye gorizontы" [Nevsky radiological forum "New Horizons". 7–10 April 2007]. Saint Petersburg, Elbi-SPb, 2007, pp. 621–622.
21. Mikhaylov A. N., Zharnov A. M., Zharnova O. A. Biomekhanika sheynogo otdela pozvonochnika v norme i pri osteokhondroze [Biomechanics of the cervical spine in normal and osteochondrosis]. Radiologiya-Praktika [Radiology-Practice], 2010, no. 2, pp. 18–28.
22. Mikhaylov M. K., Akberov R. F. Znachenie luchevykh metodov issledovaniya v diagnostike zabollevaniy, anomalii razvitiya, povrezhdennoy sheynogo otdela pozvonochnika i ego svyazochnogo apparata u detey [The Importance of radiation research methods in the diagnosis of diseases, developmental anomalies, damaged cervical spine and its ligamentous apparatus in children]. Vertebronevrologiya [Vertebroneurology], 1992, no. 1, pp. 19–20.
23. Mickevich V. A. Patologiya sheynogo otdela pozvonochnika. Nestabil'nost' sheynogo otdela pozvonochnika [Pathology of the cervical spine. Instability of the cervical spine]. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal [International journal of neurology], 2005, vol. 2, no. 2, pp. 3–17.
24. Plotnikova N. N. Rol' magnitno-rezonansnoy tomografii v diagnostike kraniovertebral'nykh povrezhdeniy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of craniovertebral lesions. Radiation diagnosis in trauma of the cervical spine. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 2008, 108 p.

25. Priporova Yu. N. Komp'yuternaya tomografiya s morfometriy v diagnostike i monitoringe lecheniya pri travme sheynogo otdela pozvonochnika. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Computer tomography with morphometry in the diagnosis and monitoring of treatment of cervical spine injury. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2014, 109 p.
26. Romanov D. A. Upravlenie tekhnicheskoy podgotovlennost'yu sportsmenov na osnove komp'yuternogo videoanaliza dvizheniy. Dissertatsiya kandidata pedagogicheskikh nauk [Management of technical preparedness of athletes on the basis of computer video analysis of movements. Thesis of Candidate of Pedagogical Sciences]. Krasnodar, 2004, 152 p.
27. Savello A. B., Kandyba D. V. Osobennosti metodiki spiral'noy komp'yuterno-tomograficheskoy angiografii pri issledovanii sudov golovy i shei [Features of the technique of spiral computed tomographic angiography in the study of vessels of the head and neck]. Spiral'naya komp'yuternaya tomografiya – XXI vek [Spiral computed tomography-XXI century]. Saint Petersburg, 2001, pp. 231–233.
28. Sarnadskiy V. N., Mikhaylovskiy M. V., Sadovaya T. N., Orlova T. N., Kuznetsov S. B. Rasprostranennost' struktural'nogo skolioza sredi shkol'nikov Novosibirsk po dannym komp'yuternoy opticheskoy topografii [Prevalence of structural scoliosis among Novosibirsk schoolchildren according to computer optical topography]. Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian medicine], 2017, vol. 16, no. 1, pp. 80–91.
29. Skvortsov D. V. Biomekhanika oporno-dvigatel'noy sistemy – bazovyy resurs reabilitatsii v travmatologii i ortopedii [Biomechanics of the musculoskeletal system-a basic resource of rehabilitation in traumatology and orthopedics]. V sbornike: X yubileynny vserossiyskiy s"ezd travmatologov-ortopedov [Collection “Materials of the X anniversary all-Russian Congress of traumatologists-orthopedists”. 16–19 September 2014]. Moscow, Central Institute of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorova, 2014, pp. 63–64.
30. Skoblin A. A., Vitenzon A. S., Aleksenko I. G. Rezul'taty kompleksnogo konservativnogo lecheniya bol'nykh idiopaticeskim skoliozom II i III stepeni [Results of complex conservative treatment of patients with II-III degree idiopathic scoliosis]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova [Bulletin of traumatology and orthopedics. N. N. Priorova], 2007, no. 4, pp. 18–24.
31. Tabe E. E., Malakhov O. A., Chelpachenko O. B., Zherdev K. V., Taybulatov N. I., Vasil'chenko V. V. Optimal'nye metody diagnostiki nestabil'nosti sheynogo otdela pozvonochnika u detey i podrostkov [Optimal methods of diagnostics of instability of the cervical spine in children and adolescents]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian pediatric journal], 2013, vol. 1, p. 45.
32. Ternovoy S. K., Serova N. S., Abramov A. S., Ternovoy K. S. Metodika funktsional'noy mul'tispiral'noy komp'yuternoy tomografii v diagnostike nestabil'nosti pozvonочно-dvigatel'nykh segmentov sheynogo otdela pozvonochnika [Functional multislice computed tomography in the diagnosis of cervical spine vertebral-motor segment instability]. Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki [Russian Electronic Journal of Radiology], 2016, vol. 6, № 4, pp. 38–43.
33. Ternovoy S. K., Sinitsyn V. E. Razvitie komp'yuternoy tomografii i progress luchevoy diagnostiki [Development of computed tomography and progress of radiation diagnostics]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive], 2006, no. 1, pp. 10–13.
34. Tissen B. D. Luchevaya diagnostika travm razlichnykh otdelov pozvonochnika i spinnogo mozga. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Radiation diagnosis of injuries of various parts of the spine and spinal cord. Thesis of Candidate of Pedagogical Sciences]. Moscow, 2009, 115 p.
35. Ul'rikh E. V., Gubin A. V. Priznaki patologii shei v klinicheskikh sindromakh [Signs of neck pathology in clinical syndromes]. Saint Petersburg, Sintez Buk, 2011, 80 p.
36. Yurkovskiy A. M., Galkin L. P. Nekotorye aspekty rentgenodiagnostiki displasticheskikh izmeneniy elementov pozvonochnogo stolba u detey (obzor literatury) [Some aspects of x-ray diagnostics of dysplastic changes in the elements of the vertebral column in children (literature review)]. Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of health and ecology], 2004, no. 2. pp. 48–55.
37. Yarikov A. V., Fraerman A. P., Perl'mutter O. A., Simonov A. E., Smirnov I. I. Travma subaksial'nogo urovnya sheynogo otdela pozvonochnika: klinicheskaya kartina, diagnostika, taktika lecheniya [Trauma of the subaxial level of the cervical spine: clinical picture, diagnosis, treatment tactics]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka [Medical ecology. The science], 2018, vol. 75, no. 3, pp. 89–97.
38. Andriacchi T. P., Ogle J. A., Galante J. O. Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements. [Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements]. Journal of Biomechanics, 1977, vol. 10, no. 4, pp. 261–268.
39. Baker R. The history of gait analysis before the advent of modern computers [The history of gait analysis before the advent of modern computers]. Gfit Posture, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 331–342.
40. Cila A., Akalan N., Surat A. Reliability and necessity of dynamic computerized tomography in diagnosis of atlantoaxial rotator subluxation [Reliability and necessity of dynamic computerized tomography in diagnosis of atlantoaxial rotator subluxation]. Spine, 2002, vol. 22, no. 6, pp. 763–765.
41. Genepinar P., Erkanb M. Non-traumatic atlanto-axial rotatory subluxation: A rare cause of neck stiffness [Non-traumatic atlanto-axial rotatory subluxation: A rare cause of neck stiffness]. Turkish Journal of Emergency Medicine, 2015, vol. 15, no. 3, pp. 145–146.

42. Radcliff K., Kepler C., Reitman C., Harrop J., Vaccaro A. CT and MRI-based diagnosis of craniocervical dislocations: the role of the occipitoatlantal ligament. Clin. Orthop. Relat. Res., 2012, vol. 470, no. 6, pp. 1602–1613.
43. Susic A., Lulic T. J., Veljovic F. Ergonomic evaluation of task execution: Surface electromyography in muscular activity screening [Ergonomic evaluation of task execution: Surface electromyography in muscular activity screening]. Periodicum Biologorum, 2010, vol. 112, no. 1, pp. 33–38.
44. Swichuk L. Imaging of the cervical Spine in Children [Imaging of the cervical Spine in Children]. New York, Springer, 2002, 141 p.
45. Tins B. J., Cassar-Pullicino V. N. Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook [Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook]. Clinical radiology, 2004. vol. 59, no. 10, pp. 865–880.
46. Wackenheim A. Rontgen diagnosis of the craniovertebral region [Rontgen diagnosis of the craniovertebral region]. New York, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlang, 1974, 601 p.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

УДК 616.34-007.43-089.85-089.48

DOI 10.17021/2020.15.3.32.47

© А.А. Серебряков, А.В. Коханов, А.А. Николаев, 2020

УРОПРОТЕИНЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Серебряков Александр Александрович, аспирант кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; врач-уролог, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-917-099-45-12, e-mail: serebryakov30@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

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-555-51-44, e-mail: chimnik@mail.ru.

Описаны физико-химические и биологические свойства лизоцима, лактоферрина, липокалина, белка Тамма-Хорсфалла и других пептидов мочи с антимикробной активностью. Показано, что белки и пептиды не только проявляют антибактериальные, антифунгицидные и даже противовирусные свойства, но и непосредственно воздействуют на различные звенья иммунной системы. На биохимическом и клеточном уровнях у этих протеинов и пептидов реализуется множество специфических механизмов влияния на конкретных возбудителей, как по принципу модуляции специфических факторов иммунитета, так и по механизму воздействия на неспецифическую резистентность. Установленные факты создают перспективу для использования препаратов на основе антибактериальных уропротеинов в качестве диагностических инструментов и лекарственных средств для лечения инфекций мочевых путей.

Ключевые слова: уропротеины, лизоцим, лактоферрин, липокалин-2, белок Тамма-Хорсфалла, физико-химические свойства, биологическая роль, диагностическое значение, применение.

UROPROTEINS WITH ANTIBACTERIAL PROPRIETIES: VALUE FOR CLINIC AND DIAGNOSTIC

Serebryakov Aleksandr A., post graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; urologist, City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel: 8-917-099-45-12, e-mail: serebryakov30@mail.ru.

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

Nikolaev Aleksandr A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-555-51-44, e-mail: chimnik@mail.ru.

The review article describes the physicochemical and biological properties of lysozyme, lactoferrin, lipocalin, Tamm-Horsfall protein, and other urine peptides with antimicrobial activity. It was shown that proteins and peptides not only exhibit antibacterial, antifungicidal and even antiviral properties, but also directly affect various parts of the immune system. At the biochemical and cellular levels, these proteins and peptides have many specific mechanisms of influence on specific pathogens, both by the principle of modulation of specific immunity factors and by the mechanism of action on nonspecific resistance. The established facts create the prospect of using drugs based on antibacterial uroproteins as diagnostic tools and drugs for the treatment of urinary tract infections.

Key words: *uroproteins, lysozyme, lactoferrin, lipocalin-2, Tamm-Horsfall protein, physicochemical properties, biological role, diagnostic value, application.*

Введение. В нормальной моче человека содержится минимальное количество белка, не выявляемое рутинными лабораторными анализами на его наличие. При ряде заболеваний, прежде всего при почечной патологии, содержание белка в моче возрастает, что проявляется протеинурией различного генеза. Кроме сывороточных белков, источником белка в моче могут быть органоспецифические белки различных отделов мочевыделительной системы [3, 5, 15, 21]. На фоне протеинурии в моче повышается активность диагностически значимых ферментов практически всех видов обмена: углеводного, липидного, белкового и энергетического [5, 20]. Современные протеомные и иммунохимические технологии позволили накопить информацию о достаточно большом количестве белков и пептидов, выявляемых в моче как здоровых людей, так и больных с ренальной и экстраренальной патологией [8, 10, 21]. В настоящее время интенсивно исследуется функция уропротеинов и уропептидов, обнаруженных в моче [7, 11, 22, 68]. В ряде исследований постулируется роль некоторых уропептидов как естественных антиинфекционных факторов мочевой системы [7, 11, 60].

Антибактериальную активность проявляют следующие уропротеины относящихся к различным по строению классам биополимеров: уромоделин, ранее известный как белок Тамма-Хорсфалла, лактоферрин, лизоцим, липокалин, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов, дефензин, кателицидин, гепсидин, миелопероксидаза и рибонуклеаза [6, 25, 51, 60]. И этот список непрерывно расширяется [61]. Как правило, уропротеины с антимикробной активностью относятся к небольшим катионным белкам, часто термостабильным [2, 6, 27], за счет электростатического взаимодействия нарушающим целостность отрицательно заряженной клеточной стенки бактерий [29, 67]. Источником антимикробных уропротеинов служат лейкоциты или эпителиальные клетки мочевыделительной системы [68].

Цель: проанализировать и обобщить сведения, касающиеся антимикробных свойств белков и пептидов мочи, представляющих интерес для медицинской общественности как наиболее перспективных для применения в качестве диагностических инструментов и лекарственных препаратов.

Лизоцим

Лизоцим, открытый в 1922 г. Александром Флемингом, в хронологическом плане стал первым белком с досконально изученной антибактериальной активностью. По химическому строению лизоцим – это небольшой белок с массой от 10 до 18 тысяч дальтон, относящийся к классу гидролаз (КФ 3.2.1.17), способный гидролизовать β-1,4 гликозидную связь между молекулами N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. В результате такого действия фермента мурамидазы нарушается структура пептидогликана в бактериальной клеточной стенке и происходит лизис бактерий.

По химическому строению молекула лизоцима представлена единственной полипептидной цепью из 127–130 остатков аминокислот, всегда начинающейся лизином на N-конце и заканчивающейся лейцином на C-конце цепи. Лизоцим содержит большое количество аминокислот аргинина и лизина, придающих ему основной характер. Изоэлектрическая точка лизоцима находится в щелочном диапазоне между 10,5–11,0. Третичная структура белка стабилизирована четырьмя дисульфидными связями, причем у лизоцима нет свободных SH-групп.

Лизоцим относится к термостабильным белкам, в обычных условиях он стабилен при температуре 70°C, а в слабокислой среде его раствор выдерживает даже кипячение в течение 45 минут. Растворимость, термостабильность и ферментативная активность лизоцима резко снижается в щелочной среде.

Лизоцим – универсальный фермент, широко распространенный в природе среди представителей всех царств: животных, грибов и растений, бактерий и даже вирусов [8, 17]. Сегодня семейство лизоцимов, кроме давно известных лизоцимов животных, включает в себя лизоцимы бактериофагов,

бактериальные мурамидазы, гликозидазы и хитозаназы, а также лизоцимоподобные белки, общим свойством которых, кроме способности к гидролизу гликозидных связей в пептидогликанах бактерий, является сходная вторичная и третичная структура лизоцимов, а также единый план строения их активных центров. Например, лизоцимы типа гликозидаз (КФ 3.2.1.14) и хитозаназ (КФ 3.2.1.132), помимо мурамидазной субстратной специфичности, обладают способностью гидролизовать связи между двумя соседними остатками N-ацетилглюкозамина в молекулах хитина или хитозана.

Лизоцим не разрушается протеолитическими ферментами, например, трипсином и папаином, наоборот, ионы металлов (типа, Mn^{2+}) повышают устойчивость лизоцима к действию протеиназ. Ферментативная активность лизоцима в момент формирования фермент-субстратного комплекса во многом зависит от наличия остатка аминокислоты триптофана, а на стадии гидролиза гликозидной связи требуется четкое кооперативное взаимодействие остатка глутаминовой кислоты в 35 положении полипептидной цепи, с остатком аспарагиновой кислоты, находящемся в 52 положении.

Лизоцим обладает многообразными функциями. Например, роль лизоцима у бактериофагов сводится сначала к проникновению нуклеиновых кислот фага внутрь бактерии, а после завершения литического цикла заключается в выходе зрелых частиц вируса. Мурамидазы в период роста и деления бактерий принимают участие в обменных процессах в стенках бактерий, постоянно участвуют в транспорте многих макромолекул, а также обеспечивают межвидовую конкуренцию бактерий. Основная роль лизоцима у позвоночных и человека состоит в защите организма-хозяина от большого числа патогенов бактериальной и, возможно, грибковой природы.

Лизоцим в организме человека обнаруживается в составе различных тканей и биологических жидкостей, например, в клетках крови основным депо лизоцима являются моноциты крови, тканевые макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты. Некоторые неспецифические факторы защиты, такие как лактоферрин, секреторный IgA [8] и многие пероксидазные системы, проявляют синергизм в отношении бактерицидного эффекта лизоцима.

Среди других механизмов бактерицидного действия лизоцима можно отметить активацию фагоцитоза в макрофагах и лейкоцитах. Как литический фермент лизоцим не только растворяет клеточную оболочку бактерий и грибов, но и угнетает размножение вирусов [8, 17]. Лизоцим непосредственно способен стимулировать выработку антибактериальных антител и активировать иммунитет. Среди прочих замечательных свойств лизоцима следует отметить его противовоспалительный, муколитический и ранозаживляющий эффекты.

Однако основным назначением лизоцима остается лечение гнойно-бактериальных заболеваний, прежде всего, в качестве лекарственного средства, усиливающего действие антибиотиков, особенно пенициллинового ряда [17, 19]. Лизоцим в значительной степени угнетает рост грамположительной микрофлоры, грамотрицательные бактерии к нему менее чувствительны.

Лизоцим показан в комплексной антимикробной терапии при хронических септических состояниях и гнойных процессах, для лечения ожогов, отморожений, конъюнктивитов, эрозий роговицы, афтозных стоматитов и других инфекционных заболеваний.

Тест на лизоцим в моче и сыворотке крови имеет диагностическое значение в качестве маркера острого моноцитарного лейкоза и острого миеломоноцитарного лейкоза. Повышенные уровни лизоцима в синовиальной жидкости характерны для артритов и остеоартрозов. Лизоцим в слюне является маркером инфекции ротовой полости и связанной с ней гипергликемии, гипертензии и ранних стадий сердечно-сосудистой патологии. В новейших исследованиях гена лизоцима установлено, что некоторые его мутации у человека могут приводить к наследственному системному амилоидозу.

Для медицинского применения допускается только очищенный лизоцим человека, а для наружного применения, глазных капель и косметической продукции вполне подходит лизоцим, полученный из белка куриных яиц, дополнительно очищенный до гомогенного состояния.

Как пищевая добавка E1105 препараты лизоцима широко используются для изготовления сыров и иной кисломолочной продукции, а как консервант E1105 применяется при производстве некоторых видов лекарств [17].

Липокалин

В 1993 г. во вторичных гранулах полиморфно-ядерных клеток человека был обнаружен новый низкомолекулярный компонент, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, получивший название сидерокалин или липокалин 2. Историческое название NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) не совсем точно, так как не отражает возможности синтеза липокалина разными типами клеток в различных органах. Поэтому NGAL в литературе упоминается под названиями: липокалин

нейтрофилов, ЛН (neutrophil lipocalin, NL), липокалин из нейтрофилов человека, ЛНЧ (human neutrophil lipocalin, HNL), липокалин 2 (lipocalin 2), сидерокалин (siderocalin), утерокалин (uterocalin), он же онкогенный белок 24p33 (oncogene protein 24p33), 2-micro-globulin-related protein [4, 49].

NGAL синтезируется в клетке в форме полипептида с молекулярной массой 22 килодальтона, который в процессе посттрансляционного гликозилирования набирает массу 25 килодальтон. Как и другие липокалины, NGAL имеет общую для белков третичную структуру, представляющую собой восемь бочкообразных антипараллельных β -листов с участком связывания гидрофобного лиганда в их углублении.

Именно в этом «кармане» происходит связывание липокалинов с сидерофорами, образуется макромолекулярный комплекс. Бактериальные белки-сидерофоры (энтерохелин и аэробактин) обеспечивают возбудителей ионами железа, однако в присутствии NGAL транспорт и доставка железа в клетки бактерий с помощью бактериальных сидерофоров нарушается.

Таким образом, одной из наиболее важных биологических функций NGAL является предотвращение развития инфекции путем подавления роста бактерий, что на клеточном уровне реализуется путем лишения клеток бактерий железа [36, 40]. В зависимости от присутствия (голо-NGAL) или отсутствия (апо-NGAL) сидерофора активность NGAL может изменяться в диаметрально противоположном направлении.

Сидерофоры являются одним из важнейших, но не единственным лигандом NGAL, в частности, NGAL может связывать другие специфические рецепторы на клеточной поверхности, что позволяет некоторым авторам причислить NGAL к группе транспортных белков.

Как уже упоминалось, NGAL может связываться с желатиназой определенного типа, а именно – с матриксной металлопротеиназой 9-го типа (ММП-9). ММП – это ферменты, относящиеся к семейству цинковых металлопротеиназ, регулирующих обмен белков в межклеточном матриксе. Все эти белки имеют сходную первичную структуру, субстратную специфичность и клеточную локализацию, синтезируются в форме проферментов. Наиболее важные представители ММП относятся к семействам коллагеназ и желатиназ, а к подсемействам коллагеназ IV типа – наиболее важные представители – желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9). Таким образом, желатин – это деструктурированный коллаген.

NGAL в комплексе с нейтрофильной коллагеназой IV типа (ММП-9) регулирует состав межклеточного матрикса, гидролизует коллаген IV типа, тем самым обеспечивая инвазию кератиноцитов, моноцитов, тканевых макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и различных типов злокачественных клеток через базальные мембраны.

За 3 года до открытия NGAL в составе активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов, до появления самого термина (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) J. Mishra с соавторами в 1989 г., в условиях детского кардиохирургического отделения, после операции на сердце, сопровождавшейся ишемией и реперфузионными осложнениями на фоне острой почечной недостаточности, обнаружили в крови ребенка чрезвычайно быстрое повышение концентрации неизвестного вещества [49].

После отождествления биосинтеза NGAL с патологией почек была установлена точная локализация его повышенного синтеза в области проксимальных канальцев. Поражение почек нефротоксическими соединениями или хроническая почечная недостаточность также могут стать причинами увеличения NGAL в моче и сыворотке крови [9, 23, 40].

Очень быстрое повышение концентрации крови (от 2 до 6 часов) позволило проводить раннее лечение пациентов после почечного приступа, в отличие от других маркеров, таких как креатинин сыворотки, уровень которого повышается только через 48–72 ч после приступа почек. Таким образом, повреждение почечных канальцев у человека и лабораторных животных сопровождается резким возрастанием уровня NGAL в моче, плазме и сыворотке крови, а также в паренхиме почек [4, 9]. Причем если уровень NGAL в сыворотке крови возрастает в 7–16 раз, то в моче он увеличивается даже в 25–1 000 раз [4, 36, 40].

В многочисленных клинических наблюдениях показано, что уровни NGAL в моче и плазме зависят от степени тяжести и длительности повреждения почек [25, 40, 50]. Даже единичное измерение уровня NGAL дает возможность дифференцировать острое повреждение почек от их дегидратации или хронического заболевания [50].

Острая почечная недостаточность приводит к повышению концентрации NGAL и в крови, и во многих других тканях: в частности, в почках, легких, печени, в различных типах клеток иммунной системы – нейтрофилах, макрофагах и т. д. Свободно проникая в клубочки из плазмы, подобно

большинству других белков, NGAL реабсорбируется обратно в проксимальных канальцах не за счет реабсорбции, а путем эндоцитоза. В отличие от многих антибактериальных белков типа лактоферрина, для которых доказана тесная связь с лейкоцитозом и степенью тяжести общего состояния больных, уровни NGAL очень слабо коррелируют с количеством нейтрофилов [4, 9]. Поэтому повышение уровня NGAL на фоне массивной секреции нейтрофилов – это явный признак бактериальной инфекции.

Доказана ценность NGAL в качестве раннего предиктора острой почечной недостаточности [4, 5, 9, 36]. В то же время на уровень сывороточного NGAL влияют различные сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, красная волчанка и другие системные инфекции, воспалительные явления в дистальных или проксимальных отделах дыхательных путей, в кишечнике и онкологические заболевания [4, 9, 23]. Повышение уровня NGAL могут вызывать и некоторые лекарства, такие как цисплатин или рентгенконтрастные вещества. Все это снижает специфичность теста NGAL.

Наименьшие надежды с NGAL связывают онкологи, так как NGAL, связываясь с MMP-9, усиливает ангиогенез, инвазию опухоли и ее метастазирование, что является индикатором плохого прогноза [4, 36]. Таким образом, роль NGAL в организме человека многообразна, одной из наиболее важных биологических функций NGAL является предотвращение развития инфекции. Не менее важна роль NGAL как маркера при повреждении почек. Однако, наряду с многочисленными достоинствами эффектов NGAL для организма, у этой молекулы выявлены и неблагоприятные для организма качества.

Лактоферрин

Лактоферрин (ЛФ) – это биологически активная молекула, относящаяся к железосодержащим белкам из семейства трансферринов. M. Sørensen, S. P. L. Sørensen в 1939 г. впервые обнаружили ЛФ в молоке человека и коровы и назвали его «красный белок молока». Этот белок является продуктом секреции эпителиоцитов различных типов желез внутренней секреции, которые выделяют ЛФ как в слизистые оболочки молочных желез, так и во многие другие типы биологических жидкостей организма. Значительно позднее установлен факт синтеза ЛФ вторичными гранулами нейтрофилов и макрофагов, что имеет первостепенное значение для антибактериальной защиты [13, 34]. Оба варианта ЛФ синтезируются одним и тем же геном [34, 39].

С биохимической точки зрения ЛФ имеет самый положительный заряд из всех представителей семейства трансферринов. Его изоэлектрическая точка имеет значение pH 8,4–9,0, в то время как pH остальных представителей трансферринов колеблется в диапазоне от 5,4 до 5,9. Высокая основность ЛФ объясняет не только его способность связывать ионы железа, но и его активность по отношению к другим анионным макромолекулам и различным типам клеток.

ЛФ представляет собой гликозилированный одноцепочечный белок весом 80 кДа из 708 аминокислот. Единственная полипептидная цепь ЛФ складывается в две симметричные глобулярные доли, представляющие N- и C-концевые половины полипептида. Обе доли дополнительно подразделяются на два домена, N1 и N2, C1 и C2. ЛФ имеет по одному сайту обратимого связывания трехвалентного железа в каждой доле. Четыре белковых лиганда через карбонат-анион связывают оба иона металла и два домена в единую высокостабильную структуру ЛФ.

Третичная структура ЛФ человека, свиньи, лошади, коровы, овцы, козы, верблюда, кролика и мыши построена аналогичным образом и имеет сходные сайты связывания железа. Все ЛФ гликозилированы, однако местоположение участков гликозилирования отличается для белков различных видов животных. При этом присоединение углеводов к белкам снижает их восприимчивость к протеолиту и термической денатурации.

Из-за обратного связывания железа ЛФ может существовать в двух формах: без железа – в апо-форме, или в ассоциации с железом – в голо-форме, имеющих различные трехмерные конформации. Связанная с железом форма ЛФ является конформационно жесткой и очень стабильной. Конформационные изменения голо- и апо-форм ЛФ не отражаются на поверхности макромолекулы и, следовательно, не влияют на способность ЛФ связывать бактериальные и вирусные рецепторы [13, 34].

В 1992 г. W. Bellamy с соавторами [33] идентифицировали в составе N-концевого участка полипептидной цепи ЛФ бактерицидного домена, который назвали лактоферрицин. Этот бактерицидный домен за счет специфического распределения положительно заряженных участков по поверхности макромолекулы образует сайт связывания для бактериального липополисахарида (LPS).

Еще более выраженный бактерицидный и фунгицидный эффект обнаружен у лактоферрицина [33], который выделен из ЛФ путем его гидролиза пепсином. В этом же антимикробном домене лактоферрина в 2004 г. был открыт еще один бактерицидный пептид [33], названный лактоферрампин,

который также способен инициировать свою бактерицидную активность, нарушая целостность мембраны.

Такие пептиды, как лактоферрицин и лактоферрампин, ответственны за основные антимикробные активности, получаемые путем ферментативного гидролиза лактоферрина, в 9 раз эффективнее в уничтожении бактерий, чем интактный белок. Пептиды проявляли активность против всех протестированных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Listeria spp.*, *Staphylococcus spp.*) и эффективны против инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Установлено, что для реализации антимикробной активности лактоферрицина и лактоферрампина наибольшее значение имело сохранение в их структуре двух первых остатков аргинина.

Железо является необходимым нутриентом для роста почти всех бактерий. Бактериостатическая форма ЛФ представляет собой либо апо-форму ЛФ, либо частично насыщенный ЛФ, поскольку полностью насыщенная форма не обладает антимикробной активностью. В этом случае бактерицидный эффект ЛФ можно восстановить путем добавления цитрата железа или натрия.

В процессе эволюции бактерии для удержания необходимого для их жизнедеятельности железа выработали несколько приспособительных механизмов. Один из них – синтез бактериями рецепторов, распознающих сидерофоры. Константа связывания для ионов железа у сидерофоров настолько высока, что позволяет отбирать эти ионы от трансферрина и лактоферрина. Кроме того, бактерии имеют и мембранные белки, которые функционируют в качестве рецепторов для комплексов трехвалентного железа с сидерофорами. Например, *E. coli* продуцирует хелатные соединения железа, такие как энтеробактин и аэробактин, экспрессирующиеся на наружных мембранах бактериальных клеток в форме рецепторов цитрата железа. Многие бактерии имеют специфические рецепторы на наружных мембранах, которые непосредственно связывают железо, отобранное у лактоферрина и трансферрина.

Несколько групп исследователей показало, что ЛФ убивает чувствительные микроорганизмы с помощью других механизмов, отличных от метаболизма железа, путем прямого взаимодействия с поверхностью бактериальных клеток. Этот бактерицидный механизм, ограничивающий размножение и адгезию микробов, основан на взаимодействии молекулы ЛФ с отрицательно заряженными компонентами клеточной поверхности бактерий. ЛФ вызывает высвобождение липополисахарида из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, что приводит к увеличению проницаемости внешней мембраны. ЛФ с высокой степенью аффинности связывается с липидом А липополисахарида и может ингибировать рост бактерий или убивать их. В дополнение к этому антимикробному эффекту ЛФ, как сообщается, снижает липополисахарид-индуцированное высвобождение цитокинов.

ЛФ в одиночку проявляет в основном бактериостатический эффект, но в сочетании с другими противомикробными белками, такими как лизоцим, обладает синергетическим эффектом и бактерицидным действием на грамотрицательные бактерии. Кишечная палочка и многие другие грамотрицательные бактерии имеют на своей поверхности рецепторы порообразующих белков (поринов), которые создают бактериальный барьер для антибиотиков в наружной мембране бактерий. ЛФ распознает эти порины и связывается с ними.

Предполагается, что хронические инфекции связаны с образованием биопленки [50]. ЛФ путем хелатирования железа стимулирует сморщивание подвижной поверхности биопленки и ингибирование образования кластеров.

Лактоферрин это полифункциональный белок, которому, кроме регуляции гомеостаза железа и антибактериальных свойств, приписывается еще несколько биологических функций, в том числе клеточный рост и дифференцировка, противовоспалительная активность и защита от развития рака и метастазирования [13, 34].

Биологическая активность ЛФ зависит от присутствия конкретных клеток-мишеней и наличия на их поверхностях специфических рецепторов, таких как рецептор к ЛФ человека, обеспечивающий поглощение железа в тонком кишечнике новорожденных или рецептор к ЛФ на моноцитах, участвующий в воспалительных реакциях. Рецепторы к ЛФ также обнаружены в гепатоцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, фибробластах и клетках остеобластов.

Установлено, что ЛФ способен модулировать воспалительный процесс и общий иммунный ответ. Известно, что люди с врожденным или приобретенным дефицитом ЛФ имеют повторяющиеся инфекции. Защитный эффект ЛФ включает в себя ингибирование продукции нескольких провоспалительных цитокинов: включая интерлейкины IL-1 β и IL-6, а также фактор некроза опухоли α (TNF- α), [13, 34].

ЛФ модулирует иммунный ответ путем уменьшения образования свободных радикалов. А.В. Коханов с соавторами (2010) предлагают использовать ЛФ при аллергических воспалительных заболеваниях человека, уменьшая накопление эозинофилов в дыхательных путях и предотвращая развитие клеток, продуцирующих муцин [11]. На клеточном уровне ЛФ модулирует миграцию и активацию клеток [13, 34]. Согласно современным представлениям, ЛФ может действовать как мощный противовоспалительный белок в очагах воспаления, включая дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [33, 34].

ЛФ – это полифункциональный белок, который иногда причисляют к белкам острой фазы воспаления. При развитии острой воспалительной реакции ЛФ высвобождается из нейтрофилов и макрофагов и взаимодействует с Toll-рецепторами CD 284, CD 14 и CD 22, модулируя провоспалительную активность цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, а также усиливая пролиферацию Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) и NK-клеток [13].

В норме ЛФ в крови и сыворотке колеблется в пределах 400–1000 нг/мл и очень высоко поднимается у пациентов с гнойно-септическими процессами [18, 26], сепсисом [13, 26], пневмониями [13], панкреатитом [8, 26], при онкологических заболеваниях [10, 13]. Активно исследуется ЛФ как индикатор воспалительных процессов в почках и кишечнике [18, 33].

Белок Тамма-Хорсфалла

В почках обнаружен специфический гликопротеин, местом синтеза которого являются исключительно эпителиальные клетки толстой части восходящего отдела в петле Генле [43, 58, 62]. Впервые этот белок был обнаружен в 1952 г. Игорем Таммом и Франком Хорсфаллом в моче здоровых людей, позднее он был выявлен у многих млекопитающих, однако название белка Тамма-Хорсфалла (БТХ) закрепилось за ним. В современной литературе БТХ часто называют уромодулином [24, 62]. В мономерной форме белок имеет массу около 80–85 килодальтон, из которых 30 % приходится на углеводный компонент, представленный N-гликанами и сиаловыми кислотами [57, 58]. Клинически значимым свойством БТХ является склонность к полимеризации белка с образованием полианионной гелеобразной структуры, с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон, которая обеспечивает водонепроницаемость эпителиального слоя [43, 65]. Оторвавшись от мембраны почечных канальцевых клеток, БТХ выделяется с током мочи. В моче здоровых людей БТХ составляет важную часть белковой фракции мочи, при этом с мочой ежедневно выделяется примерно 50 мг этого белка [58]. БТХ в моче выполняет несколько важных функций: при его участии регулируется коллоидно-осмотическое давление, создаются условия для формирования пересыщенных растворов солей и их кристаллизации и, как следствие, создаются условия для формирования гиалиновых мочевого цилиндры [32, 35, 46, 56, 58]. Таким образом, БТХ играет важную роль в предотвращении восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Подобно другим рассматриваемым в данном обзоре антибактериальным белкам, БТХ оказывает влияние на различные компоненты иммунной системы (TNF- α , IL-1 β , IL-8, компоненты системы комплемента C1, C1q и C3, IgG и легкие цепи иммуноглобулинов). Следовательно, диагностическое значение БТХ в патогенезе нефропатий может проявляться как в виде нарушений структуры или функций почек, так и в виде характеристик, отражающих воспалительные изменения в различных отделах уrogenитального тракта [24, 37, 56, 58]. Для количественного определения БТХ в моче сегодня разработан высокочувствительный и специфичный метод иммуноферментного анализа [12, 44, 45].

Не являясь истинным антимикробным пептидом, БТХ за счет углеводного, богатого маннозой компонента блокирует связывание фимбрий *E. coli* и других бактерий с поверхностными рецепторами уротелия [53]. Помимо этого, участие БТХ в иммунном ответе заключается в активации дендритных клеток, о чем свидетельствует более длительная бактериурия и более выраженная микробная колонизация мочевого пузыря при дефиците БТХ [53].

БТХ оказывает двойное действие на мочекаменную болезнь: с одной стороны, его рассматривают как фактор, препятствующий камнеобразованию. Но с другой стороны, измененная различными патологическими воздействиями химическая структура БТХ может, наоборот, запустить процессы кристаллизации мочи [14, 48, 55, 64].

Дефензины

К наиболее хорошо изученным антимикробным пептидам относятся дефензины, проявляющие широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших и даже некоторых вирусов [1]. Дефензины не только проявляют антимикробные

свойства, но и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях, обнаруживают свойства хемоаттрактанта по отношению к незрелым дендритным клеткам [2, 7, 47]. Классификация дефензинов человека включает в себя две группы: α -дефензины и β -дефензины по положению дисульфидных мостиков в их молекулах [2, 7].

Из всего отряда α -дефензинов в мочевыделительном тракте здорового человека обнаружен только α -дефензин HD-5, который обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении наиболее распространенных уропатогенных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий [7, 59]. Кроме того, у дефензина HD-5 обнаружена противовирусная активность в отношении некоторых уропатогенных вирусов, таких как аденовирус или полиомавирус [59].

У здоровых людей синтез дефензина HD-5 происходит на всем протяжении мочевыделительной системы, постепенно нарастая от верхних к нижним отделам мочевыводящих путей [42]. Установлено, что при инфицировании мочевых путей дефензин HD-5 может служить диагностическим индикатором инфекции, так как в этой ситуации в уротелиальных клетках резко активируется синтез HD-5.

В процессе развития уроинфекции в эпителиальных клетках петли Генле, дистальных трубочках и собирательных канальцах мочевыделительной системы начинают синтезироваться другие варианты α -дефензинов (HNP-1, HNP-2 и HNP-3) и β -дефензинов (HBD-1 и HBD-2), отсутствующие в нормальных мочевыводящих путях [2, 7, 42]. Этой концентрации дефензинов недостаточно, чтобы обеспечить моче бактерицидный эффект, но вполне приемлемо, чтобы создать антимикробное покрытие слизистой оболочки мочевого тракта, блокирующее инфицирование мочевых путей в результате присоединения бактерий к уротелию [63].

Кателицидины

Кателицидины, как и дефензины обладают широким антимикробным спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также многих вирусов [31, 41, 66]. Различные кателицидины широко представлены в живой природе у представителей различных царств, однако в организме человека семейство кателицидинов представлено единственным вариантом кателицидина под номером LL-37 [7, 28]. Человеческий вариант кателицидина секретируется циркулирующими нейтрофилами, клетками костного мозга и эпителиальными клетками различного происхождения, а в почках и мочевыводящих путях LL-37 синтезируется клетками уротелия почечной лоханки, проксимальных канальцев и мочеточников [7]. Помимо прямого антимикробного действия, кателицидин LL-37 обладает в отношении нейтрофилов и моноцитов активностью хемоаттрактанта, которая проявляется взаимодействием LL-37 со специфическими хеморецепторами и обеспечивает внутриклеточное уничтожение бактерий после их фагоцитоза [38].

Кроме этого, кателицидин LL-37 является компонентом особой структуры, называемой нейтрофильной внеклеточной ловушкой (Neutrophil Extracellular Trap, или сокращенно – NET) [30]. Это своеобразная нейтрофильная внеклеточная сеть образуется в момент специфической гибели нейтрофила, завершающейся управляемым высвобождением из погибшего гранулоцита специфических внутриклеточных компонентов. Такой механизм обеспечивает гибель микроорганизмов в той ситуации, когда поглощаемый нейтрофилом объект слишком велик для обычного фагоцитоза, например, в случае паразитарной инфекции, и начинает действовать особенно активно при непосредственном участии кателицидина LL-37 [1, 7, 30]. Такой процесс запрограммированной смерти нейтрофилов получил название «негоза» (от англ. слов NET и апоптоз – NETosis) [30] по аналогии с апоптозом.

Показано, что концентрация LL-37 и в моче, и в сыворотке крови коррелирует с тяжестью течения инфекции мочевыводящих путей и может служить ее диагностическим маркером [30].

Для мочевыделительной системы при хронических инфекциях, помимо участия кателицидина LL-37 в модуляции врожденного иммунного ответа, критически важной способностью является его умение блокировать формирование биопленки. Установлено, что способность ингибировать формирование биопленок с помощью LL-37 включает в себя угнетение способности бактериальных клеток к прикреплению и воздействию на основные системы контроля кворума биопленки (Las и Rhl), что на генетическом уровне нарушает механизмы регуляции, необходимые для развития биопленки [52]. Показано, что LL-37 связывается с мономерной субъединицей фимбрии биопленок *E. coli*, тем самым ингибируя процессы полимеризации как важного этапа образования биопленки [52].

Гепсидин

Экспрессируемый печенью антимикробный пептид-1 (Liver-expressed antimicrobial peptide 1 (LEAP-1)), он же антимикробный пептид гепсидин (Hepcidin Antimicrobial Peptide (HAMPE)),

синтезируется в печени, но выделяется с мочой, где и был впервые обнаружен в 2001 г. как пептид с антибактериальными свойствами [54]. Антибактериальный эффект гепсидина заключается в интеркаляции и разрыве бактериальной мембраны. Однако роль гепсидина в противомикробной защите мочевыделительной системы не ограничивается его прямым антимикробным действием. Гепсидин запускает другие механизмы, в том числе механизм блокирования доступа к железу патогенным бактериям по аналогии с лактоферрином и NGAL [16, 54].)

Рибонуклеаза-7

В недавних исследованиях показано, что уроэпителий мочевого пузыря и мочеточников конститутивно вырабатывает рибонуклеазу-7 (РНКаза-7), обладающую высокой противомикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным уропатогенам [61]. РНКаза-7 синтезируется клетками уроэпителия по всему мочевому тракту, однако ее экспрессия в мочевом пузыре значительно выше, чем в почках. РНКаза-7 обнаружена в мозговом и корковом веществе почек, но отсутствует в клубочках, проксимальных канальцах и петле Генле [61].

Кооперативное действие антибактериальных уропептидов

В эпителии мочевыделительной системы обнаружено множество пептидов с антибактериальной активностью – белки Тамма-Хорсфалла, лактоферрины, липокалина, дефензины, кателицидины и прочие антимикробные вещества, список которых непрерывно пополняется. Механизм, который используют бактерии для реализации своей антибактериальной программы, включает в себя активацию врожденных реакций иммунитета через Toll-рецепторы лимфоцитов, далее на возрастающую микробную нагрузку реагируют различные классы хемокинов и цитокинов (IL-8, IL-1, TNF α), которые дополнительно могут привлекать к месту повреждения нейтрофилы и макрофаги. Частью врожденной системы иммунитета являются антимикробные пептиды.

В первые несколько часов после внедрения инфекционного агента, пока не включились специфические механизмы антибактериальной защиты, интенсивному вторжению патогена препятствуют различные компоненты врожденной системы иммунитета. Такая большая скорость неспецифических защитных реакций опережает регенерацию и размножение микробов, а также препятствует накоплению в тканях организма-хозяина токсичных продуктов жизнедеятельности бактерий. Клинической особенностью фазы врожденных иммунных реакций является отсутствие на данном этапе признаков воспаления.

Среди антимикробных пептидов мочевыделительной системы наиболее активно изучаются дефензины (HNP) и кателицидин LL-37. Так, дефензин HNP-1 обеспечивает защиту почек от большинства бактерий. Благодаря интенсивной секреции HNP-1 смывается током мочи, повреждает и даже уничтожает микробы, которые прикрепились к уроэпителию. В то же время хронические почечные инфекции сопровождаются синтезом HNP-2, отсутствующего в здоровой почке и синтезирующегося в тех же анатомических образованиях, в которых в норме синтезируется HNP-1. Антимикробный пептид HNP-2, имеющий действие, схожее с дефензином HNP-1, обладает более выраженной активностью в отношении микроорганизмов группы *E. coli*.

БТХ, в отличие от лактоферрина, блокирует прикрепление *E. coli* к уроэпителию, однако и ЛФ, и БТХ с помощью однотипного механизма блокируют биодоступность железа для микробов. В отличие от БТХ, антимикробный пептид ЛФ вне инфекционного процесса в моче отсутствует. Кроме лишения бактерии доступа к железу, и ЛФ, и БТХ вызывают повреждение клеточной мембраны микробов путем кооперативного взаимодействия амфифильных или катионоактивных последовательностей.

Что касается липокалина, как и NGAL, то для его бактериостатического действия важное значение имеет способность перехватывать загруженные железом сидерофоры до того, как они доставят его бактериальным сидерофорам. Биосинтез липокалинов возрастает во всех структурных элементах почки, начиная с первых часов, как при повреждении почки любого генеза, так и при остром тубулярном некрозе вследствие ее ишемии. Высокие концентрации кателицидинов в моче характерны для инфекционного процесса в мочевыделительной системе и абсолютно не характерны для мочи здоровых людей. Все вышеперечисленные антимикробные пептиды синтезируются клетками уроэпителия, что подтверждается гистохимией и биопсией почек.

Если микроорганизмы преодолевают этап врожденных и неспецифических реакций иммунитета и успешно противостоят антибактериальным пептидам, то в борьбу с инфекцией постепенно подключаются все новые и новые защитные силы организма. На этом этапе возрастающая микробная контаминация может сопровождаться повреждением защитных барьеров, а со стороны макроорга-

низма происходит активация хемокинов и цитокинов (IL-8, IL-1, TNF α), привлекающих в очаг повреждения нейтрофилы и макрофаги. Если речь идет о мочевых путях, то сначала уроэпителий становится более восприимчивым к адгезии, а потом на фоне ослабления антиинфекционной защиты развивается местное повреждение уроэпителия. Если на фоне массивного притока нейтрофилов защитные силы организма не справятся, то, как следствие, нарушится нормальная микроанатомия уроэпителия и инфекция распространится по всей мочевыделительной системе.

Заключение. За последние годы в мочевыделительной системе обнаружено множество компонентов естественной резистентности, проявляющих различную антимикробную активность и относящихся к различным классам новых белков и пептидов. Из нейтрофилов и уроэпителиоцитов мочевыделительной системы выделено множество пептидов и белков с антибактериальной активностью, таких как белки Тамма-Хорсфалла, лактоферрины, липокалина, дефензины, кателицидины, гепсидин, рибонуклеаза 7, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов и других антимикробных веществ, проявляющих свойства антибиотиков широкого спектра действия, препятствующих прогрессированию пиелонефрита, но, в отличие от антибиотиков, не вызывающих формирование резистентности у микроорганизмов [34, 68].

Важным преимуществом антимикробных пептидов перед современными синтетическими и полусинтетическими антибактериальными средствами является факт их многообразного влияния на различные стороны иммунной защиты. Поэтому они активно изучаются в качестве полезных моделей для разработки новых классов эффективных антимикробных препаратов для лечения инфекций мочевыделительной системы. Их универсальный механизм действия по отношению к различным возбудителям, способность модифицировать силу и направление иммунного ответа, а также неспособность микроорганизмов быстро видоизменять факторы резистентности в отношении антимикробных пептидов создают перспективу разработки препаратов на основе антимикробных пептидов как альтернативу антибактериальным препаратам.

Список литературы

1. Абатуров, А. Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. – Одесса : ВМВ, 2011. – 264 с.
2. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта : дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 161–171.
3. Агрон, И. А. База данных по точным массово-временным меткам для хромато-масс-спектрометрического анализа протеома мочи / И. А. Агрон, Д. М. Автономов, А. С. Кононихин, И. А. Попов, С. А. Мошковский, Е. Н. Николаев // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 4. – С. 598–605.
4. Вельков, В. В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек : актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 2 (38). – С. 90–100.
5. Веснина, Ж. В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек / Ж. В. Веснина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 7. – С. 388–396.
6. Жаркова, М. С. Антимикробные пептиды млекопитающих : классификация, биологическая роль, перспективы практического применения (обзорная статья) / М. С. Жаркова, Д. С. Орлов, В. Н. Кокряков, О. В. Шамова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3: Биология. – 2014. – № 1. – С. 98–114.
7. Захарова, И. Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Л. Я. Климов, А. Н. Касьянова, В. А. Курьянинова, И. Н. Лупан // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 143–150.
8. Зурнаджянц, В. А. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического перитонита / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов, А. А. Мусагалиев, А. Н. Деточкин, М. Ю. Воронкова // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 41–50.
9. Иванов, Д. Д. Информативность исследования липокалина (NGAL) у пациентов с острым повреждением почек / Д. Д. Иванов, Ю. В. Калантаренко, А. В. Корочев, И. Л. Кучма, П. С. Паламар, М. В. Перебейнос, Е. В. Томин // Почка. – 2012. – № 2. – С. 34–36.
10. Коханов, А. В. Биохимические аспекты патологических изменений у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. В. Коханов, А. А. Николаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 63а–63.
11. Коханов, А. В. Фетальные и острофазовые белки как маркеры репаративных процессов / А. В. Коханов, А. А. Мяснянкин, Е. В. Метелкина, О. В. Мусатов, О. А. Луцева, В. В. Белопасов // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 89.

12. Крутецкая, И. Ю. Моноклональные антитела к белку Тамма-Хорсфолла : эпитоппная специфичность и применение в иммуноанализе / И. Ю. Крутецкая, М. П. Самойлович, В. Б. Климович, А. В. Климович // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 5. – С. 264–268.
13. Кузнецов, И. А. Роль лактоферрина в биологических средах человека / И. А. Кузнецов, В. И. Потиевская, И. В. Качанов, О. О. Куралева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26522>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.09.2020.
14. Ланда, С. Б. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсвалла при уролитиазе / С. Б. Ланда, С. Х. Аль-Шукри, М. И. Горбачев, В. В. Егоров, В. Л. Эмануэль, Ю. В. Эмануэль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 335–342.
15. Ларина, И. М. Формирование протеома мочи здорового человека / И. М. Ларина, Л. Х. Пастушкова, К. С. Киреев, А. И. Григорьев // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 2. – С. 43–47.
16. Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева, А. И. Сергеева, Ю. И. Мамукова, Е. А. Романова, М. М. Цибульская // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – № 87(1). – С. 11–16.
17. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
18. Луцева, О. А. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и фекальном экстракте при некоторых воспалительных заболеваниях кишечника / О. А. Луцева, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова, Р. Н. Иримия, Я. В. Зеленцова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=28541>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.09.2020.
19. Мусагалиев, А. А. Динамика прокальцитонина и лизоцима в биологических жидкостях у пациентов с аппендикулярным перитонитом / А. А. Мусагалиев, О. А. Луцева, В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 27.
20. Мусатов, О. В. Динамика индикаторных ферментов сыворотки крови в зависимости от видов операций при разрыве почки в эксперименте / О. В. Мусатов, С. А. Зурнаджан, А. В. Коханов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 1. – С. 16–19.
21. Пастушкова, Л. Х. Обнаружение белков тканей почек и мочевыводящей системы в моче человека после космического полета / Л. Х. Пастушкова, К. С. Киреев, А. С. Кононихин, Е. С. Тийс, И. А. Попов, И. В. Доброхотов, В. А. Иванисенко, В. Б. Носков, И. М. Ларина, Е. Н. Николаев // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 5. – С. 99–103.
22. Прокопьева, Н. Э. Современные биомаркеры повреждения почек / Н. Э. Прокопьева, В. П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 29–35.
23. Пролетов, Я. Ю. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина, И. М. Зубина, Е. О. Богданова, В. Г. Сиповский, А. В. Смирнов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 10–16.
24. Смирнов, А. В. Уромодулин сыворотки как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями / А. В. Смирнов, М. Хасун, И. Г. Каюков, О. В. Галкина, В. Г. Сиповский, М. М. Парастаева, Е. О. Богданова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 6. – С. 41–47.
25. Снимщикова, И. А. Роль антимикробных пептидов в патогенезе и течении хронического первичного пиелонефрита / И. А. Снимщикова, М. А. Халилов, Е. В. Митяева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия : Естественные, технические и медицинские науки. – 2011. – № 3. – С. 264–267.
26. Сушков, С. В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С. В. Сушков, М. Я. Насиров, Н. Д. Гаджиев // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 67–70.
27. Чишиева, М. А. Белки мозга с экстремальными физико-химическими параметрами : иммунохимическая идентификация и моделирование тест-систем / М. А. Чишиева, А. А. Мяснянкин, А. В. Коханов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.
28. Agier, J. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity / J. Agier, E. Brzezinska-Blaszczyk // Postepy Hig. Med. Dosw (Online). – 2016. – Vol. 70. – P. 618–636.
29. Ali, A. S. Maintaining a sterile urinary tract : the role of antimicrobial peptides / A. S. Ali, C. L. Townes, J. Hall, R. S. Pickard // J. Urol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 21–28.
30. Babikir, I. H. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections / I. H. Babikir, E. A. Abugroun, N. E. Bilal, A. A. Alghasham, E. E. Abdalla, I. Adam // BMC Infect. Dis. 2018. – Vol. 18. – Режим доступа : <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2901-z>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.09.2020.
31. Barlow, P. G. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37 / P. G. Barlow, P. Svoboda, A. Mackellar, A. A. Nash, I. A. York, J. Pohl, D. J. Davidson, R. O. Donis // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 10. – e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
32. Bleyer, A. J. Uromodulin-associated kidney disease / A. J. Bleyer, M. Zivná, S. Knoch // Nephron.Clin. Pract. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 31–36.

33. Bellamy, W. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin / W. Bellamy, M. Takase, K. Yamauchi, H. Wakabayashi, K. Kawase, M. Tomita // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1992. – Vol. 1121, № 1–2. – P. 130–136.
34. Caccavo, D. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application / D. Caccavo, N. M. Pellegrino, M. Altamura, A. Rigon, L. Amati, A. Amoroso, E. Jirillo // *J. of Endotoxin Reseach.* – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 403–417.
35. Carvalho, M. Role of Tamm–Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization / M. Carvalho, R. A. Mulinari, Y. Nakagawa // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2002. – Vol. 35, № 10. – P. 1165–1172.
36. Devireddy, L. R. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production / L. R. Devireddy, D. O. Hart, D. H. Goetz, M. R. Green // *Cell.* – 2010. – Vol. 141, № 6. – P. 1006–1017.
37. El-Achkar, T. M. Uromodulin in kidney injury : An instigator, bystander, or protector? / T. M. El-Achkar, X. R. Wu // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 452–461.
38. Elssner, A. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release / A. Elssner, M. Duncan, M. Gavrilin, M. D. Wewers // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 8. – P. 4987–4994.
39. Farnaud, S. Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. W. Evans // *Molecular Immunology.* – 2003. – Vol. 40, № 7. – P. 395–405.
40. Flo, T. H. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato, D. J. Rodriguez, M. A. Holmes, R. K. Strong, S. Akira, A. Aderem // *Nature.* – 2004. – Vol. 432, № 7019. – P. 917–921.
41. Gordon, Y. J. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity / Y. J. Gordon, L. C. Huang, E. G. Romanowski, K. A. Yates, R. J. Proske, A. M. McDermott // *Curr. Eye Res.* – 2005. – Vol. 30, № 5. – P. 385–394.
42. Ihi, T. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections / T. Ihi, M. Nakazato, H. Mukae, S. Matsukura // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25, № 5. – P. 1134–1140.
43. Jovine, L. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins / L. Jovine, H. Qi, Z. Williams, E. Litscher, P. M. Wassarman // *Nature Cell Biol.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 457–461.
44. Kobayashi, K. Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) method / K. Kobayashi, S. Fukuoka // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol. 388, № 1. – P. 113–120.
45. Lau, W. H. Qualification and application of an ELISA for the determination of Tamm-Horsfall protein (THP) in human urine and its use for screening of kidney stone disease / W. H. Lau, W. S. Leong, Z. Ismail, L. H. Gam // *Int. J. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 215–222.
46. Leeker, A. Tamm-Horsfall protein inhibits binding of S- and P-fimbriated *Escherichia coli* to human renal tubular epithelial cells / A. Leeker, B. Kreft, J. Sandmann, J. Bates, G. Wasenauer, H. Muller, K. Sack, S. Kumar // *Exp. Nephrol.* – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 38–46.
47. Lehrer, R. I. Defensins : antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells / R. I. Lehrer, A. K. Lichtenstein, T. Ganz // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 105–128.
48. Lens, X. M. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders : autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease / X. M. Lens, J. F. Banet, P. Outeda, V. Barrio-Lucia // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 52–57.
49. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada, M. Mitsnefes, K. Zahedi, J. Yang, J. Barasch, P. Devarajan // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 2534–2543.
50. Melchior, M. B. Biofilms : A role in recurrent mastitis infections? / M. B. Melchior, H. Vaarkamp, J. Fink-Gremmels // *Veterinary J.* – 2006. – Vol. 171, № 3. – P. 398–407.
51. Ohlsson, S. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney / S. Ohlsson, I. Ljungkrantz, K. Ohlsson, M. Segelmark, J. Wieslander // *Mediators Inflamm.* – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 347–350.
52. Overhage, J. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation / J. Overhage, A. Campisano, M. Bains, E. C. W. Torfs, B. H. A. Rehm, R. E. W. Hancock // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 9. – P. 4176–4182.
53. Pak, J. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors / J. Pak, Y. Pu, Z. T. Zhang, D. L. Hasty, X. R. Wu // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 13. – P. 9924–9930.
54. Park, C. H. Hecpidin : a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7806–7810.
55. Prajczner, S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression / S. Prajczner, U. Heidenreich, W. Pfaller, P. Kotanko, K. Lhotta, P. Jennings // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 1896–1903.
56. Saemann, M. D. Tamm-Horsfall protein : a multilayered defence molecule against urinary tract infection / M. D. Saemann, T. Weichhart, W. H. Horl, G. J. Zlabinger // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35, № 4. – P. 227–235.

57. Sejdiu, I. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients / I. Sejdiu, O. Torffvit // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 168–174.
58. Serafini-Cessi, F. Tamm-Horsfall glycoprotein : Biology and clinical relevance / F. Serafini-Cessi, N. Malagolini, D. Cavallone // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 658–676.
59. Smith, J. G. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins / J. G. Smith, G. R. Nemerow // *Cell Host Microbe.* – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 11–19.
60. Spencer, J. D. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis / J. D. Spencer, A. L. Schwaderer, B. Becknell, J. Watson, D. S. Hains // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1139–1149.
61. Spencer, J. D. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract / J. D. Spencer, A. L. Schwaderer, J. D. Dirosario, K. M. McHugh, G. McGillivray, S. S. Justice, A. R. Carpenter, P. B. Baker, J. Harder, D. S. Hains // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 2. – P. 174–180.
62. Tamm, I. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses / I. Tamm, F. L. Horsfall Jr. // *J. Exp. Med.* – 1952. – Vol. 95, № 1. – P. 71–97.
63. Valore, E. V. Human beta-defensin-1 : an antimicrobial peptide of urogenital tissues / E. V. Valore, C. H. Park, A. J. Quayle, K. R. Wiles, P. B. McCray Jr, T. Ganz // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 8. – P. 1633–1642.
64. Viswanathan, P. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein / P. Viswanathan, J. D. Rimer, A. M. Kolbach, M. D. Ward, J. G. Kleinman, J. A. Wesson // *Urol. Res.* 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 269–282.
65. Vyletal, P. Uromodulin biology and pathophysiology. An update / P. Vyletal, A. J. Bleyer, S. Kmoch // *Kidney Blood Press Res.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 456–475.
66. Witkowska, D. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics / D. Witkowska, A. Bartys, A. Gamian // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online).* – 2008. – Vol. 22. – P. 694–707.
67. Yeaman, M. R. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance / M. R. Yeaman, N. Y. Yount // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 27–55.
68. Zasloff, M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract / M. Zasloff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 2810–2816.

References

1. Abaturov A. E., Gerasimenko O. N., Vysochina I. L., Zavgorodnaya N. Yu. Defenziny i defenzin-zavisimyye zabolevaniya [Defensins and defensin-dependent diseases]. Odessa, VMV, 2011, 264 p.
2. Abaturov A. E. Kationnyye antimikrobnyye peptidy sistemy nespetsificheskoy zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. Defenziny – molekuly, perezvivayushchiye renessans (chast' 1) [Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules that undergo a renaissance (part 1)]. *Zdorov'ye rebenka [Health of the child]*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 161–171.
3. Agron I. A., Avtonomov D. M., Kononikhin A. S., Popov I. A., Moshkovsky S. A., Nikolaev E. N. Baza dannykh po tochnym massovo-vremennym metkam dlya khromato-mass-spektrometricheskogo analiza proteoma mochi [The database of accurate mass-time labels for chromatography-mass spectrometric analysis of the urine proteome]. *Biokhimiya [Biochemistry]*, 2010, vol. 75, no. 4. pp. 598–605.
4. Velkov V. V. NGAL – “renal'nyy troponin”, ranniy marker ostrogo povrezhdeniya pochek: aktual'nost' dlya nefrologii i kardiokhirurgii [NGAL – “renal troponin”, an early marker of acute kidney damage: relevance for nephrology and cardiac surgery]. *Kliniko-laboratornyy konsilium [Clinical and laboratory consultation]*, 2011, no. 2 (38), pp. 90–100.
5. Vesnina Zh. V. Novyye i potentsial'nyye biomarkory ostrogo povrezhdeniya pochek [New and potential biomarkers of acute kidney damage]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2018, vol. 63, no. 7, pp. 388–396.
6. Zharkova M. S., Orlov D. S., Kokryakov V. N., Shamova O. V. Antimikrobnyye peptidy mlekopitayushchikh: klassifikatsiya, biologicheskaya rol', perspektivy prakticheskogo primeneniya (obzornaya stat'ya) [Antimicrobial peptides of mammals: classification, biological role, prospects for practical use (review article)]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya [Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology]*, 2014, no. 1, pp. 98–114.
7. Zakharova, I. N., Osmanov I. M., Klimov L. Ya, Kas'yanova A. N., Kur'yaninova V. A., Lupan I. N. Rol' antimikrobnyykh peptidov v zashchite ot infektsiy mochevykh putey [The role of antimicrobial peptides in protection against urinary tract infections]. *Meditsinskiy sovet [Medical advice]*, 2019, no. 2, pp. 143–150.
8. Zurnadzh'yants V. A., Khibekov E. A., Kokhanov A. V., Musagaliyev A. A., Detochkin A. N., Voronkova M. Yu. Urovni bakteritsidnykh belkov v krovi i peritoneal'nom eksudate u krysa pri modelirovani gnoynogo i asepticheskogo peritonita [Levels of bactericidal proteins in the blood and peritoneal exudate in rats while modeling purulent and aseptic peritonitis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2019, vol. 14, no. 2. pp. 41–50.

9. Ivanov D. D., Kalantarenko Yu. V., Korochev A. V., Kuchma I. L., Palamar P. S., Perebeynos M. V., Tomin Ye. V. Informativnost' issledovaniya lipokalina (NGAL) u patsiyentov s ostrym povrezhdeniyem pochek [Informative study of lipocalin (NGAL) in patients with acute kidney damage]. *Pochki [Kidneys]*, 2012, no. 2, pp. 34–36.
10. Kokhanov A. V., Nikolayev A. A. Biokhimicheskiye aspekty patologicheskikh izmeneniy u bol'nykh s tyazheloy cherepno-mozgovoy travmoy [Biochemical aspects of pathological changes in patients with severe traumatic brain injury]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2007, no. 9, pp. 63a–63.
11. Kokhanov A. V., Myasnyankin A. A., Metelkina E. V., Musatov O. V., Lutseva O. A., Belopasov V. V. Fetal'nyye i ostrofazovyye belki kak markery reparativnykh protsessov [Fetal and acute phase proteins as markers of reparative processes]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya [International Journal of Experimental Education]*, 2010, no. 11, pp. 89.
12. Krutetskaya I. Yu., Samoylovich M. P., Klimovich V. B., Klimovich A. V. Monoklonal'nyye antitela k belku Tamma-Khorsfalla: epitopnaya spetsifichnost' i primeneniye v immunoanalize [Monoclonal antibodies to the Tamm-Horsfall protein: epitope specificity and use in immunoassay]. *Immunologiya [Immunology]*, 2014, vol. 35, no. 5, pp. 264–268.
13. Kuznetsov I. A., Potiyevskaya V. I., Kachanov I. V., Kuraleva O. O. Rol' laktoferrina v biologicheskikh sredakh cheloveka [The role of lactoferrin in human biological environments]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2017, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=26522> (accessed 01 September 2020).
14. Landa S. B., Al'-Shukri S. Kh., Gorbachev M. I., Yegorov V. V., Emanuel' V. L., Emanuel' Yu. V. Patokhimicheskiye osobennosti oligomernykh form belka Tamma-Khorsvalla pri urolitiazhe [Pathochemical features of oligomeric forms of the Tamm-Horswall protein in urolithiasis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 335–342.
15. Larina I. M., Pastushkova L. Kh., Kireyev K. S., Grigor'yev A. I. Formirovaniye proteoma mochi zdorovogo cheloveka [Formation of a urine proteome of a healthy person]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 43–47.
16. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova E. A., Tsubl'skaya M. M. Gepsidin kak regulyator gomeostaza zheleza [Hepsidin as a regulator of iron homeostasis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*, 2008, no. 87 (1), pp. 11–16.
17. Levitsky A.P. Lizotsim vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. *Odessa: KP OGT*, 2005, 74 p.
18. Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu., Irimia R. N., Zelentsova Ya. V. Urovni laktoferrina v syvorotke krovi i fekal'nom ekstrakte pri nekotorykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchnika [Levels of lactoferrin in blood serum and fecal extract for some inflammatory bowel diseases]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2019, no. 1. Available at: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=28541> (accessed 01 September 2020).
19. Musagaliyev A. A., Lutseva O. A., Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V. Dinamika prokal'tsitonina i lizotsima v biologicheskikh zhidkostyakh u patsiyentov s appendikulyarnym peritonitom [Dynamics of procalcitonin and lysozyme in biological fluids in patients with appendicular peritonitis]. *Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]*, 2018, vol. 16, no. 1–2, p. 27.
20. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Dinamika indikatornykh fermentov syvorotki krovi v zavisimosti ot vidov operatsiy pri razryve pochki v eksperimente [Dynamics of indicator serum enzymes depending on the types of operations during kidney rupture in the experiment]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology]*, 2014, no. 1, pp. 16–19.
21. Pastushkova L. Kh., Kireev K. S., Kononikhin A. S., Tiys E. S., Popov I. A., Dobrokhotov I. V., Ivanisenko V. A., Noskov V. B., Larina I. M., Nikolaev E. N. Obnaruzheniye belkov tkaney pochek i mochevyvodyashchey sistemy v moche cheloveka posle kosmicheskogo poleta [Detection of proteins of tissues of the kidneys and urinary system in human urine after a space flight]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*, 2013, vol. 39, no. 5, pp. 99–103.
22. Prokop'yeva N. E., Novikova V. P. Sovremennyye biomarkery povrezhdeniya pochek [Modern biomarkers of kidney damage]. *Meditsina: teoriya i praktika [Medicine: theory and practice]*, 2018, vol. 3, no. S, pp. 29–35.
23. Proletov Ya. Yu., Saganova E. S., Galkina O. V., Zubina I. M., Bogdanova E. O., Sipovskiy V. G., Smirnov A. V. Diagnosticheskaya znachimost' tsistatina S i neytrofil'nogo lipokalina, assotsirovannogo s zhelatinazoy, pri pervichnykh glomerulopatiyakh [Diagnostic significance of cystatin C and neutrophilic lipocalin associated with gelatinase in primary glomerulopathies]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2013, vol. 85, no. 6, pp. 10–16.
24. Smirnov A. V., Khasun M., Kayukov I. G., Galkina O. V., Sipovskiy V. G., Parastaeva M. M., Bogdanova E. O. Uromodulin syvorotki kak ranniy biomarker atrofiy kanal'tsev i interstitsial'nogo fibroza u patsiyentov s glomerulopatiyami [Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathy]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2018, vol. 90, no. 6, pp. 41–47.
25. Snimshchikova I. A., Khalilov M. A., Mityayeva E. V. Rol' antimikrobnnykh peptidov v patogeneze i techenii khronicheskogo pervichnogo piyelonefrita [The role of antimicrobial peptides in the pathogenesis and course of chronic primary pyelonephritis]. *Uchenyye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye, tekhnicheskkiye i meditsinskiye nauki [Scientific notes of the Oryol State University. Series: Natural, technical and medical sciences]*, 2011, no. 3, pp. 264–267.

26. Sushkov S. V., Nasirov M. Ya., Gadzhiyev N. D. Ferroproteiny kak biomarkery pri rasprostranennom peritonite [Ferroproteins as biomarkers with widespread peritonitis]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2012, vol. 20, no. 1, pp. 67–70.
27. Chishiyeva M. A., Myasnyankin A. A., Kokhanov A. V. Belki mozga s ekstremal'nymi fiziko-khimicheskimi parametrami: immunokhimicheskaya identifikatsiya i modelirovaniye test-sistem [Brain proteins with extreme physicochemical parameters: immunochemical identification and modeling of test systems]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2012, vol. 7, no. 1, pp. 93–96.
28. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online), 2016, vol. 70, pp. 618–636.
29. Ali A. S., Townes C. L., Hall J., Pickard R. S. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J. Urol.*, 2009, vol. 182, no. 1, pp. 21–28.
30. Babikir I. H., Abugroun E. A., Bilal N. E., Alghasham A. A., Abdalla E. E., Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2901-z> (accessed 01 September 2020).
31. Barlow P. G., Svoboda P., Mackellar A., Nash A. A., York I. A., Pohl J., Davidson D. J., Donis R. O. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 10, e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
32. Bleyer A. J., Zivná M., Kmoch S. Uromodulin-associated kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.*, 2011, vol. 118, no. 1, pp. 31–36.
33. Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K., Tomita M. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992, vol. 1121, no. 1-2, pp. 130–136.
34. Caccavo D., Pellegrino N. M., Altamura M., Rigon A., Amati L., Amoroso A., Jirillo E. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. *Journal of Endotoxin Reseach*, 2002, vol. 8, no. 6, pp. 403–417.
35. Carvalho M., Mulinari R.A., Nakagawa Y. Role of Tamm–Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2002, vol. 35, no. 10, pp. 1165–1172.
36. Devireddy L. R., Hart D. O., Goetz D. H., Green M. R. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell.*, 2010, vol. 141, no. 6, pp. 1006–1017.
37. El-Achkar T. M., Wu X. R. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am. J. Kidney Dis.*, 2012, vol. 59, no. 3, pp. 452–461.
38. Elssner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, no. 8, pp. 4987–4994.
39. Farnaud S., Evans R. W. Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Molecular Immunology*, 2003, vol. 40, no. 7, pp. 395–405.
40. Flo T. H., Smith K. D., Sato S., Rodriguez D. J., Holmes M. A., Strong R. K., Akira S., Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 2004, vol. 432, no. 7019, pp. 917–921.
41. Gordon Y.J., Huang L.C., Romanowski E.G., Yates K.A., Proske R.J., McDermott A.M. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res.*, 2005, vol. 30, no. 5, pp. 385–394.
42. Ihi T., Nakazato M., Mukae H., Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, vol. 25, no. 5, pp. 1134–1140.
43. Jovine L., Qi H., Williams Z., Litscher E., Wassarman P. M. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins. *Nature Cell Biol.*, 2002, vol. 4, no. 6, pp. 457–461.
44. Kobayashi K., Fukuoka S. Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) method. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2001, vol. 388, no. 1, pp. 113–120.
45. Lau W. H., Leong W. S., Ismail Z., Gam L. H. Qualification and application of an ELISA for the determination of Tamm-Horsfall protein (THP) in human urine and its use for screening of kidney stone disease. *Int. J. Biol. Sci.*, 2008, vol. 4, no. 4, pp. 215–222.
46. Leeker A., Kreft B., Sandmann J., Bates J., Wasenauer G., Muller H., Sack K., Kumar S. Tamm-Horsfall protein inhibits binding of S- and P-fimbriated *Escherichia coli* to human renal tubular epithelial cells. *Exp. Nephrol.*, 1997, vol. 5, no. 1, pp. 38–46.
47. Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 1993 vol. 11, pp. 105–128.
48. Lens X.M., Banet J.F., Outeda P., Barrio-Lucia V. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 52–57.
49. Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, vol. 14, no. 10, pp. 2534–2543.

50. Melchior M. B., Vaarkamp H., Fink-Gremmels J. Biofilms: A role in recurrent mastitis infections? *Veterinary J.*, 2006, vol. 171, no. 3, pp. 398–407.
51. Ohlsson S., Ljungkrantz I., Ohlsson K., Segelmark M., Wieslander J. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney. *Mediators Inflamm.*, 2001, vol. 10, no. 6, pp. 347–350.
52. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E. C. W., Rehm B. H. A., Hancock R. E. W. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 9, pp. 4176–4182.
53. Pak J., Pu Y., Zhang Z. T., Hasty D. L., Wu X. R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 13, pp. 9924–9930.
54. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. Hepcidin: a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 11, pp. 7806–7810.
55. Prajczek S., Heidenreich U., Pfaller W., Kotanko P., Lhotta K., Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 1896–1903.
56. Saemann M. D., Weichhart T., Horl W. H., Zlabinger G. J. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 35, no. 4, pp. 227–235.
57. Sejdiu I., Torffvit O. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2008, vol. 42, no. 2, pp. 168–174.
58. Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: Biology and clinical relevance. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, vol. 42, no. 4, pp. 658–676.
59. Smith J. G., Nemerow G. R. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins. *Cell Host Microbe.*, 2008, vol. 3, no. 1, pp. 11–19.
60. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Becknell B., Watson J., Hains D. S. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, vol. 29, no. 7, pp. 1139–1149.
61. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Dirosario J. D., McHugh K. M., McGillivray G., Justice S. S., Carpenter A. R., Baker P. B., Harder J., Hains D. S. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int.*, 2011, vol. 80, no. 2, pp. 174–180.
62. Tamm I., Horsfall Jr. F. L., A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J. Exp. Med.*, 1952, vol. 95, no. 1, pp. 71–97.
63. Valore E. V., Park C. H., Quayle A. J., Wiles K. R., McCray Jr. P. B., Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest.*, 1998, vol. 101, no. 8, pp. 1633–1642.
64. Viswanathan P., Rimer J. D., Kolbach A. M., Ward M. D., Kleinman J. G., Wesson J. A. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein. *Urol. Res.*, 2011, vol. 39, no. 4, pp. 269–282.
65. Vyletal P., Bleyer A. J., Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology. An update. *Kidney Blood Press Res.*, 2010, vol. 33, no. 6, pp. 456–475.
66. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2008, vol. 22, pp. 694–707.
67. Yeaman M. R., Yount N. Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.*, 2003, vol. 55, no. 1, pp. 27–55.
68. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18, no. 11, pp. 2810–2816.

14.03.06. – Фармакология, клиническая фармакология

УДК 159.963.2 – 615.035

DOI 10.17021/2020.15.3.47.58

© Н.В. Тихонова, Е.А. Олохова, О.Ф. Веселова,

М.Ю. Мысик, Л.А. Житомирова, 2020

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СНА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Тихонова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-183-92-11, e-mail: nvt24@mail.ru.

Олохова Елена Александровна, ассистент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-965-904-88-88, e-mail: eva-alena@inbox.ru.

Веселова Ольга Федоровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Мысик Михаил Юрьевич, ассистент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Житомирова Людмила Александровна, студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Проблема инсомнии в пожилом возрасте представляет особую актуальность в связи с тем, что затрагивает около 80 % людей старшего поколения. Оценка существующей фармакотерапии нарушений сна показала, что большая часть лекарственных препаратов обладает крайне нежелательными и опасными побочными эффектами. При этом в России остро стоит вопрос самолечения. Комплексный анализ нарушения сна у пожилых пациентов позволит разработать мероприятия, направленные на оптимизацию медикаментозного сопровождения нарушений сна данной категории лиц, что может значительно улучшить состояние здоровья и качества жизни у лиц пожилого возраста. Глубокое изучение данной проблемы и разработка оптимальной фармакотерапии расстройств сна является залогом активного долголетия.

Ключевые слова: нарушение сна, инсомния, пожилой пациент, состояние здоровья, фармакотерапия, активное долголетие, когнитивные функции.

INFLUENCE OF SLEEP DISORDERS ON THE HEALTH AND FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN THE ELDERLY PATIENTS

Tikhonova Natal'ya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-183-92-11, e-mail: nvt24@mail.ru.

Olokhova Elena A., Assistant, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-965-904-88-88, e-mail: eva-alena@inbox.ru.

Veselova Olga F., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Mysik Mikhail Yu., Assistant, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Zhitomirova Lyudmila A., student Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Problems of insomnia in elderly age are relevant because they relate to 80 % of elderly people. Estimations of present pharmacotherapy of sleep disturbance reveal that the greatest part of medicines has an extremely undesirable and dangerous side effect. At the same time, the problem of self-treatment with medicines without doctors' allowance is acute in Russia. Complex analysis of sleep disturbance of elderly patients allows developing the arrangements directed to medical help optimization of sleep disturbance of this category of people and their life quality. A deep study of this problem and the development of pharmacotherapy optimum is the main factor of long active life.

Key words: sleep disturbance, insomnia, elderly patient, state of health, pharmacotherapy, long active life, cognitive functions.

Введение. Современной демографической тенденцией как в России, так и во всем мире является прогрессирующее старение населения, поэтому изучение особенностей состояния здоровья и качества жизни лиц пожилого возраста представляет особую актуальность. При этом перед учеными поставлены новые задачи, одной из которых стала возможность влияния на психическое и физическое здоровье через изучение качества и продолжительности сна в старшей возрастной группе, поскольку нарушение сна является одной из главных геронтологических проблем, затрагивающих до 80 % пожилых людей [24].

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» приоритетной политикой государства является увеличение продолжительности и качества жизни населения. Особое внимание уделено формированию активного долголетия. В связи с этим изучение нарушения сна и формирование знаний в области лекарственного и иного лечения подобного нарушения для пожилых пациентов имеет особое значение.

Определение нарушения сна. Инсомния – это клинический синдром, характеристиками которого являются изменение качества сна и недостаточное его количество; это расстройство, связанное с трудностями инициации и/или поддержания сна, несмотря на наличие всех необходимых условий. Существует и другое определение. Инсомния – дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной деятельности человека (табл. 1) [4, 16]. В 1987 г. А. Spielman с соавторами разработал и предложил модель патогенеза инсомнии «3-х П», которая является на сегодняшний день базовой и наиболее часто применяемой [37]. Название модели патогенеза инсомнии отражает количество ключевых причин, приведших к расстройству сна. Так, в развитии хронической инсомнии ученый выделяет три группы факторов: предрасполагающие (predisposing), провоцирующие (precipitating) и поддерживающие (perpetuating). Последующим развитием идеи А. Spielman является создание модели патогенеза «4-х П», добавляющей к поддерживающим факторам условный рефлекс И.П. Павлова [16].

Таблица 1

Клинические проявления инсомнии

Тип инсомнии	Длительность	Возможные причины
Острая инсомния	3 эпизода нарушения сна в течение 1 недели	1. Эмоциональные факторы (стрессовые и положительные эмоции). 2. Реакция на соматические заболевания
	Нарушение сна сроком до 3 месяцев	1. Сложности с адаптацией. 2. Реакции на соматические заболевания. 3. Длительный болевой синдром
Хроническая инсомния	Нарушение сна более 3 месяцев	1. Пожилой возраст. 2. Лекарственные препараты. 3. Коморбидные расстройства. 4. Стимулирующие вещества в питании. 5. Тяжелые соматические заболевания

Инсомния включает в себя следующие расстройства: пресомнические нарушения, связанные с расстройством засыпания; интрасомнические нарушения, проявляющиеся чутким сном, частыми ночными пробуждениями; постсомнические нарушения, выражающиеся в раннем пробуждении, снижении работоспособности, дневной сонливости и разбитости. Для пациентов старших возрастных групп наиболее характерны постсомнические нарушения в виде ранних пробуждений и неудовлетворенностью сном [9, 18].

Сон имеет неоднородную структуру, выделяют медленную и быструю фазы. В течение ночного сна регистрируется от 4 до 6 циклов, продолжительность цикла составляет от 1,5 до 2 часов. При этом медленный сон занимает около 80 %, а быстрый – около 20 %. С возрастом у пациентов изменяется качество и продолжительность сна. У пожилых людей наблюдается сокращение времени медленного сна, необходимого для восстановления организма. И чем старше больной, тем больше жалоб на плохой сон. В условиях коморбидности у больных пожилого и старческого возраста, когда патологии накладываются друг на друга, утяжеляя проявление текущих заболеваний, восстановить адекватную продолжительность и структуру сна становится проблематичным. Однако врачи, диагностируя или подозревая инсомнию, не прописывают фармакотерапевтическое лечение, не желая допустить полипрагмазию и ятрогенную патологию [20, 21].

К.А. Магомедов и М.Г. Полуэктов провели работу по оценке нарушений сна, где установили, что среди причин, нарушающих ночной сон, пациенты наиболее часто называют стресс (46,7 %) и болезнь (36,7 %). При этом у 85,1 % пациентов фиксировали пресомнические расстройства, у 91,7 % – интрасомнические, 80 % больных предъявляли жалобы на расстройства постсомнического характера, 23 % пациентов имели дневную сонливость. Средний возраст таких пациентов составлял 72 года, больше половины из них – женщины [11].

В других научных исследованиях приведены менее конкретные, однако интересные данные: от 25 до 48 % пациентов старше 65 лет имеют нарушения сна [2, 12], при этом не менее 36 % таких пациентов жалуются на все три вида нарушений сна [12].

Е.И. Рассказова акцентирует внимание на том факте, что у лиц молодого возраста нарушение гигиены сна является наиболее значимым фактором, способствующим возникновению хронической инсомнии, ассоциированной с трудностями поддержания сна. Исследователь считает, что данное нарушение характерно и для пожилых людей, чаще оно связано с нерегулярным временем укладывания в постель, наличием сна в дневное время, а также применением в вечернее время стимулирующих веществ (кофе, никотин и др.), тогда как дисфункциональные проявления в развитии инсомний второстепенны [18].

S.F. Doris с соавторами считает, что умеренные жалобы на сон связаны с ухудшением познавательной способности и основных функций организма, клинической депрессией и даже является причиной заболеваемости и смертности среди пожилых людей [24]. В связи с этим нарушения сна у пожилых пациентов требуют особого внимания, так как инсомния усугубляет течение многих хронических и острых заболеваний (например, таких как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца), являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений с жизнеугрожающими исходами. Изменение сна также негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пожилого пациента и провоцирует различные тревожно-депрессивные состояния во время бодрствования, что, в свою очередь, является причиной обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, коррелирующих с психоэмоциональным статусом [20].

В процессе старения пожилой пациент сталкивается со снижением скорости реакции и точности излагаемой информации при общении с врачами, что может приводить к искажению полученной от больного полезной информации. Кроме того, важным в практической деятельности врача является отсутствие временной возможности уделить достаточное внимание жалобам на неудовлетворенность сном пациентов, имеющих такие нарушения. При этом в период болезни пациент испытывает беспокойство, тревожность, может впасть в панику. Стресс, в котором он находится, может повлиять на когнитивные функции человека. Однако исследований, рассматривающих фундаментальную взаимосвязь процессов старения, нарушений сна и когнитивных процессов, чрезвычайно мало. В тоже время работ, изучающих взаимосвязь инсомний и когнитивных функций у молодых пациентов, намного больше. Данная проблема является важной с научной и социальной точки зрения, потому что когнитивная система и ее связь с изменением сна у молодых может иметь иную закономерность, отличную от пожилых людей [10]. Необходимо учесть, что изучение возрастных изменений процессов сна и механизмов его влияния на память и обучение пациентов может помочь в разработке новых подходов в терапии инсомнии. Определение степени нарушения структуры сна может являться маркером развития нейродегенеративных заболеваний, что актуально для современной медицины. Однако за последние два десятилетия в многочисленных исследованиях было доказано, что сон способствует укреплению памяти [30].

Сегодня в России сложность научно-практических подходов к изучению инсомнии заключается в отсутствии определенности отнесения ее к конкретной медицинской специализации. По Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), одни виды нарушений сна (бессонница неорганической этиологии) входят в диапазон психиатрии (F51.0), в то время как нарушение засыпания и поддержания сна относят к неврологическим заболеваниям по коду G47.0 [16].

Диагностика инсомнии. У пациентов всех возрастных групп применяют одинаковые диагностические подходы к выявлению нарушений сна. Объективное и полное обследование больных с жалобами на плохой сон должно проходить с включением полисомнографии. Данная методика основана на одновременной регистрации определенных показателей, необходимых для верификации диагноза. Электроэнцефалография, электромиография, электроокулография – это минимальный перечень диагностических процедур, необходимых для оценки структуры сна [2]. В диагностике нарушений структуры сна у пожилых необходимо помнить, что полисомнографическая запись затрагивает лишь рандомизированно выбранные ночи (в научных работах чаще – только одну ночь), засыпание

в течение которых происходит в незнакомых и непривычных для больного условиях. Таким образом, хотя полисомнография и является «золотым стандартом» в диагностике нарушений сна [18], она не в силах отразить полную картину заболевания.

Особое внимание при диагностике инсомнии необходимо уделить наличию дневных ухудшений: дневная сонливость, снижение памяти и концентрации внимания, различные поведенческие нарушения, такие как импульсивность, проявление агрессии и снижение инициативности. Кроме того, следует оценить наличие дневного сна, который может ухудшать качество ночного. При этом необходимо убедиться в отсутствии иных причин, влияющих на сон. В сборе анамнеза у пожилых пациентов может помочь психологическое тестирование [11]. Такое тестирование и аппаратное обследование позволят определить форму и течение инсомнии для построения тактики терапии.

Жалобы пациентов на нарушения сна более 3 недель подряд расцениваются как хроническая инсомния. Часто у возрастных пациентов имеет место несовпадение субъективной оценки сна с его объективными характеристиками, когда при полисомнографическом исследовании выявляется незначительная деформация структуры сна при многочисленных жалобах на плохой сон самого пациента [1]. К основным причинам нарушения сна относят симптомы депрессии, в то время как она обнаруживается только при тщательном сборе анамнеза и специализированном психологическом тестировании [10].

Терапия инсомнии. Независимо от типа терапии основной ее задачей является улучшение как качества и количества сна, так и дневных состояний пациента, связанных с бессонницей [5]. Нелекарственные методы лечения весьма разнообразны: основополагающим является соблюдение гигиены сна, влияние на психопатологические симптомы и синдромы, уменьшение уровня тревожности и успокаивающая фитотерапия. Фармакотерапия нарушений сна представлена лекарственными снотворными препаратами, воздействующими на постсинаптический ГАМК-ергический комплекс. Данные средства включают в себя:

- барбитураты (применяются очень редко);
- бензодиазепины (нитразепам, клоназепам, диазепам, лоразепам, темазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин);
- циклопирролоны (зопиклон);
- имидазопиридины (золпидем).

Лекарственные препараты из группы бензодиазепинов длительное время являлись наиболее часто используемыми в лечении инсомнии. Они связываются с ГАМК_a-рецептором, состоящим из α -субъединиц, которые участвуют в реализации различных эффектов: седативного (α_1), анксиолитического (α_2 и α_3), миорелаксирующего (α_2 и α_5) действия [30]. Бензодиазепины повышают чувствительность ГАМК_a-рецепторов к медиатору ГАМК, что влечет за собой открытие ионных каналов, через которые ионы хлора поступают сквозь клеточные цитоплазматические мембраны внутрь нейронов. Как следствие, возникает гиперполяризация синаптической мембраны и устойчивость нейронов к возбуждению в различных отделах центральной нервной системы.

Несмотря на эффективность, показанную в различных исследованиях, бензодиазепинам присущи хорошо известные и нередко возникающие побочные эффекты, не позволяющие их рассматривать сегодня в качестве эталонных снотворных средств для пожилых пациентов. В качестве снотворных средств активно применяются небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, такие как золпидем, зопиклон, залеплон [15]. Их внедрение в терапию позволило по-новому оценить проводимое лечение нарушения сна, а их клиническая эффективность была подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [23]. Зопиклон и эсзопиклон (в России не зарегистрирован, является активным правовращающим стереоизомером зопиклона) активны в отношении субъединиц α_2 (в большей степени) и α_1 (в меньшей степени) ГАМК_a-рецептора. При их приеме латентный период засыпания уменьшается примерно на 19 минут, а общая продолжительность сна возрастает на 45 минут. При этом в ряде работ отмечено уменьшение числа пробуждений во время сна, в то время как в других исследованиях такого эффекта не отмечалось [15]. Золпидем улучшает качество сна за счет уменьшения латентного периода засыпания в среднем на 15 минут, увеличивая время сна примерно на 23 минут [15, 32]. Золпидем может быть рассмотрен в терапии у пожилых пациентов, хотя его эффективность ниже по сравнению с применением этих препаратов у больных среднего возраста [25].

Как бензодиазепиновые снотворные, так и небензодиазепиновые агонисты ГАМК_a-рецепторов эффективны в краткосрочной терапии (до 4 недель) инсомнии. Небензодиазепиновые лекарственные препараты позволяют получить терапевтический эффект в 76,7 % случаев, а ремиссии – в 47,7 % [31].

При этом следует помнить, что их применение ограничено развитием рисков, связанных с возникновением лекарственной зависимости и толерантности при длительном применении [38].

В медицинской практике имеются препараты гипнотиков, относящиеся к другим классам:

- антидепрессанты – тразодон, мirtазапин, amitриптилин;
- нейролептики – хлорпротиксен, алимемазин, кветиапин, промазин;
- антиконвульсанты – габапентин, прегабалин.

Несмотря на то, что у большинства лекарственных препаратов отсутствует зарегистрированное показание к лечению инсомнии, они обладают седативным и снотворным действием и могут применяться для лечения нарушений сна.

Препаратом из группы антидепрессантов для лечения инсомнии может быть тразодон. Механизм фармакологического действия тразодона связывают с селективным ингибированием обратного захвата серотонина в головном мозге и действием как антагониста 5-HT_{2A/2C} серотониновых рецепторов. Препарат увеличивает общую продолжительность сна, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера [28]. Тразодон может применяться у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [36]. При лечении бессонницы дозы антидепрессантов снижают относительно доз для лечения депрессии. При этом они могут применяться только в случае неудач при использовании небензодиазепиновых агонистов ГАМК_A-рецепторов. Кроме того, необходимо учитывать, что эффективность седативных антидепрессантов несколько ниже снотворных средств [15].

Учитывая, что пожилые люди имеют общие симптомы тревоги, своевременное назначение препаратов с анксиолитической активностью может помочь в улучшении социальной активности и регуляции качества и количества сна. Данным механизмом действия обладает фабомотизол (афобазол), который способен восстановить чувствительность рецепторов к медиатору торможения ГАМК, обеспечив адекватное проведение процессов возбуждения и торможения в головном мозге [13]. Следует отметить хорошую переносимость препарата. Во всех исследованиях подтвержден кардиологически благоприятный профиль безопасности, не отмечено клинически значимого изменения артериального давления, а также отрицательного влияния препарата на когнитивные функции.

Доксиламин (донормил) применяется как антагонист центральных H₁-гистаминовых рецепторов и обладает снотворным, антигистаминным, седативным и M-холиноблокирующим действием. Учитывая, что гистаминергическая система обеспечивает поддержание бодрствования, а в центральной нервной системе гистамин принимает участие в реализации многих функций (сон, внимание, память, обучение, возбуждение и регулирование аппетита), при применении доксиламина происходит блокада гистаминергической системы, которая способна привести к понижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [35]. Оценка эффективности применения антигистаминных препаратов достоверно подтверждает их активность в отношении бессонницы [26], но с учетом M-холиноблокирующего действия и нежелательными эффектами (повышение внутриглазного давления, запор, задержка мочеиспускания) не рекомендуется применение у пациентов старше 65 лет из-за возможного риска появления побочных эффектов [22].

Мелатонин является гормоном, его основной синтез протекает в темное время суток в шишковидной железе (эпифизе) [34] и снижается в светлое время суток, поэтому достаточно незначительно светового импульса, и процесс выработки будет подавлен. Небольшое количество эндогенного мелатонина вырабатывается сетчаткой и кишечником. Находящийся в крови мелатонин метаболизируется в печени двумя этапами. Вначале подвергается гидроксигированию при участии цитохрома P-450 и затем конъюгации с сульфатами или глюкоронидом. Следовательно, любой препарат, способный подавить или активировать ферменты системы цитохрома P-450, будет оказывать внушительное воздействие на уровень циркулирующего в крови мелатонина [6].

Имеются данные о том, что гипнотическое действие мелатонина возрастает, если его внутренняя продукция снижена [16, 27, 34]. Проведенные клинические работы подтверждают значительный положительный эффект препаратов мелатонина на все фазы сна: засыпание, продолжительность и качество ночного сна [6, 13]. М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко и другие ученые при проведении мультицентрового проспективного исследования использовали мелатонин в дозе 3 мг у 2062 больных с нарушениями сна, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией [16]. Синтетический препарат оказался эффективным: уменьшил время засыпания, снизил частоту ночных пробуждений, увеличил продолжительность сна, улучшил качество сна и утреннего пробуждения [17].

Другая группа ученых под руководством Г.В. Коврова, М.В. Агальцова, З.Н. Сукмаровой оценивала эффективность применения пролонгированного мелатонина в дозе 2 мг у 36 пациентов старше 55 лет с первичной инсомнией. В результате отмечено улучшение ощущения качества ночного

сна [3]. Композиция мелатонина с контролируемым высвобождением (применение препарата циркадин) была утверждена в Европейском союзе и других странах для лечения бессонницы у пациентов в возрасте 55 лет и старше [17, 38]. Прекращение терапии афобазолом и мелатонином не сопровождается развитием таких признаков синдрома отмены, как физический дискомфорт, мышечные или головные боли, изменение в поведении, усиление тревоги или нарушение сна.

Новый препарат группы снотворных средств, являющийся высокоселективным агонистом орексиновых рецепторов OX1R и OX2R, –суворексант (белсомра). Через эти типы рецепторов осуществляется регуляция таких функций, как: потребление пищи, цикл «сон – бодрствование», расходование энергии. Орексины – нейропептиды, представленные двумя типами (А и В), продуцируемые нейронами в заднем гипоталамусе. Уровень орексинов в центральной нервной системе изменяется в зависимости от циркадного ритма. Клинические исследования антагониста орексиновых рецепторов суворексанта показали его способность сокращать на 6–9 минут латентный период засыпания и увеличивать на 16–22 минут общую продолжительность сна при незначительном улучшении качества сна [16]. В клиническом исследовании препарат показал хороший уровень переносимости и безопасности в течение 1 года ночного лечения у пациентов с бессонницей разного возраста, в том числе и у лиц старше 65 лет [29]. Стоит отметить, что в отличие от бензодиазепинов, которые, активируя ГАМК-рецепторы, приводят к таким побочным эффектам, как проблемы с памятью, визуальные галлюцинации, у суворексанта таких неблагоприятных эффектов нет, он обратимо блокирует орексиновые рецепторы и влияет только на систему бодрствования, уменьшая риск осложнений, в том числе у лиц пожилого возраста (табл. 2).

Таблица 2

Снотворные препараты разных фармакологических групп

Международное название	Доза, мг	Фармакологическая группа	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч
Золпидем	10	Агонист ГАМК _A (бензодиазепиновых рецепторов)	2,4	4–5
Зопиклон	7,5		3,5–6,0	4–5
Лоразепам	2,5	Агонист ГАМК _A (бензодиазепиновых рецепторов)	8–15	12–24
Нитразепам	10		26	6–8
Доксиламин	15	Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	10–11	3–5
Мелатонин	2	Препарат гормона эпифиза	3,5–4,0	-
Суворексант	10	Агонист орексиновых рецепторов	12	7

Особое место в терапии занимают седативные препараты, традиционно рекомендуемые и применяемые как легкие и безопасные снотворные средства, способные влиять только на качество сна и не воздействовать на другие его показатели [16, 33]. Принципы фитотерапии очень давно применяются в неврологии. К лекарственным растениям, обладающим седативным эффектом, относится большая группа растений. Многие из растительных препаратов были изучены в различных рандомизированных контролируемых исследованиях на разных возрастных группах с преобладанием молодого населения. Препараты из растительного сырья продемонстрировали клиническую эффективность и неплохую переносимость. Пациенты широко применяют растительные препараты: валериану лекарственную, мелиссу, мяту перечную. Данные фитопрепараты обладают успокаивающим действием, способствуют легкому засыпанию, при этом у них практически отсутствуют побочные эффекты [19].

Сон и бодрствование – это очень сложные процессы, которые организуются тонко настроенными нейрохимическими изменениями между нейрональными и нейрональными ансамблями, ядрами и сетями мозга. При этом не все пациенты реагируют на фармакотерапию одинаково и благоприятно, отчасти это происходит из-за генетических различий. Понимание нейрохимических механизмов, а также способа действия терапии сна обеспечило концептуальную основу для поиска функциональных генетических вариантов, модифицирующих индивидуальные фенотипы лекарственного ответа. Для определения индивидуальных реакций на фармакотерапию сна использовались известные в настоящее время генетические полиморфизмы, модулирующие чувствительность к лекарственным препаратам и их воздействие [28].

Препараты разных фармацевтических групп способны однонаправленно влиять на структуру сна. Неспецифичность их воздействия основана на влиянии на структуру сна, увеличении общего времени сна, снижении времени засыпания, уменьшении выраженности поверхностных стадий фазы медленного сна, времени бодрствования и двигательной активности во сне [7]. Проблема выбора снотворного средства заключается в сложности подбора препарата с наименьшим числом побочных

действий и с учетом возрастных противопоказаний, что весьма актуально для пациентов старше 65 лет.

Заключение. При диагностике инсомнии необходимо провести комплексное обследование пациентов, уделяя особое внимание и учитывая специфику возрастной фармакокинетики и фармакодинамики, применяя методы фармакогенетики. У пожилых пациентов, как правило, имеются системные и органические изменения [8].

Медикаментозное лечение следует проводить короткими курсами и при подтвержденном диагнозе. Выбор препарата необходимо осуществлять с учетом индивидуальных возрастных особенностей пациента и сопутствующих соматических или психических патологий. При выборе лекарственного препарата необходимо предъявлять к нему определенные требования: после его применения сон должен наступать достаточно быстро; препарат должен препятствовать частым ночным пробуждениям; после пробуждения у пациента не должно быть сонливости и ощущения вялости; лекарственное средство не должно иметь серьезных побочных действий и вызывать привыкание.

Лица старшего возраста – это особая категория больных, имеющих в среднем 3–4 хронических заболевания, а в некоторых случаях 10–12 и более, что требует применения нескольких лекарственных препаратов одновременно [4]. Терапия у пожилых пациентов требует длительного и непрерывного применения лекарственных препаратов, поэтому следует учитывать необходимость их продолжительного приема из-за хронического течения многих заболеваний и возможного несоблюдения больными режима лекарственной терапии [14].

Особой проблемой в России выступает фактор самолечения. Не менее 30 % пациентов приобретают лекарственные препараты в аптечных организациях без назначения врача. Фармацевтическому специалисту необходимо обращать внимание на физиологические и психические особенности пожилого человека и быть внимательным в обслуживании и отпуске лекарственных препаратов для исключения возможных ошибок самодиагностики [5], выбора дозы и применения лекарственного препарата. Особое внимание следует уделять наличию возрастных противопоказаний и наличию общего количества препаратов в ежедневном применении. Все сказанное требует от фармацевта более глубоких знаний и умений, быстроты оценки состояния и знаний в области геронтологии и гериатрии [37].

Высококачественный сон является важнейшим фактором активного долголетия, позволяющим пожилым людям оставаться активными физически, социально и когнитивно, чтобы они могли поддерживать свою социальную деятельность и даже работоспособность в старшие годы [24]. Изучение возрастных изменений структуры сна, механизмов влияния на когнитивные функции может помочь в разработке оптимальных подходов к диагностике и лечению расстройств сна. Нарушение сна может являться маркером развития многих заболеваний, особенно нейродегенеративных [10]. Этот аспект становится актуальным для современной медицины, когда продолжительность и качество жизни, общее состояние здоровья и снижение расходов на здравоохранение выходит на новый уровень.

Основываясь на вышеизложенных данных, можно предположить, что разработка персонализированного подхода с подбором адекватной фармакотерапии нарушения сна у пожилых пациентов является важным аспектом успешного лечения возрастных заболеваний и, следовательно, формирования активного долголетия, что на современном этапе развития общества имеет особое значение для реализации социальной политики страны.

Список литературы

1. Ковров, Г. В. Инсомния и ее лечение. Качество жизни / Г. В. Ковров, Я. И. Левин // Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 54–57.
2. Ковров, Г. В. Лечение инсомнии / Г. В. Ковров, Я. И. Левин // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 28. – С. 1294–1299.
3. Ковров, Г. В. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет / Г. В. Ковров, М. В. Агальцов, З. Н. Сукмарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 24–30.
4. Кантемирова, Р. К. Фармакотерапия в гериатрической практике: руководство для врачей / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай, А. Л. Арьев, С. Д. Дзахова. – Спб. : СпецЛит, 2010. – 160 с.
5. Кривошеев, С. А. Фармацевтическая помощь пациентам третьего возраста в аптечных организациях как значимый аспект социальной геронтологии / С. А. Кривошеев, О. В. Карташова, Ю. А. Тихонова, О. В. Захарова // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 596–600.
6. Левин, Я. И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии / Я. И. Левин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 498–500.

7. Левин, Я. И. Нарушение сна и их фармакологическая коррекция у неврологических больных / Я. И. Левин, Г. В. Ковров // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 70–80.
8. Левин, Я. И. Проблема инсомнии в общемедицинской практике / Я. И. Левин, А. М. Вейн // *Российский медицинский журнал*. – 1996. – № 3. – С. 16–19.
9. Люцко, В. В. Нарушение сна как проблема anti-age-медицины / В. В. Люцко, Е. А. Лысова // *Метамарфозы*. – 2016. – № 14. – С. 55–57.
10. Ляшенко, Е. А. Расстройство сна у пожилых пациентов / Е. А. Ляшенко, О. С. Левин, М. Г. Полуэктов // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2015. – № 2. – С. 4–9.
11. Магомедова, К. А. Особенности нарушения сна у больных пожилого возраста / К. А. Магомедова, М. Г. Полуэктов // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. – 2013. – № 3. – С. 44–45.
12. Маркин, С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С. П. Маркин // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 445–450.
13. Медведев, В. Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола) // *Общее дело*. – 2013. – № 3 (11). – С. 70–76.
14. Миннигалиева, Э. А. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении заболеваний нервнопсихической сферы у геронтологических больных / Э. А. Миннигалиева, А. А. Калинин, П. Г. Плешков, Т. В. Шабалина, А. Ю. Турышева // *Дневник Казанской медицинской школы*. – 2018. – № 1 (19). – С. 75–80.
15. Оковитый, С. В. Фармакологические принципы терапии инсомнии / С. В. Оковитый, И. А. Титович // *Медицинский Совет*. – 2018. – № 6. – С. 28–29.
16. Полуэктов, М. Г. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М. Г. Полуэктов, Р. В. Бузунов, В. М. Авербух, Е. В. Вербицкий, А. В. Захаров, И. А. Кельмансон, Е. А. Корабельникова, А. Ю. Литвин, И. М. Мадаева, А. Д. Пальман, Ю. Ю. Русецкий, К. Н. Стрыгин, Э. З. Якупов // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2016. – № 2. – С. 41–51.
17. Полуэктов, М. Г. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин, А. Н. Бойко, А. А. Скоромец, Г. Н. Бельская, А. В. Густов, Б. М. Доронин, И. Е. Повереннова, Н. Н. Спирин, Э. З. Якупов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 26–31.
18. Рассказова, Е. И. Психологические факторы хронификации инсомнии: подход психологии телесности / Е. И. Рассказова // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 94–102.
19. Рачина, С. А. Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований / С. А. Рачина, А. П. Рачин // *Лечащий врач*. – 2016. – № 06. – С. 61–64.
20. Соколова, Л. П. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии / Л. П. Соколова, Н. Д. Кислый // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 133–137.
21. Сычев, Д. А. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, Р. Е. Орехов, С. П. Бордовский // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2016. – № 2. – С. 13–21.
22. Ancoli-Israel, S. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia / S. Ancoli-Israel, A. D. Krystal, W. V. McCall, K. Schaefer, A. Wilson, R. Claus, R. Rubens, T. Roth // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 225–234.
23. Brasure, M. Management of insomnia disorder / M. Brasure, R. MacDonald, E. Fuchs, V. A. Nelson, R. A. Kane, T. Shippee, H. A. Fink, T. Sylvanus, J. Ouellette, M. Butler, R. L. Kane // *Effective Health Care Program*. – 2016. – Vol. 16, № 15. – P. 2–11.
24. Doris, S. F. The effects of an activity-based lifestyle intervention on moderate sleep complaints among older adults: study protocol for a randomized controlled trial / S. F. Doris, S. M. Shamay, T. F. Diana, C. C. Kai, M. F. Parco, P. L. Lisa // *Trials*. – 2018. – Vol. 19, № 69. – P. 2–11.
25. Fick, D. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults / D. Fick, T. Semla, J. Beizer, N. Brandt, R. Dombrowski, C. E. DuBeau, N. Flanagan, J. Hanlon, P. Hollmann, S. Linnebur, D. Nau, B. Rehm, S. Sandhu, M. Steinman // *J. American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 616–631.
26. Friend, V. J. P. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia / J. P. V. Friend, S. L. Anderson // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2012. – Vol. 52, № 6. – P. 210–219.
27. Grossman, E. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled trials / E. Grossman, N. Zisapel, M. Laudon // *Vascular Health and Risk Management*. – 2011. – № 7. – P. 577–584.
28. Landolt, H. P. Clinical and Experimental Human Sleep-Wake Pharmacogenetics / H. P. Landolt, S. C. Holst, A. Valomon // *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 253. – P. 207–226.
29. Michelson, D. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Michelson, E. Snyder, E. Paradis, M. Chengan-Liu, D. B. Snavely, J. Hutzelmann, J. K. Walsh, A. D. Krystal, R. M. Benca, M. Cohn, C. Lines, T. Roth, W. J. Herring // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 461–471.

30. Möhler, H. A new benzodiazepine pharmacology / H. Möhler, J. M. Fritschy, U. Rudolph // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2002. – Vol. 300, № 1. – P. 2–8.
31. Pillai, V. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates / V. Pillai, T. Roth, T. Roehrs, M. Kenneth, L. P. Edward, L. D. Christopher // *Sleep*. – 2017, – Vol. 4, № 2. – P. 1–10.
32. Randall, S. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study / S. Randall, T. A. Roehrs, T. Roth // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 1551–1557.
33. Riemann, D. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia / D. Riemann, C. Nissen, L. Palagini, A. Otte, M. L. Perlis., K. Spiegelhalder // *The Lancet Neurology*. – 2015, – Vol. 14, № 5. – P. 547–558.
34. Sateia, M. J. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline / M. J. Sateia, D. J. Buysse, A. D. Krystal, J. L. Heald // *J. Clin. Sleep Med*. – 2017, – Vol. 13, № 2. – P. 307–349.
35. Schadeck, B. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia – a placebo-controlled study / B. Schadeck, M. Chelly, D. Amsellem, A. Cohen, P. Peraudeau, F. Scheck // *La Semaine deshopitaux de Paris*. – 1996. – Vol. 72, № 13–14. – P. 428–439.
36. Smales, E. T. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold / E. T. Smales, B. A. Edwards, P. N. Deyoung, D. G. McSharry, A. Wellman, A. Velasquez, R. Owens, J. E. Orr, A. Malhotra // *Ann. Am. Thorac. Soc*. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 758–764.
37. Spielman, A. A behavioral perspective on insomnia treatment / A. Spielman, L. Caruso, P. Glovinsky // *Psychiatric Clinic of North America*. – 1987. – Vol. 10, № 4. – P. 541–553.
38. Wilson, S. J. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders / S. J. Wilson, D. J. Nutt, C. Alford, S. V. Argyropoulos, D. S. Baldwin, A. N. Bateson, T. C. Britton, C. Crowe, D. J. Dijk, C. A. Espie, P. Gringras, G. Hajak, C. Idzikowski, A. D. Krystal, J. R. Nash, H. Selsick, A. L. Sharpley, A. G. Wade // *J. Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24, № 11. – P. 1577–1601.

References

1. Kovrov G. V., Levin Ya. I. Insomniya i ee lechenie. Kachestvo zhizni [Insomnia and its treatment. The quality of life]. *Medicina [Medicine]*, 2004, no. 4 (7), pp. 54–57.
2. Kovrov G. V., Levin Ya. I. Lechenie insomnii [Insomnia treatment]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2002, vol. 10, no. 28, pp. 1294–1299.
3. Kovrov G. V., Agal'cov M. V., Cukmarova Z. N. Effektivnost' melatonina prolongirovannogo vysvobozhdeniya pri pervichnykh narusheniyakh sna u patsientov starshe 55 let [Effectiveness of prolonged-release melatonin in improving quality of sleep in patients aged 55 or over]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 24–30.
4. Kantemirova R. K., Chernobay V. G., Ar'ev A.L., Dzakhova S. D. Farmakoterapiya v geriatricheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey [Pharmacotherapy in geriatric practice. Guidance for doctor]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2010, 160 p.
5. Krivosheev S. A., Kartashova O. V., Tikhonova Yu. A., Zakharova O. V. Farmatsevticheskaya pomoshch' patsientam tret'ego vozrasta v aptechnykh organizatsiyakh kak znachimyy aspekt sotsial'noy gerontologii [Pharmaceutical assistance to patients of the third age in pharmacy organizations as a significant aspect of social gerontology]. *Uspekhi gerontologii [Success Gerontology]*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 596–600.
6. Levin Ya. I. Melatonin (Melaksen) v terapii insomnii [Melatonin (Melaxen) in the treatment of insomnia]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2005, vol. 13, no. 7, pp. 478–500.
7. Levin Ya. I., Kovrov G.V. Narushenie sna i ikh farmakologicheskaya korraktsiya u nevrologicheskikh bol'nykh [Sleep disturbance and their pharmacological correction in neurological patients]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*, 2003, vol. 5, no. 2, pp. 70–80.
8. Levin Ya. I., Veyn A. M. Problema insomnii v obshchemeditsinskoy praktike [The problem of insomnia in general medical practice]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*, 1996, no. 3, pp. 16–19.
9. Lyutsko V. V., Lysova E. A. Narushenie sna kak problema anti-age-meditsiny [Sleep disturbance as a problem of anti-age medicine] *Metamarfozy [Metamorphoses]*, 2016, no. 14, pp. 55–57.
10. Lyashenko E. A., Levin O. S., Poluektov M. G. Rasstroystvo sna u pozhilykh patsientov [Sleep disorder in elderly patients]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii [Modern therapy in psychiatry and neurology]*, 2015, no. 2, pp. 4–9.
11. Magomedova K. A., Poluektov M. G. Osobennosti narusheniya sna u bol'nykh pozhilogo vozrasta [Features of sleep disturbance in elderly]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya [Medical and social expertise and rehabilitation]*, 2013, no. 3, pp. 44–45.
12. Markin S. P. Sovremennyy podkhod k diagnostike i lecheniyu khronicheskoy ishemii mozga [A modern approach to the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2010, vol. 18, no. 8, pp. 445–450.

13. Medvedev V. E. Terapiya trevoznykh rasstroystv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami (opyt primeneniya afobazola) [Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases (experience with afobazole)]. *Obshchee delo* [General business], 2013, no. 3 (11), pp. 70–76.
14. Minnigalieva E. A., Kalinin A. A., Pleshkov P. G., Shabalina T. V., Turysheva A. Yu. Vozmozhnosti vracha obshchey praktiki v profilaktike i lechenii zabolevaniy nervnopsikhicheskoy sfery u gerontologicheskikh bol'nykh [Possibilities of a general practitioner in the prevention and treatment of diseases of the neuropsychiatric sphere in gerontological patients]. *Dnevnik Kazanskoj meditsinskoj shkoly* [Diary of the Kazan Medical School], 2018, no. 1 (19), pp. 75–80.
15. Okovityy S. V., Titovich I. A. Farmakologicheskie printsipy terapii insomnii [Pharmacological principles of insomnia therapy]. *Meditsinskiy Sovet* [Medical Council], 2018, no. 6, pp. 28–29.
16. Poluektov M. G., Buzunov R. V., Averbukh V. M., Verbitskiy E. V., Zakharov A. V., Kel'manson I. A., Korabel'nikova E. A., Litvin A. Yu., Madaeva I. M., Pal'man A. D., Rusetskiy Yu. Yu., Strygin K. N., Yakupov E. Z. Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy insomnii u vzroslykh [Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Neurology and rheumatology. Consilium Medicum Magazine Supplement], 2016, no. 2, pp. 41–51.
17. Poluektov M. G., Levin Ya. I., Boyko A. N., Skoromets A. A., Bel'skaya G. N., Gustov A. V., Doronin B. M., Poverennova I. E., Spirin N. N., Yakupov E. Z. Rezul'taty rossiyskogo mul'titsentrovogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti melaksena (melatonin) dlya lecheniya narusheniy sna u patsientov s khronicheskoy tserebral'noy sosudistoy nedostatochnost'yu [The results of the Russian multicenter study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of sleep disorders in patients with chronic cerebral vascular insufficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2012, vol. 112, no. 9, pp. 26–31.
18. Rasskazova E. I. Psikhologicheskie faktory khronifikatsii insomnii: podkhod psikhologii telesnosti [Psychological factors of the chronicity of insomnia: an approach to the psychology of physicality]. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psikhologiya»* [Bulletin of the South Ural State University. Series “Psychology”], 2017, vol. 10, no. 4, pp. 94–102.
19. Rachina S. A., Rachin A. P. Valeriana, melissa i myata v terapii trevoznykh rasstroystv i narusheniy sna: obzor klinicheskikh issledovaniy [Valerian, melissa and mint in the treatment of anxiety disorders and sleep disorders: a review of clinical researches]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2016, no. 06, pp. 61–64.
20. Sokolova L. P., Kislyy N. D. Narusheniya sna u pozhilykh: osobennosti terapii [Sleep disorders in the elderly: features therapy]. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum], 2007, vol. 9, no. 2, pp. 133–137.
21. Sychev D. A., Sosnovskiy E. E., Orekhov R. E., Bordovskiy S. P. Sovremennyye metody bor'by s polipragmaziey u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Modern methods of combating polypharmacy in elderly and senile patients]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review], 2016, no. 2, pp. 13–21.
22. Ancoli-Israel S., Krystal A. D., McCall W. V., Schaefer K., Wilson A., Claus R., Rubens R., Roth T. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep*, 2010, vol. 33, no. 2, pp. 225–234.
23. Brasure M., MacDonald R., Fuchs E., Nelson V. A., Kane R. A., Shippee T., Fink H. A., Sylvanus T., Ouellette J., Butler M., Kane R. L. Management of insomnia disorder. *Effective Health Care Program*, 2016, vol. 16, no. 15, pp. 2–11.
24. Doris S. F., Shamay S. M., Diana T. F., Kai C. C., Parco M. F., Lisa P. L. The effects of an activity-based lifestyle intervention on moderate sleep complaints among older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2018, vol. 19, no. 69, pp. 2–11.
25. Fick D., Semla T., Beizer J., Brandt N., Dombrowski R., DuBeau C. E., Flanagan N., Hanlon J., Hollmann P., Linnebur S., Nau D., Rehm B., Sandhu S., Steinman M. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *American Geriatrics Society*, 2012, vol. 60, no. 4, pp. 616–631.
26. Griend V. J. P., Anderson S. L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2012, vol. 52, no. 6, pp. 210–219.
27. Grossman E., Zisapel N., Laudon M. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Health and Risk Management*, 2011, no. 7, pp. 577–584.
28. Landolt H. P., Holst S. C., Valomon A. Clinical and Experimental Human Sleep-Wake Pharmacogenetics. *Neurobiology and Pharmacology*, 2018, vol. 253, pp. 207–226.
29. Michelson D., Snyder E., Paradis E., Chengan-Liu M., Snavely D. B., Hutzelmann J., Walsh J. K., Krystal A. D., Benca R. M., Cohn M., Lines C., Roth T., Herring W. J. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 461–471.
30. Möhler H., Fritschy J. M., Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, vol. 300, no. 1, pp. 2–8.
31. Pillai V., Roth T., Roehrs T., Kenneth M., Edward L. P., Christopher L. D. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 1–10.

32. Randall S., Roehrs T. A., Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*, 2012, vol. 35, no. 11, pp. 1551–1557.
33. Riemann D., Nissen C., Palagini L., Andreas O., Michael L.P., Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 547–558.
34. Sateia M. J., Buysse D. J., Krystal A. D., Heald J. L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.*, 2017, vol. 13 (2), pp. 307–349.
35. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia a placebo-controlled study. *La Semaine des hopitaux de Paris.*, 1996, vol. 72, no. 13–14, pp. 428–439.
36. Smales E. T., Edwards B. A., Deyoung P. N., McSharry D. G., Wellman A., Velasquez A., Owens R., Orr J. E., Malhotra A. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 758–764.
37. Spielman, A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinic of North America.*, 1987, vol. 10, no. 4, pp. 541–553.
38. Wilson, S. J., Nutt D. J., Alford C., Argyropoulos S. V., Baldwin D. S., Bateson A. N., Britton T. C., Crowe C., Dijk D. J., Espie C. A., Gringras P., Hajak G., Idzikowski C., Krystal A. D., Nash J. R., Selsick H., Sharpley A. L., Wade A. G. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.*, 2010, vol. 24, no. 11, pp. 1577–1601.

УДК 611.714

DOI 10.17021/2020.15.3.59.64

© Е.Ю. Ефимова, А.И. Краюшкин, Ю.В. Ефимов, 2020

**ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ШИРИНЫ БАЗАЛЬНЫХ ДУГ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЧЕРЕПА**

Ефимова Евгения Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 37-59-14, e-mail: evgenia_ey@mail.ru.

Краюшкин Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 37-59-14, e-mail: krayuskin_ai@mail.ru.

Ефимов Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 37-62-65, e-mail: efimovyv@mail.ru.

Изучены морфометрические показатели ширины базальных дуг верхней челюсти с учетом типа черепа. Определены минимальные и максимальные границы и среднестатистические показатели ширины базальных дуг на различных уровнях измерения. Выявлена идентичность показателей ширины дуг с вестибулярной стороны мужчин и женщин в каждом краниотипе. Установлено превосходство показателя ширины дуги с небной стороны у мужчин только на уровне клыков при мезокранном типе черепа. При брахикранном типе черепа ширина дуги с обеих сторон имеет превосходство перед остальными типами и не зависит от пола.

Ключевые слова: ширина базальной дуги, краниофациальный комплекс, краниотип, морфометрия.

**VARIABILITY OF INDICATORS OF THE WIDTH OF THE MAXILLARY DENTAL
ARCHES DEPENDING ON THE SKULL TYPE**

Efimova Evgeniya Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 37-59-14, e-mail: evgenia_ey@mail.ru.

Krayushkin Aleksandr I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 37-59-14, e-mail: krayuskin_ai@mail.ru.

Efimov Yuriy V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 37-62-65, e-mail: efimovyv@mail.ru.

The article studies the characteristics of the indicators of the width of the basal arches of the upper jaw taking into account the skull type. The minimum and maximum limits and the average statistical parameters of the basal arch widths at different levels of measurement were determined. The identity of the arched width indicators from the vestibular side of male and female in each craniotype was revealed. The superiority of the arc width indicator from the palatal side in men was found only at the level of the canines in the mesocranial type of the skull. With a brachicranial type of skull, the width of the arch on both sides has more than other types and does not depend on sex.

Key words: basal arch width, craniofacial complex, craniotype, morphometry.

Введение. Верхняя и нижняя челюсти составляют основу гнатического отдела черепа. Одной из их функций является обеспечение развития и функционирования других органов – зубов, что влияет на их строение. Наряду с этим сложность топографических и функциональных взаимоотношений отдельных анатомических образований верхней челюсти с органом зрения, начальными отделами дыхательной и пищеварительной систем отражается и на развитии отдельных ее частей [5, 7, 11]. Параметры зубочелюстных дуг в целом и базальных дуг в частности имеют важное значение для

постановки диагноза и планирования лечения [2, 9, 13, 15, 18].

В литературе представлены сведения о величине ширины базальной дуги по гнатостатическим моделям челюстей. По данным С.С. Ртищевой (2012), ширина базальной дуги нижней челюсти составляет 32,4–43,4 мм [6], а по результатам исследования Л.В. Музуровой с соавторами (2014), этот показатель равен 35,8–39,3 мм [3]. С.Н. Шелудько с соавторами (2014) указывают, что ширина базальной дуги верхней челюсти формирует средние по силе положительные корреляции с длиной зубной дуги верхней челюсти, с шириной и длиной базальной дуги нижней челюсти [8].

Представленные в литературе данные об изменчивости ширины базальных дуг указывают на отсутствие выявленных закономерностей между этими параметрами и типом черепа. При этом многие исследования проведены без учета половой принадлежности, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель: рассмотреть вариантную анатомию ширины верхнечелюстной базальной дуги с учетом принадлежности к определенному краниотипу.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на препаратах черепов ($n = 187$), принадлежавших лицам зрелого возраста (21–60 лет) [4] мужского и женского пола. Препараты отбирали без видимых механических повреждений.

При измерении базальной дуги реперные точки определяли на уровне верхушек корней клыков, премоляров и моляров с вестибулярного и небного контуров.

Все препараты были разделены согласно типу черепа: мезокранный – 47 мужского и 37 женского пола; брахикранный – 36 мужского и 28 женского пола; долихокранный – 23 мужского и 16 женского пола. Измерения проводили электронным штангенциркулем «ADA Mechanic 150» («ADA Instruments», Китай) с ценой деления 0,1 мм общепринятыми в краниологии способами.

Для статистической обработки результатов был использован пакет прикладных программ «Excel 10.0» и «Statistica 6.0» (США). Вариационно-статистический анализ включал в себя: M – среднюю арифметическую, m – ошибку средней арифметической, t – доверительный коэффициент. Связь между показателями статистически расценивали как значимую при уровне значимости $p < 0,05$ [1].

Результаты исследования и их обсуждение. В литературе представлены противоречивые сведения о характеристиках базальных дуг с учетом полового диморфизма. Многие авторы отмечают их превалирование у лиц мужского пола [10, 12]. Реализуя биометрическое исследование гипсовых моделей челюстей лиц зрелого возраста, Н. Омар с соавторами (2018) выявили преобладание ширины дуг на уровне клыков и моляров у мужчин [19]. Однако результаты, описанные этими авторами, не нашли подтверждения в представленном исследовании.

Вместе с тем L. Lombardo с соавторами (2010), проводя такие же измерения на гипсовых моделях челюстей, существенной разницы полученных данных у мужчин и женщин не выявили, что согласуется с результатами представленного исследования [16].

Выявлено, что ширина верхнечелюстной вестибулярной базальной дуги на уровне клыков у мужчин и женщин была сходной в каждом краниотипе ($p > 0,05$) (табл. 1). При этом ширина на брахикранных черепах у мужчин и женщин была больше ширины на мезокранных ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) и долихокранных ($p < 0,001$) черепах, а показатели на мезокранных и долихокранных черепах между собой были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 1

Морфометрические показатели ширины верхнечелюстной вестибулярной базальной дуги у мужчин и женщин в зависимости от краниотипа (мм)

Уровень измерения	Пол	Препараты					
		Мезокранные		Брахикранные		Долихокранные	
		Min – max	$M \pm m$	Min – max	$M \pm m$	Min – max	$M \pm m$
Клыки	Муж.	27,5 – 35,7	30,07±0,61	28,4 – 35,5	32,05 ± 0,32	26,3 – 32,5	29,17 ± 0,39
	Жен.	26,4 – 32,7	29,86 ± 0,74	29,3 – 35,7	32,56 ± 0,44	24,4 – 32,7	28,88 ± 0,77
Премоляр 1	Муж.	43,5 – 49,7	46,76 ± 0,15	44,6 – 50,2	48,12 ± 0,31	40,5 – 49,5	44,41 ± 0,59
	Жен.	43,8 – 48,7	45,77 ± 0,33	45,2 – 52,3	47,28 ± 0,41	38,4 – 50,2	43,95 ± 0,57
Премоляр 2	Муж.	44,2 – 48,8	45,79 ± 0,52	45,7 – 53,3	48,78 ± 0,44	39,3 – 51,6	43,97 ± 0,82
	Жен.	42,3 – 51,3	46,09 ± 0,47	45,4 – 53,4	48,09 ± 0,47	39,2 – 50,2	44,15 ± 0,94
Моляр 1	Муж.	45,3 – 53,7	48,97 ± 0,23	47,4 – 55,3	52,49 ± 0,42	41,3 – 53,4	48,08 ± 0,45
	Жен.	50,2 – 61,4	48,74 ± 0,58	46,2 – 54,2	51,23 ± 0,45	41,4 – 52,5	46,13 ± 0,54
Моляр 1	Муж.	45,9 – 55,2	52,43 ± 0,34	49,3 – 58,3	54,68 ± 0,56	45,9 – 54,2	50,25 ± 0,69
	Жен.	49,5 – 59,4	51,24 ± 0,47	49,7 – 58,7	54,88 ± 0,63	44,8 – 55,2	49,03 ± 0,74

Установлено, что на этом же уровне измерения ширина верхнечелюстной небной базальной дуги на уровне клыков на мезокранных черепах у мужчин превосходила схожий показатель у женщин ($p < 0,05$). На брахикранных и долихокранных черепах оба показателя не имели между собой статистической значимости ($p > 0,05$). Ширина на брахикранных черепах у мужчин и у женщин превосходила ширину на мезокранных ($p < 0,05$) и долихокранных ($p < 0,001$) черепах, а показатель на мезокранных черепах у мужчин превышал аналогичный показатель на долихокранных черепах ($p < 0,05$). У женщин оба показателя не имели между собой статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели ширины базальных дуг со стороны небной поверхности у мужчин и женщин в зависимости от краниотипа (мм)

Уровень измерения	Препараты						
	Пол	Мезокранные		Брахикранные		Долихокранные	
		Min – max	M ± m	Min – max	M ± m	Min – max	M ± m
Клыки	Муж.	22,3 – 31,8	26,91 ± 0,54	23,7 – 32,4	28,76 ± 0,54	20,3 – 31,6	24,94 ± 0,72
	Жен.	17,2 – 28,5	24,85 ± 0,74	22,4 – 35,2	28,19 ± 0,88	17,2 – 28,5	22,73 ± 0,98
Премоляр 1	Муж.	27,2 – 39,3	33,11 ± 0,72	27,4 – 39,1	35,61 ± 0,64	26,3 – 39,5	32,05 ± 0,54
	Жен.	27,4 – 39,1	32,39 ± 0,77	29,4 – 41,5	34,55 ± 0,41	24,3 – 38,4	30,84 ± 0,72
Премоляр 2	Муж.	28,5 – 40,5	34,92 ± 0,74	29,4 – 41,4	35,89 ± 0,74	28,5 – 40,5	33,22 ± 0,77
	Жен.	27,4 – 39,1	32,49 ± 0,57	30,3 – 42,3	35,63 ± 0,79	24,2 – 38,6	31,23 ± 0,72
Моляр 1	Муж.	26,6 – 44,3	37,26 ± 0,49	30,6 – 47,4	40,38 ± 0,73	29,4 – 41,6	34,37 ± 0,81
	Жен.	26,6 – 44,3	36,42 ± 0,77	31,8 – 48,8	39,37 ± 0,64	25,7 – 44,3	34,36 ± 0,37
Моляр 1	Муж.	34,2 – 46,3	39,95 ± 0,74	35,1 – 47,4	43,26 ± 0,69	32,4 – 45,7	37,97 ± 0,91
	Жен.	34,2 – 46,3	37,91 ± 0,82	36,4 – 48,5	42,69 ± 0,77	27,8 – 43,5	36,63 ± 0,41

Выявлено, что ширина верхнечелюстной вестибулярной базальной дуги у мужчин и женщин на уровне премоляров в каждом краниотипе не имела между собой статистически значимой разности ($p > 0,05$). На уровне первых премоляров у мужчин и женщин на брахикранных черепах ширина дуги превосходила аналогичные показатели на мезокранных ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) и долихокранных ($p < 0,001$) черепах, а показатели на мезокранных препаратах были больше схожих показателей на долихокранных черепах ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). На уровне вторых премоляров ширина базальной дуги у мужчин и женщин на брахикранных черепах превосходила ширину на мезокранных ($p < 0,001$ и $p < 0,01$) и долихокранных ($p < 0,001$) черепах, а показатели на мезокранных и долихокранных черепах не имели статистических различий ($p > 0,05$).

Ширина верхнечелюстной небной базальной дуги у лиц обоего пола на уровне премоляров в каждом краниотипе была сходной ($p > 0,05$). Наряду с этим на уровне первых премоляров у мужчин и женщин на брахикранных черепах ширина базальной дуги превосходила аналогичные показатели на мезокранных ($p < 0,05$) и долихокранных ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) черепах. На уровне вторых премоляров ширина базальной дуги у мужчин на брахикранных и мезокранных черепах не имела статистической значимости ($p > 0,05$). При сопоставлении схожих показателей долихокранных и брахикранных черепов разница была статистически значимой ($p < 0,05$), а показатели мезокранных и долихокранных черепов были равнозначными ($p > 0,05$). У женщин ширина базальных дуг брахикранных черепов превалировала над аналогичными показателями мезокранных и долихокранных черепов ($p < 0,001$). В то же время разница показателей мезокранных и долихокранных черепов была незначительной ($p > 0,05$) (табл. 2).

Установлено, что ширина верхнечелюстной вестибулярной базальной дуги на уровне моляров у мужчин и женщин в каждом краниотипе не имела статистической значимости ($p > 0,05$). Вместе с тем у мужчин и женщин на уровне первых и вторых моляров брахикранных черепов ширина базальной дуги была больше ширины у мезокранных ($p < 0,01$) и долихокранных ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) черепов. На мезокранных и долихокранных препаратах сопоставляемые показатели у мужчин на уровне первых моляров были практически одинаковыми ($p > 0,05$), а на уровне вторых моляров отмечалось превалирование ширины на мезокранных черепах ($p < 0,05$). У женщин отмечалось превалирование ширины на мезокранных черепах: на уровне первых моляров – $p < 0,001$, на уровне вторых моляров – $p < 0,05$.

Ширина верхнечелюстной небной базальной дуги на уровне моляров у мужчин и женщин в каждом краниотипе была сходной ($p > 0,05$). В то же время на уровне первых моляров ширина на брахикранных черепах у мужчин и женщин превосходила ширину на мезокранных ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) и долихокранных ($p < 0,001$) черепах. Сравнение анализируемых показателей выявило превосходство

ширины на мезокранных черепах относительно долихокранных черепов у мужчин ($p < 0,001$) и у женщин ($p < 0,05$). На уровне вторых моляров ширина на брахикранных черепах также статистически значимо превышала ширину на мезокранных черепах ($p < 0,01$ и $p < 0,001$), на долихокранных препаратах ($p < 0,001$). Наряду с этим у женщин сопоставление показателей ширины на мезокранных и долихокранных черепах не выявило достоверной разницы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Сведения о вариантной анатомии того или иного анатомического образования могут улучшить качество диагностики и планируемого лечения [7, 14, 17, 21]. Кроме того, изучение закономерностей конструкции краниофациального комплекса приобретает особую актуальность в связи с повышением числа лиц зрелого возраста, обращающихся за лечением по устранению не только функциональных, но и эстетических нарушений челюстно-лицевой области. Данная возрастная категория предъявляет достаточно высокие требования к эстетическим и функциональным результатам лечения, в то время как с точки зрения особенностей тканей они имеют относительно небольшие способности к изменению формы и размеров [20].

Заключение. Выявлены морфометрические характеристики ширины верхнечелюстной базальной дуги у людей обоего пола зрелого возраста. Полученные данные позволили обнаружить следующие закономерности, присущие базальным дугам всех краниотипов:

- в каждом краниотипе ширина верхнечелюстной вестибулярной базальной дуги у мужчин и женщин не имела статистической значимости ($p > 0,05$);
- ширина верхнечелюстной небной базальной дуги у мужчин превосходила ширину базальной дуги у женщин на уровне клыков мезокранных черепов ($p < 0,05$). На остальных уровнях измерения в каждом краниотипе данные показатели не имели статистической значимости ($p > 0,05$);
- ширина верхнечелюстной вестибулярной и небной базальной дуги на брахикранных черепах превосходила ширину базальных дуг на мезокранных и долихокранных препаратах и не зависела от половой принадлежности.

Список литературы

1. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика. Учебное пособие / В. М. Зайцев, И. Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2003. – 432 с.
2. Краюшкин, А. И. Нормальная анатомия головы и шеи / А. И. Краюшкин, С. В. Дмитриенко, А. А. Воробьев, Л. И. Александрова, Е. Ю. Ефимова, Д. С. Дмитриенко. – М : Медицинская книга. 2012. – 532 с.
3. Музурова, Л. В. Изменчивость параметров зубной дуги нижней челюсти у женщин с различными типами лица / Л. В. Музурова, М. В. Михеева, В. В. Коннов, С. Н. Шелудько // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014 – Т. 4, № 6 – С. 937.
4. Никитюк, Б. А. Морфология человека / Б. А. Никитюк, В. П. Чтецов. – М.: Изд-во МГУ, 1990, 318 с.
5. Нувахов, Н. Р. Морфометрические особенности верхней челюсти и использование их при имплантационных операциях : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Р. Нувахов. – М., 2011. – 23 с.
6. Ртищева, С. С. Обоснование методов диагностики и лечения пациентов с индивидуальной макродонтией постоянных зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. С. Ртищева. – Саратов, 2012 – 17 с.
7. Смирнов, В. Г. Клиническая анатомия скелета лица: возрастные и индивидуальные особенности : руководство для врачей / В. Г. Смирнов, Л. С. Персин. – М. : Медицина, 2007 – 223 с.
8. Шелудько, С. Н Корреляционные связи морфометрических параметров верхней челюсти мужчин с ортогнатическим прикусом / С. Н. Шелудько, М. В. Михеева, Л. В. Музурова, О. В. Попова, А. Л. Кадыков // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014 – Т. 4, № 3 – С. 186.
9. Aldrees, A. M. Is arch form influenced by sagittal molar relationship or Bolton tooth-size discrepancy? / A. M. Aldrees, A. M. Al-Shujaa, M. A. Alqahtani, A. S. Aljhani // BMC Oral Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 70.
10. Al-Zubair, N. M. Dental arch asymmetry / N. M. Al-Zubair // European Journal of Dentistry. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 224–228.
11. Banker, A. M. Determination of normal maxillary transverse dimension by using intercanine width and interpalatal first molar width / A. M. Banker, J. P. Pillai, K. D. Patel // Indian Journal of Dental Research. – 2016. – Vol. 27, № 5. – P. 468–472.
12. Bourzgui, F. Evaluation of arch forms depending on the angle classification / F. Bourzgui, A. Khribchi, Z. Rachdy, S. Housbane, M. B. Othmani // International Orthodontics. – 2016. – Vol. 14, № 4. – P. 528–536.
13. Costello, B. J. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies / B. J. Costello, S. P. Edwards, M. Clemens // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol. 66, № 10. – P. 1985–1995.
14. Grewal, D. C. Morphometric analysis of odontometric parameters for gender determination / D. C. Grewal, R. K. Khangura, K. Sircar, K. K. Tyagi, G. Kaur, S. David // Journal of clinical and diagnostic research. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. zc9–zc13.

15. Ikoma, M. Craniofacial morphology in women with Class I occlusion and severe maxillary anterior crowding / M. Ikoma, K. Arai // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2018. – Vol. 153, № 1. – P. 36–45.
16. Lombardo, L. A new concept of anatomic lingual arch form / L. Lombardo, L. Saba, G. Scuzzo, K. Takemoto, L. Oteo, J. C. Palma, G. Siciliani // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2010. – Vol. 138, № 3, – P. 260.e1–260.e13.
17. Mohammad, H. A. Dental arch dimension of Malay ethnic group / H. A. Mohammad, M. I. Abu Hassan, S. F. Hussain // *American Journal of Applied Sciences*. – 2011. – Vol. 8, № 11. – P. 1061–1066.
18. Naini, F. B. The influence of craniofacial to standing height proportion on perceived attractiveness / F. B. Naini, M. T. Cobourne, F. McDonald, A. N. A. Donaldson // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2008. – Vol. 37, № 10. – P. 877–885.
19. Omar, H. Dental arch dimensions, form and tooth size ratio among a Saudi sample / H. Omar, M. Alhajrasi, N. Felemban, A. Hassan // *Saudi Medical Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 86–91.
20. Park, S.-J. Analysis of dimensions and shapes of maxillary and mandibular dental arch in Korean young adults / S.-J. Park, R. Leesungbok, J.-W. Song, S. H. Chang, S.-W. Lee, S.-J. Ahn // *Journal of Advanced Prosthodontics*. – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 321–327.
21. Rani, S. T. Applicability of odontometric dimensions and indices in sexual dimorphism among Nalgonda population / S. T. Rani // *Journal of forensic dental sciences*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 175.

References

1. Zaytsev V. M., Lifyandskiy I. G., Marinkin V. I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika. Uchebnoe posobie [Applied medical statistics. Tutorial]*. Saint Petersburg, Foliant, 2003. 432 p.
2. Krayushkin A. I., Dmitrienko S. V., Vorob'ev A. A., Aleksandrova L. I., Efimova E. Yu., Dmitrienko D. S. *Normal'naya anatomiya golovy i shei [Normal anatomy of the head and neck]*, Moscow, Meditsinskaya kniga [Medical book], 2012, 532 p.
3. Muzurova L. V., Mikheeva M. V., Konnov V. V., Shelud'ko S. N. *Izmenchivost' parametrov zubnoy dugi nizhney chelyusti u zhenshchin s razlichnymi tipami litsa [Variability of parameters of the dental arch of the lower jaw in women with different types of face]*. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy [Bulletin of medical Internet conferences]*, 2014, vol. 4, no. 6, pp. 937.
4. Nikityuk B. A., Chtetsov V. P. *Morfologiya cheloveka [Human morphology]*, Moscow, Moscow State University, 1990, 318 p.
5. Nuvahov N. R. *Morfometricheskie osobennosti verkhney chelyusti i ispol'zovanie ikh pri implantatsionnykh operatsiyakh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Morphometric features of the upper jaw and their use in implant operations. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]*. Moscow, 2011, 23 p.
6. Rtishcheva S. S. *Obosnovanie metodov diagnostiki i lecheniya patsientov s individual'noy makrodontiey postoyannykh zubov. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The substantiation of methods of diagnostics and treatment of patients with individual macondontia of permanent teeth. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]*. Saratov, 2012, 17 p.
7. Smirnov V. G., Persin L. S. *Klinicheskaya anatomiya skeleta litsa: vozrastnye i individual'nye osobennosti : rukovodstvo dlya vrachey [Clinical anatomy of the facial skeleton: age and individual characteristics: a guide for doctors]*. Moscow, Meditsina [Medicine], 2007, 223 p.
8. Shelud'ko S. N., Mikheeva M. V., Muzurova L. V., Popova O. V., Kadykov A. L. *Korrelyatsionnye svyazi morfometricheskikh parametrov verkhney chelyusti muzhchin s ortognaticheskim prikusom [Correlation connections of the morphometric parameters of the upper jaw of men with orthognathic occlusion]*. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy [Bulletin of medical Internet conferences]*. 2014, vol. 4, no. 3, pp. 186.
9. Aldrees A. M., Al-Shujaa A. M., Alqahtani M. A., Aljhani A. S. *Is arch form influenced by sagittal molar relationship or Bolton tooth-size discrepancy?* *BMC Oral Health*, 2015, vol. 15, p. 70.
10. Al-Zubair, N. M. *Dental arch asymmetry*. *European Journal of Dentistry*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 224–228.
11. Banker A. M., Pillai J. P., Patel K. D. *Determination of normal maxillary transverse dimension by using intercanine width and interpalatal first molar width*. *Indian Journal of Dental Research*, 2016, vol. 27, no. 5, pp. 468–472.
12. Bourzgui F., Khribchi A., Rachdy Z., Housbane S., Othmani M. B. *Evaluation of arch forms depending on the angle classification*. *International Orthodontics*, 2016, vol. 14, no. 4, pp. 528–536.
13. Costello B. J., Edwards S. P., Clemens M. *Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, vol. 66, no. 10, pp. 1985–1995.
14. Grewal D. S., Khangura R. K., Sircar K., Tyagi K. K., Kaur G., David S. *Morphometric analysis of odontometric parameters for gender determination*. *Journal of clinical and diagnostic research*, 2017, vol. 11, no. 8, pp. zc9–zc13.
15. Ikoma M., Arai K. *Craniofacial morphology in women with Class I occlusion and severe maxillary anterior crowding*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2018, vol. 153, no. 1, pp. 36–45.

16. Lombardo L., Saba L., Scuzzo G., Takemoto K., Oteo L., Palma J. C., Siciliani G. A new concept of anatomic lingual arch form. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2010. vol. 138. no. 3, pp. 260.e1–260.e13.
17. Mohammad H. A., Abu Hassan M. I., Hussain S. F. Dental arch dimension of Malay ethnic group. American Journal of Applied Sciences, 2011, vol. 8, no. 11, pp. 1061–1066.
18. Naini F. B., Cobourne M. T., McDonald F., Donaldson A. N. A. The influence of craniofacial to standing height proportion on perceived attractiveness. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008, vol. 37, no. 10, pp. 877–885.
19. Omar H., Alhajrasi M., Felemban N., Hassan A. Dental arch dimensions, form and tooth size ratio among a Saudi sample. Saudi Medical Journal, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 86–91.
20. Park S.-J., Leesungbok R., Song J.-W., Chang S. H., Lee S.-W., Ahn S.-J. Analysis of dimensions and shapes of maxillary and mandibular dental arch in Korean young adults. Journal of Advanced Prosthodontics, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 321–327.
21. Rani S. T. Applicability of odontometric dimensions and indices in sexual dimorphism among Nalgonda population. Journal of forensic dental sciences, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 175.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.324:616.613-003.7-092.4

DOI 10.17021/2020.15.3.64.71

© А.Ю. Жариков, Н.Н. Якушев, О.Н. Мазко, О.Г. Макарова, 2020

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА Leu-Ile-Lys-Met НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Жариков Александр Юрьевич, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-06, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru.

Якушев Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: yakushevnn@mail.ru.

Мазко Олеся Николаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru.

Макарова Олеся Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia552@mail.ru.

Цель исследования – изучить влияние тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек и образование почечных конкрементов у крыс при экспериментальном 6-недельном оксалатном нефролитиазе. Эксперименты проведены на 20 аутобредных крысах-самцах сток Вистар возрастом 2–3 месяца и массой от 250–300 г, разделенных поровну на две группы – сравнения (6 недель моделирования нефролитиаза) и подопытную (6 недель моделирования нефролитиаза + ежедневное внутрижелудочное введение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в дозе 12 мг/кг в период с 4 по 6 неделю). Оксалатный нефролитиаз моделировали при помощи общепринятой этиленгликолевой модели. До начала моделирования нефролитиаза, а затем каждые 7 дней в моче определяли биохимические параметры функции почек: величина диуреза, уровень экскреции креатинина и активность маркерных ферментов повреждения нефротелия – лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы. По истечении 6 недель эксперимента крыс подвергли эвтаназии под эфирным наркозом и извлекли почки для морфологической оценки степени интенсивности процессов камнеобразования. Установлено, что уровень диуреза в обеих группах на протяжении эксперимента оставался стабильным и между группами не различался. Экскреция креатинина в группе сравнения к концу опыта снижалась в 2 раза ($p = 0,017$), а в подопытной группе оставалась стабильной. К концу лечения активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы в подопытной группе существенно уступала уровню группы сравнения. Доказано, что трехнедельное применение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met при экспериментальном оксалатном нефролитиазе нормализует функцию почек и ослабляет повреждение нефроцитов, что сопровождается отсутствием признаков камнеобразования в почках.

Ключевые слова: тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met, оксалатный нефролитиаз, функция почек.

INFLUENCE OF Leu-Ile-Lys-Met TETRAPEPTIDE ON THE KIDNEY FUNCTION AT EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

Zharikov Aleksandr Yu., Dr. Sci (Bio.), Associate Professor, Head of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-06, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru.

Yakushev Nikolay N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: yakushevnn@mail.ru.

Mazko Olesya N., Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru.

Makarova Olesya G., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia552@mail.ru.

The study aimed to analyse the effect of the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide on the function of the kidneys and the formation of renal calculi in rats with experimental 6-week oxalate nephrolithiasis. The experiments were conducted on 20 outbred male Wistar rats 2–3 months old and weighing 250–300 grams, divided equally into 2 groups – comparison (6 weeks of nephrolithiasis modeling) and experimental (6 weeks of nephrolithiasis simulation + daily intragastric administration of tetrapeptide Leu-Ile-Lys-Met at a dose of 12 mg/kg from 4 to 6 weeks). Oxalate nephrolithiasis was modelled using a conventional ethylene glycol model. Before starting nephrolithiasis modelling, and then every 7 days in urine, biochemical parameters of renal function were determined: diuresis, creatinine excretion and activity of marker enzymes of nephrothelial damage – lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase. After 6 weeks of the experiment, the rats were euthanized under ether anaesthesia and kidneys were removed for morphological assessment of the degree of intensity of stone formation. It was established that the level of diuresis in both groups throughout the experiment remained stable and did not differ between the groups. Creatinine excretion in the comparison group by the end of the experiment decreased by 2 times ($p = 0,017$), and remained stable in the experimental group. The activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase in the experimental group by the end of treatment was significantly lower than the level of the comparisons group. Thus, it was found that the three-week use of the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide in experimental oxalate nephrolithiasis normalizes renal function and weakens nephrocyte damage, which is accompanied by the absence of signs of stone formation in the kidneys.

Key words: *Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide, oxalate nephrolithiasis, kidney function.*

Введение. Ранее в эксперименте была показана возможность эффективного лечения мочекаменной болезни короткими пептидами. Обнаружена высокая антилитогенная активность трипептида Leu-Ile-Lys в условиях 6-недельного и 16-недельного экспериментального оксалатного нефролитиаза [3, 4]. На основе структуры данного пептида посредством драг-дизайна были смоделированы молекулы 6 индивидуальных тетрапептидов и проведен скрининг их антилитогенной активности. Оказалось, что пептид Leu-Ile-Lys-Met в условиях смоделированного нефролитиаза обладает выраженной антиоксидантной и цитопротекторной активностью [2]. Это позволило предположить, что данный пептид может препятствовать камнеобразованию в почках, поскольку важная этиологическая роль оксидативного стресса и повреждения нефроцитов в литогенных процессах давно и хорошо известна [5, 8, 9, 13, 20]. В этой связи было решено изучить влияние тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек и образование почечных конкрементов у крыс при экспериментальном 6-недельном оксалатном нефролитиазе, что и явилось **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 20 аутбредных крысах-самцах линии Вистар возрастом 2–3 месяца и массой от 250–300 г. Животные были получены из отделения генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Обращение с животными осуществляли согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016г. №199нг), а также требованиям Директивы 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010 г.

На всем протяжении эксперимента крысы находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного доступа к питью и пище при естественном световом режиме. В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 2 группы по 10 особей в каждой:

- 1) Группа сравнения – 6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза.
- 2) Подопытная группа – 6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза + ежедневное введение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met с 4 по 6 неделю.

Ранее было показано, что в процессе моделирования оксалатного нефролитиаза у крыс в моче наблюдается рост активности маркерных ферментов, в частности, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), а также отложение кальциевых депозитов в области почечного сосочка, чего не зафиксировано у интактных животных [1]. В этой связи в данной работе отсутствовала необходимость включения в эксперимент группы интактных крыс в силу того, что различия в общей картине функции почек у здоровых и больных животных при моделировании оксалатного нефролитиаза известны и по этой причине предсказуемы.

Оксалатный нефролитиаз моделировали согласно общепринятой этиленгликолевой модели [6], суть которой заключается в том, что животным на протяжении эксперимента постоянно в свободном доступе предоставляется в качестве питья 1 % раствор этиленгликоля. Этиленгликоль в организме метаболизируется до оксалат-ионов, которые, выделяясь с мочой, образуют нерастворимые кристаллы оксалата кальция, провоцируя формирование почечных конкрементов.

Тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met был получен методом синтеза на предприятии «Shanghai Apeptide Co., LTD» (г. Шанхай, КНР) при посредничестве ЗАО «Эвалар» (г. Бийск, Россия). Чистота продукта составила 98 %. Данный пептид вводили крысам внутрижелудочно через зонд в дозе 12 мг/кг.

На протяжении эксперимента до начала моделирования нефролитиаза, а затем каждые 7 дней в моче крыс обеих групп на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUICS-T240 определяли биохимические параметры функции почек: величину диуреза, уровень экскреции креатинина и активность маркерных ферментов повреждения нефротелия – ЛДГ и ГГТ.

Концентрацию креатинина определяли кинетическим методом без депротенизации, основанном на реакции Яффе образования красно-оранжевого окрашенного комплекса. Принцип метода определения активности ЛДГ основан на реакции восстановления пирувата до молочной кислоты, скорость реакции пропорциональна активности ЛДГ в пробе. В основе определения активности ГГТ лежит реакция переноса L- γ -глутамил-3-карбокси-p-нитроанилида на глицилглицин, которая катализируется данным ферментом с образованием окрашенного 5-амино-2-нитробензоата.

По истечении 6 недель эксперимента крыс подвергли эвтаназии под эфирным наркозом и извлекли почки для морфологической оценки степени интенсивности процессов камнеобразования. Для проведения морфологических исследований почки фиксировали в 10 % растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, изготавливали поперечный срез толщиной 6 мкм через почечный сосочек. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Кальциевые депозиты идентифицировали гистохимическим методом Косса, при помощи компьютерной программы на снимках подсчитывали количество кальциевых депозитов в поле зрения и определяли их размер. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 («НИН», США) и AxioVision 3.1 («Carl Zeiss», Германия).

Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу Statistica 13.3.1 («StatSoft», США). Результаты биохимических исследований представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25, 75 %). Результаты морфометрических исследований представлены средним (M) и стандартной ошибкой среднего (m). Статистические сравнения между группами осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, сравнения внутри группы относительно исходного уровня проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты признавали достоверными при значении показателя достоверности $p < 0,05$, как это принято в экспериментальной фармакологии [10, 17].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на уровень диуреза и экскреции креатинина у крыс экспериментальных групп представлены в таблице 1.

Оказалось, что в группе сравнения уровень диуреза на протяжении всего эксперимента оставался стабильным, не претерпевая существенных изменений. В подопытной группе величина описываемого показателя имела некоторую тенденцию к снижению к концу периода наблюдений, однако эти изменения не носили статистически значимого характера. Статистически значимых межгрупповых различий в уровне диуреза также выявлено не было.

Динамика экскреции креатинина имела иную картину. Как следует из таблицы 1, уровень экскреции креатинина в группе сравнения на 5 и 6 неделях существенно снижался, уступая исходному уровню в 2,5 раза и в 2 раза, соответственно. На этом фоне уровень экскреции креатинина в подопытной группе на протяжении всего эксперимента оставался достаточно стабильным, не претерпевая существенных изменений. Как следствие, на 6 неделе величина описываемого показателя между группами статистически значимо различалась, в то время как в подопытной группе она была в 1,9 раза больше, чем в группе сравнения.

Показатели уровня диуреза и экскреции креатинина у крыс экспериментальных групп при изучении влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

Период наблюдений	Диурез(мл/сутки)		Экскреция креатинина(ммоль/сутки)	
	Группа сравнения	Подопытная группа	Группа сравнения	Подопытная группа
Исходный уровень	8,7 (6,7;10,1)	6,8 (4,2;9,6) $p_k = 0,293$	18,3 (13,1;23,7)	15,7 (15,2;30,0) $p_k = 0,577$
1 неделя	6,4 (3,4;8,1)	8,9 (6,7;9,7) $p_k = 0,046$	22,5 (11,5;25,5)	17,0 (14,0;25,5) $p_k = 0,792$
2 неделя	9,0 (7,3;9,8)	7,6 (3,4;10,2) $p_k = 0,736$	22,2 (18,8;30,0)	9,9 (9,1;10,6) $p_{н/у} = 0,042$ $p_k = 0,008$
3 неделя	7,2 (3,2;8,2)	5,4 (4,0;6,6) $p_k = 0,609$	21,0 (15,0;31,0)	16,1 (6,0;19,2) $p_k = 0,097$
4 неделя	5,8 (3,1;8,6)	4,6 (4,6;9,2) $p_k = 0,907$	15,3 (9,9;22,5)	16,7 (12,3;21,4) $p_k = 0,289$
5 неделя	4,2 (4,0;5,6)	5,1 (2,2;8,8) $p_k = 0,939$	7,3 (4,0;12,0) $p_{н/у} = 0,025$	11,9 (8,0;14,0) $p_k = 0,121$
6 неделя	8,6 (3,4;9,0)	3,7 (3,2;9,0) $p_k = 0,653$	9,2 (5,3;14,5) $p_{н/у} = 0,017$	17,8 (14,7;31,6) $p_k = 0,020$

Примечание: $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя внутри группы по сравнению с его исходным уровнем, p_k – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя в подопытной группе в сопоставлении с группой сравнения

Результаты изучения влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на активность ЛДГ и ГГТ у крыс экспериментальных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели активности ЛДГ и ГГТ у крыс экспериментальных групп при изучении влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

Период наблюдений	ЛДГ (U на мг креатинина в сутки)		ГГТ (U на мг креатинина в сутки)	
	Группа сравнения	Подопытная группа	Группа сравнения	Подопытная группа
Исходный уровень	0,09 (0,06;0,15)	0,10 (0,05;0,12) $p_k = 0,875$	0,74 (0,56;1,06)	0,79 (0,72;0,87) $p_k = 0,958$
1 неделя	0,11 (0,07;0,28)	0,17 (0,12;0,45) $p_k = 0,189$	0,74 (0,68;1,03)	0,64 (0,51;1,10) $p_k = 0,495$
2 неделя	0,22 (0,15;0,33)	0,29 (0,18;0,35) $p_{н/у} = 0,018$ $p_k = 0,312$	Не определялось	0,81 (0,53;1,33)
3 неделя	Не определялось	0,17 (0,14;0,37) $p_{н/у} = 0,046$ $p_k = 0,701$	Не определялось	Не определялось
4 неделя	0,22 (0,13;0,37)	0,20 (0,14;0,42) $p_{н/у} = 0,043$ $p_k = 0,524$	0,74 (0,59;1,29)	0,37 (0,31;1,15) $p_k = 0,385$
5 неделя	0,42 (0,34;0,55) $p_{н/у} = 0,012$	0,27 (0,19;0,41) $p_{н/у} = 0,017$ $p_k = 0,045$	1,22 (0,55;1,88)	0,56 (0,37;0,86) $p_k = 0,031$
6 неделя	0,49 (0,18;0,60) $p_{н/у} = 0,012$	0,21 (0,09;0,29) $p_k = 0,045$	0,85 (0,49;2,37)	0,44 (0,18;0,54) $p_k = 0,020$

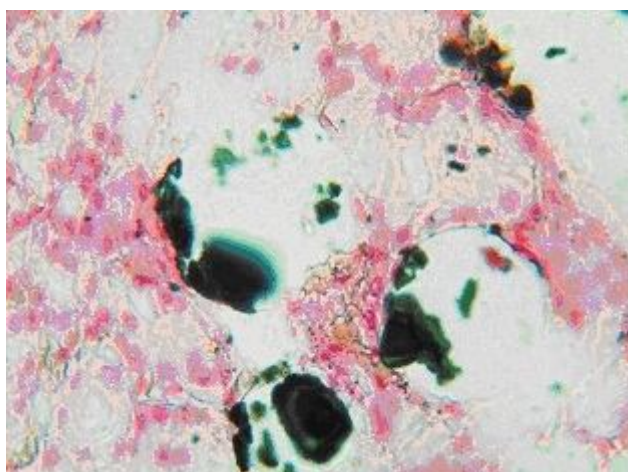
Примечание: $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя внутри группы по сравнению с его исходным уровнем, p_k – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя в подопытной группе в сопоставлении с группой сравнения

Установлено, что активность ЛДГ в группе сравнения на протяжении эксперимента последовательно возрастала, вследствие чего на 5 и 6 неделях она статистически значимо превышала исходный уровень в 4,7 раза и в 5,4 раза, соответственно. В подопытной группе в первые 4 недели показатели активности ЛДГ были сопоставимы с группой сравнения. На 5 неделе величина описываемого

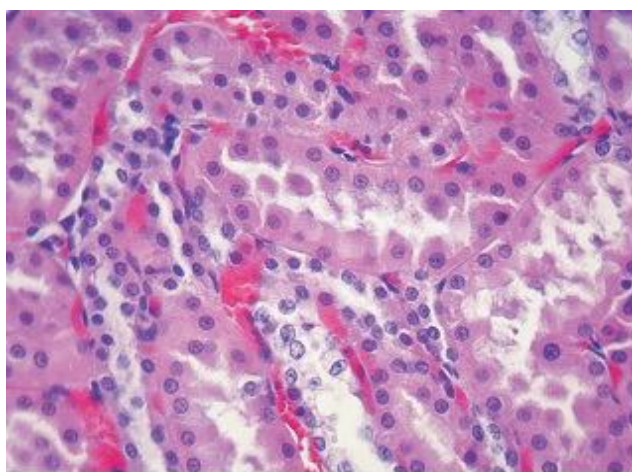
показателя по-прежнему статистически значимо превышала свой исходный уровень, однако в 1,6 раза уступала уровню группы сравнения. На 6 неделе активность ЛДГ между группами различалась в 2,5 раза, в то время как в подопытной группе она уже не имела статистически значимых различий по сравнению со своим исходным уровнем.

Динамика активности ГГТ в группе сравнения в течение эксперимента характеризовалась отчетливой тенденцией к росту. В подопытной группе в период 4–6 недель активность ГГТ несколько снижалась. В результате описанных разнонаправленных динамик величины данного показателя к концу эксперимента были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия – в подопытной группе активность ГГТ уступала уровню группы сравнения на 5 и 6 неделях в 2,2 и в 1,8 раза, соответственно.

Результаты морфологических исследований показали, что у всех крыс группы сравнения наблюдалось формирование почечных конкрементов, среднее количество которых составило $7,9 \pm 1,6$ в поле зрения, а их средний размер – $298,8 \pm 34,2$ мкм². При этом в почках животных подопытной группы морфологических признаков развития нефролитиаза не выявлено (рис.).



1a



1б

Рис. Гистологическая картина нефролитиаза в почках крыс экспериментальных групп

Примечание: 1a – формирование крупных кальциевых депозитов в почках крыс группы сравнения, 1б – отсутствие признаков формирования кальциевых депозитов в почках крыс подопытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Обсуждая полученные результаты, отметим, что в группе сравнения наблюдались типичные биохимические признаки развития нефролитиаза. Так, оказалось, что к концу 6 недель эксперимента существенно снизилась экскреция креатинина, что свидетельствовало об уменьшении скорости клубочковой фильтрации. По современным представлениям, уменьшение объема и скорости тока мочи по нефрону является одним из ведущих физико-химических факторов, способствующих пересыщению мочи литогенными ионами и дальнейшей кристаллизации их нерастворимых солей [11, 14, 15]. Параллельно фиксировали значительное повышение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечной ткани, особенно – ЛДГ. Как известно, ЛДГ – это цитозольный фермент, и рост его активности в моче указывает на массовый цитолиз нефроцитов [7, 12, 16]. Это следует расценивать как значимый признак развития нефролитиаза, поскольку сегодня хорошо известно, что формирование почечных камней начинается с первичного очага литогенеза на участке поврежденного нефротелия [14, 15, 18, 19, 21]. Морфологические исследования подтвердили образование конкрементов в почках крыс группы сравнения.

На этом фоне в подопытной группе, где крысам вводили тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met, функция почек сохранялась близкой к норме. Так, не было зафиксировано снижения экскреции креатинина, что свидетельствовало об отсутствии уменьшения скорости клубочковой фильтрации. Следовательно, можно обоснованно полагать, что в условиях применения тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met не возникло условий для пересыщения мочи литогенными ионами. Кроме того, обращает на себя внимание динамика активности маркерных ферментов в моче подопытных крыс. Оказалось, что активность ЛДГ в ходе эксперимента несколько возрастала, однако этот рост был значительно менее выраженным, чем в группе сравнения, а величина описываемого показателя в заключительные недели периода наблюдений была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Активность ГГТ к концу

эксперимента также была существенно ниже уровня крыс группы сравнения. В совокупности это указывает на то, что применение исследуемого пептида способствовало ослаблению повреждения нефроцитов и нивелировало условия для формирования первичного очага литогенеза. Морфологические исследования подтвердили наличие антилитогенного действия тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met – признаков формирования конкрементов в почках крыс подопытной группы выявлено не было.

Выводы:

1. Трехнедельное применение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождается сохранением исходного уровня клубочковой фильтрации и уменьшением активности маркерных ферментов повреждения почечного эпителия относительно группы сравнения.

2. После курса применения тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза конкременты в почках не обнаруживаются, тогда как в группе сравнения выявлено формирование многочисленных конкрементов среднего и крупного размера.

Список литературы

1. Брюханов, В. М. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков, О. В. Азарова, Ю. Г. Мотин // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 69–74.
2. Жариков, А. Ю. Активность процессов свободнорадикального окисления в почках и содержание циклооксигеназ в моче крыс в условиях экспериментальной терапии оксалатного нефролитиаза тетрапептидом Leu-Ile-Lys-Met / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, Г. В. Жарикова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, В. М. Брюханов, Ю. В. Кореновский, О. В. Азарова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 78–84.
3. Жариков, А. Ю. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, Г. В. Жарикова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, А. В. Лепилов, И. П. Бобров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 6. – С. 704–708.
4. Жариков, А. Ю. Опыт применения трипептида Leu-Ile-Lys для экспериментальной терапии хронического 16-недельного оксалатного нефролитиаза у крыс / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, А. В. Лепилов, И. П. Бобров, Г. В. Жарикова, В. И. Киселев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 2. – С. 197–202.
5. Жариков, А. Ю. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, О. В. Азарова, А. В. Кудинов, Ю. Г. Мотин // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53–58.
6. Жариков, А. Ю. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза / А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 28–35.
7. Зверев, Я. Ф. Ферментурия как признак экспериментального нефролитиаза / Я. Ф. Зверев, О. В. Азарова, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
8. Мотин, Ю. Г. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза / Ю. Г. Мотин, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, А. В. Лепилов, В. В. Лампатов, Н. В. Мотина // Морфология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 33–37.
9. Мотина, Н. В. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе / Н. В. Мотина, Я. Ф. Зверев, А. В. Лепилов, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 68–72.
10. Хафазиянова, Р. Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева. – Казань : Медицина, 2006. – 374 с.
11. Baumann, J. M. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis / J. M. Baumann, B. Affolter // World J. Nephrol. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 256–267.
12. Khan, A. A. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism / A. A. Khan, K. S. Allemailem, F. A. Alhumaydhi, S. J. T Gowder, A. H. Rahmani // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 855–868. doi: 10.2174/1871530320666191230141110.
13. Khan, S. R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases / S. R. Khan // Minerva Med. – 2013. – Vol. 104, № 1. – P. 23–30.
14. Mager, R. Current concepts on the pathogenesis of urinary stones / R. Mager, A. Neisius // Urologe A. – 2019. – Vol. 58, № 11. – P. 1272–1280.
15. Rodgers, A. L. Physicochemical mechanisms of stone formation / A. L. Rodgers // Urolithiasis. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 27–32.
16. Schepers, M. S. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations / M. S. Schepers, E. S. van Ballegooijen, C. H. Bangma, C. F. Verkoelen // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68, № 4. – P. 1660–1669.
17. Spina, D. Statistics in pharmacology / D. Spina // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 152, № 3. – P. 291–293.

18. Tang, X. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis / X. Tang, J. C. Lieske // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 385–390.
19. Thongboonkerd, V. Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research / V. Thongboonkerd // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 9. – pii: E1076. doi: 10.3390/cells8091076.
20. Tracy, C. R. Oxidative stress and nephrolithiasis: a comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls / C. R. Tracy, J. R. Henning, M. R. Newton, M. Aviram, M. B. Zimmerman // *Urolithiasis.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 401–408.
21. Wiener, S. V. Beginnings of nephrolithiasis: insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research / S. V. Wiener, S. P. Ho, M. L. Stoller // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 236–242.

References

1. Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu., Azarova O. V., Motin Yu. G. Funktsiya pochetk v usloviyakh eksperimental'nogo oksalatnogo nefrolitiazia [Renal function in experimental oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2008, vol. 12, no. 1, pp. 69–74.
2. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Zharikova G. V., Mazko O. N., Makarova O. G., Bryukhanov V. M., Korenovskiy Yu. V., Azarova O. V. Aktivnost' protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya v pochkakh i sodержание tsiklooksigenaz v moche krysa v usloviyakh eksperimental'noy terapii oksalatnogo nefrolitiazia tetrapeptidom Leu-Ile-Lys-Met [The activity of free radical oxidation in the kidneys and the content of cyclooxygenases in rat urine during experimental treatment of oxalate nephrolithiasis with the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 78–84.
3. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Zharikova G. V., Mazko O. N., Makarova O. G., Lepilov A. V., Bobrov I. P. Vliyaniye tripeptida Leu-Ile-Lys na techeniye eksperimental'nogo oksalatnogo nefrolitiazia [The influence of the Leu-Ile-Lys tripeptide on the course of experimental oxalate nephrolithiasis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]*, 2019, vol. 167, no. 6, pp. 704–708.
4. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Mazko O. N., Makarova O. G., Lepilov A. V., Bobrov I. P., Zharikova G. V., Kiselev V. I. Opyt primeneniya tripeptida Leu-Ile-Lys dlya eksperimental'noy terapii khronicheskogo 16-nedel'nogo oksalatnogo nefrolitiazia u krysa [Experience of using Leu-Ile-Lys tripeptide for experimental therapy of chronic 16-week oxalate nephrolithiasis in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2020, vol. 169, no. 2, pp. 197–202.
5. Zharikov A. Yu., Talalayeva O. S., Zverev Ya. F., Lampatov V. V., Azarova O. V., Kudinov A. V., Motin Yu. G. Rol' antioksidantnoy terapii v farmakologicheskoy korrektsii eksperimental'nogo nefrolitiazia [The role of antioxidant therapy in the pharmacological correction of experimental nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 53–58.
6. Zharikov A. Yu., Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V. Sovremennyye metody modelirovaniya oksalatnogo nefrolitiazia [Modern methods of modeling oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 28–35.
7. Zverev Ya. F., Azarova O. V., Bryukhanov V. M., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu. Fermenturiya kak priznak eksperimental'nogo nefrolitiazia [Fermenturia as a sign of experimental nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 149.
8. Motin Yu. G., Zharikov A. Yu., Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lepilov A. V., Lampatov V. V., Motina N. V. Oksidativnyy stress kak odin iz faktorov povrezhdeniya na rannikh srokakh eksperimental'nogo nefrolitiazia [Oxidative stress as one of the damage factors in the early stages of experimental nephrolithiasis]. *Morfologiya [Morphology]*, 2011, vol. 5, no. 1, pp. 33–37.
9. Motina N. V., Zverev Ya. F., Lepilov A. V., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu., Talalayeva O. S. Oksidativnoye povrezhdeniye pochetk pri eksperimental'nom oksalatnogo nefrolitiazia [Oxidative kidney damage in experimental oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 68–72.
10. Khafiz'yanova R. Kh., Burykin I. M., Aleyeva G. N. Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii [Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology]. Kazan, Medicine, 2006, 374 p.
11. Baumann J. M., Affolte B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. *World J. Nephrol.*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 256–267.
12. Khan A. A., Allemailem K. S., Alhumaydhi F. A., Gowder S. J. T., Rahmani A. H. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 855–868. doi:10.2174/1871530320666191230141110.
13. Khan S. R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med.*, 2013. vol. 104, no. 1, pp. 23–30.
14. Mager R., Neisius A. Current concepts on the pathogenesis of urinary stones. *Urologe A.*, 2019, vol. 58, no. 11, pp. 1272–1280.
15. Rodger, A. L. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis*, 2017, vol. 45, no. 1, pp. 27–32.

16. Schepers M. S., van Ballegooijen E. S., Bangma C. H., Verkoelen C. F. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int.*, 2005, vol. 68, no. 4, pp. 1660–1669.
17. Spina D. Statistics in pharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 152, no. 3, pp. 291–293.
18. Tang X., Lieske J. C. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, vol. 23, no. 4, pp. 385–390.
19. Thongboonkerd V. Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 9, pii: E1076. doi: 10.3390/cells8091076.
20. Tracy C. R., Henning J. R., Newton M. R., Aviram M., Zimmerman M. B. Oxidative stress and nephrolithiasis: a comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls. *Urolithiasis*, 2014, vol. 42, no. 5, pp. 401–408.
21. Wiener S. V., Ho S. P., Stoller M. L. Beginnings of nephrolithiasis: insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 236–242.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.12-009.72-071:616.153.96

DOI 10.17021/2020.15.3.71.78

© Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, 2020

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ФРАКТАЛКИНА И ТРАНСФЕРРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

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

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

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

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

В ходе работы у 104 пациентов с диагнозом направления «Острый коронарный синдром» были изучены уровни биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции – асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина. Пациенты с острым коронарным синдромом были разделены на две основные группы – с нестабильной стенокардией (n = 41) и с острым инфарктом миокарда (n = 63). В первой группе выделено две подгруппы – больные с впервые возникшей стенокардией (n = 15) и пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26). В качестве группы контроля обследовано 20 соматически здоровых лиц. В результате проведенного исследования у всех пациентов с острым коронарным синдромом были выявлены статистически значимые изменения в значениях уровней асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Самые выраженные изменения в значениях уровней биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции обнаружены в группе пациентов с острым инфарктом миокарда. По результатам корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров. Большая сила обнаруженных взаимосвязей была зафиксирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Самые высокие значения коэффициента корреляции Спирмена (r) наблюдали во всех обследуемых группах пациентов с острым коронарным синдромом между уровнями асимметричного диметиларгинина и трансферрина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, асимметричный диметиларгинин, высокочувствительный С-реактивный белок, фракталкин, трансферрин.

ANALYSIS OF CORRELATIONS BETWEEN THE LEVELS OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE, HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN, FRACTALKINE AND TRANSFERRIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

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

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

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

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

In the course of work, 104 patients diagnosed with Acute Coronary Syndrome referral studied levels of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction - asymmetric dimethylarginine, a highly sensitive C-reactive protein, fractalkine and transferrin. Patients with acute coronary syndrome were divided into two main groups - with unstable angina (n = 41) and with acute myocardial infarction (n = 63). In the first group, two subgroups were identified - patients with first-onset angina (n = 15) and patients with advanced angina (n = 26). As a control group, 20 somatically healthy individuals were examined. As a result of the study, all patients with acute coronary syndrome showed statistically significant changes in the levels of asymmetric dimethylarginine, highly sensitive C-reactive protein, fractalkine and transferrin compared to the group of somatically healthy individuals. The most pronounced changes in inflammation and endothelial dysfunction biomarker levels are found in the group of patients with acute myocardial infarction. From the results of correlation analysis, the presence of relationships between the levels of biomarkers studied was revealed. The greater strength of the relationships found was recorded in patients with acute myocardial infarction. The highest Spearman correlation coefficient (r) values were observed in all study groups of patients with acute coronary syndrome between asymmetric dimethylarginine and transferrin levels.

Key words: acute coronary syndrome, asymmetric dimethylarginine, high-sensitivity C-reactive protein, fractalkine, transferrin.

Введение. Патогенез развития, поиск маркеров с прогностической значимостью, стратификация риска развития и исхода, улучшение ранней диагностики и совершенствование схем лечения – все это является ведущими объектами изучения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [16, 19, 22]. Эта ситуация обусловлена тем, что пациенты с ОКС, несмотря на значительные успехи в лечении, имеют самые высокие показатели летальности среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а механизмы, лежащие в основе ОКС, по данным авторов [2, 4, 9], являются многофакторными и к настоящему времени до конца не изучены.

Одним из перспективных и активно изучаемых маркеров, обладающих высокой прогностической ценностью, выходящей за рамки традиционных факторов риска при ОКС, является ADMA – эндогенный ингибитор синтазы оксида азота (NO) [20]. Как известно, NO является важной молекулой, обеспечивающей широкий ряд физиологических эффектов в организме. В отношении пациентов с ССЗ, в частности пациентов с ОКС, важно отметить, что NO является «модератором» основных функций эндотелия, изменение которых влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая, в свою очередь, является одной из основ патогенеза ОКС [3, 14, 23, 24]. По данным литературы, изучение уровня асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine (ADMA)) у пациентов с ОКС имеет высокое диагностическое и прогностическое значение. Доказано, что повышение уровня ADMA является маркером риска прогрессирования атеросклероза и летального исхода у пациентов с ОКС, а также является независимым фактором риска развития острых коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [10, 15, 21]. Перспективным моментом в изучении ADMA у пациентов с ОКС, способствующим накоплению новых знаний о механизмах/факторах, которые влияют на изменение уровня данного маркера, является изучение взаимосвязей с другими биомаркерами [17, 18]. В данном аспекте интерес представляет изучение маркеров воспаления, которое, как и дисфункция эндотелия, является одним из ведущих механизмов патогенеза ОКС и маркеров собственно дисфункции эндотелия. Маркерами, выбранными для данного исследования, являются: высокочувствительный С-реактивный белок (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)), трансферрин (transferrin (TF)) и фракталкин (CX3CL1).

Первый биомаркер – hsCRP, является маркером выраженности воспаления и косвенным маркером ЭД. В современной литературе представлено небольшое количество исследований, подтверждающих наличие взаимосвязей между уровнями hsCRP и ADMA у пациентов с ССЗ, а также единичные исследования среди пациентов с ОКС [8, 11]. CX3CL1 относится к цитокинам [7, 13] и, по данным литературы, у пациентов с рядом ССЗ он изучается в качестве маркера воспалительной активации и ЭД. При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению взаимосвязей между ADMA и CX3CL1, как и по изучению взаимосвязей между ADMA и TF – белком острой фазы воспаления. Среди пациентов с ОКС исследования по изучению уровня TF в первую очередь связаны с его ролью в переносе железа. Представлен ряд исследований, подтверждающих взаимосвязь между изменением уровня TF и нарушением функционального состояния эндотелия, что дает возможность изучать его в качестве маркера ЭД [1, 12].

Цель: изучить и проанализировать взаимосвязи между уровнями асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы исследования. Всего в рамках исследования было обследовано 104 пациента с диагнозом направления «Острый коронарный синдром», госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань). Период проведенного исследования – 2017–2019 гг. Пациенты с ОКС были разделены на две основные группы – с нестабильной стенокардией (НС) (n = 41) и с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (n = 63). В первой группе пациентов было выделено две подгруппы – с впервые возникшей стенокардией (ВВС) (n = 15) и с прогрессирующей стенокардией (ПС) (n = 26).

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
	Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
1	2	3	4
Возраст, лет	49,0 [46,0; 57,0]	50,0 [46,0; 59,0] p ₁ = 0,148	51,0 [48,0; 59,0] p ₁ = 0,141, p ₂ = 0,341
Женщины	2 (13 %)	4 (15 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,09; df = 1; p ₁ = 0,764	17 (27 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,31; df = 1; p ₁ = 0,577 χ^2 с поправкой Йетса = 0,45; df = 1; p ₂ = 0,504
Мужчины	13 (87 %)	22 (85 %) χ^2 = 0,01; df = 1; p ₁ = 0,960	46 (73 %) χ^2 = 0,16, df = 1, p ₁ = 0,687; χ^2 = 0,18, df = 1, p ₂ = 0,672
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет	5,1 [4,1; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5] p ₁ = 0,002	7,8 [7,3; 8,4] p ₁ < 0,001, p ₂ < 0,001
I функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	4 (27 %)	6 (23 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,03, df = 1, p ₁ = 0,869	19 (30 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,01, df = 1, p ₁ = 0,916; χ^2 с поправкой Йетса = 0,07, df = 1, p ₂ = 0,794

1	2	3	4
II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	11 (73 %)	20 (77 %) $\chi^2 = 0,01$, df = 1, $p_1 = 0,923$	44 (70 %) $\chi^2 = 0,01$, df = 1, $p_1 = 0,912$; $\chi^2 = 0,07$, df = 1, $p_2 = 0,786$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n	7 (47 %)	13 (50 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,03, df = 1, $p_1 = 0,871$	34 (54 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,01, df = 1, $p_1 = 0,968$; $\chi^2 = 0,04$, df = 1, $p_2 = 0,849$
Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, n	5 (33 %)	9 (34 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,07; df = 1; $p_1 = 0,792$	7 (11 %) χ^2 с поправкой Йетса = 1,87, df = 1, $p_1 = 0,172$; χ^2 с поправкой Йетса = 3,33, df = 1, $p_2 = 0,068$
Желудочковая экстрасистолия, n	5 (33 %)	8 (31 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,04; df = 1; $p_1 = 0,836$	14 (22 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,14, df = 1, $p_1 = 0,713$; χ^2 с поправкой Йетса = 0,15, df = 1, $p_2 = 0,694$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ВВС; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ПС

В качестве группы контроля было обследовано 20 соматически здоровых лиц, проживающих в г. Астрахани. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 12 от 18.01.2016 г.). От всех обследуемых лиц получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования послужили: возраст старше 60 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса, психические заболевания, наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществляли на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами МКБ-10 [5, 6].

Уровень исследуемых маркеров определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем: ADMA «ADMA Xpress ELISA Kit» («Immundiagnostic AG», Германия), hsCRP «hs-CRP ELISA» («Biomera, Inc.», США), CX3CL1 «RayBio Human Fractalkine» («RayBiotech, Inc.», США), TF «Human Transferrin AssayMax ELISA Kit» («Assay Pro LLC», США).

Для статистического анализа полученных данных использовали программу Statistica 12.0. («StatSoft», США). В исследуемых группах было выявлено распределение данных отличное от нормального, что послужило основанием для использования непараметрических критериев. Для каждого показателя производили расчет медианы (Me) и перцентилей [5 и 95]. При проведении межгрупповых сравнений в двух исследуемых группах использовали критерий U Манна-Уитни. Критерий χ^2 Пирсона применяли для сравнения качественных данных. С целью проведения корреляционного анализа использовали корреляцию Спирмена (r). Уровень критической статистической значимости был принят за $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 2, значения уровней всех изучаемых биомаркеров у пациентов, как в группе с НС, так и в группе с ОИМ, статистически значимо отличались от группы соматически здоровых лиц.

Уровень изучаемых биомаркеров

Показатель	Соматически здоровые лица (n = 20)	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
		Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
ADMA, мкмоль/л	0,52 [0,35;0,63]	0,78 [0,56;1,11] $p_1 < 0,001$	0,95 [0,77;1,20] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$	1,22 [0,97;1,55] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001,$ $p_3 < 0,001$
hsCRP, мг/л	1,3 [0,6;1,8]	15,3 [7;23] $p_1 < 0,001$	21 [10;32] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,036$	25,5 [12;37] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001,$ $p_3 < 0,001$
CX3CL1, пг/мл	335,7 [284,4;445,2]	582,6 [392;678,2] $p_1 < 0,001$	670,5 [412,5;790,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	850,4 [417,5;1005,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
TF, г/л	3 [2;3,8]	2 [1,4;3] $p_1 < 0,001$	1,4 [0,7;2,5] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,7 [0,2;2] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001,$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с соматически здоровыми лицами; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ВВС; p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ПС

Так, значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц, а значение уровня TF статистически значимо ниже. В группе пациентов с ОИМ значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с ВВС и в подгруппе пациентов с ПС, а значение уровня TF статистически значимо ниже. При этом в подгруппе пациентов с ВВС значения уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1 были статистически значимо выше, чем в подгруппе с ПС, а значение уровня TF статистически значимо ниже.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между уровнем ADMA и изучаемых биомаркеров у всех пациентов с ОКС (табл. 3).

Таблица 3

Значение коэффициента корреляции Спирмена (r)
между уровнем изучаемых биомаркеров у пациентов с ОКС

Показатель	Группа пациентов с НС (n = 41)		Группа пациентов с ОИМ (n = 63)
	Подгруппа пациентов с ВВС (n = 15)	Подгруппа пациентов с ПС (n = 26)	
ADMA и hsCRP	$r = 0,56, p < 0,001$	$r = 0,68, p < 0,001$	$r = 0,75, p < 0,001$
ADMA и CX3CL1	$r = 0,68, p < 0,001$	$r = 0,73, p < 0,001$	$r = 0,85, p < 0,001$
ADMA и TF	$r = -0,70, p < 0,001$	$r = -0,82, p < 0,001$	$r = -0,87, p < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции

В подгруппе пациентов с ВВС между уровнями ADMA, hsCRP и CX3CL1 было выявлено наличие положительной взаимосвязи средней силы, а между значением уровней ADMA, hsCRP и TF обнаружено наличие отрицательной взаимосвязи средней силы. В подгруппе пациентов с ПС между значениями уровней ADMA и hsCRP выявленные взаимосвязи были положительными средней силы, между значениями уровней ADMA и CX3CL1 – положительными высокой силы, между значениями уровней ADMA и TF взаимосвязи были отрицательные высокой силы. У пациентов с ОИМ выявлено

наличие положительной взаимосвязи высокой силы между значениями уровней ADMA, hsCRP и CX3CL1, а также наличие отрицательной взаимосвязи высокой силы между значениями уровней ADMA и TF.

Заключение. В результате проведенного исследования у всех обследуемых пациентов с острым коронарным синдромом были зафиксированы статистически значимые по сравнению с группой соматически здоровых лиц изменения показателей изучаемых биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Самые выраженные изменения значения уровней асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина были выявлены в группе пациентов с острым инфарктом миокарда, что может быть обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов. По результатам корреляционного анализа было установлено наличие взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров. Большая сила выявленных взаимосвязей отмечена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Самые высокие значения коэффициента корреляции Спирмена (r) наблюдали во всех обследуемых группах пациентов с острым коронарным синдромом между уровнями асимметричного диметиларгинина и трансферрина. Установленные взаимосвязи косвенно подтверждают, что изменения уровней высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина могут способствовать увеличению продукции асимметричного диметиларгинина.

Список литературы

1. Арахова, А. Х. Роль трансферрина в неспецифической антиоксидантной защите организма при бактериальной ангине / А. Х. Арахова // Молодой ученый. – 2012. – № 2 (37). – С. 326–328.
2. Бражник, В. А. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, Р. Р. Гулиев, А. О. Зверкова, А. А. Рогожина, О. С. Королева, Е. А. Зубова, Е. А. Карманчикова, Н. Р. Хасанов, М. А. Чичикова, О. И. Боевая, А. С. Галявич, Д. А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 7–16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
3. Галявич, А.С. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца / А. С. Галявич, Э. Р. Гайнутдинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 31–34.
4. Дедов, А. В. Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение / А. В. Дедов, А. А. Панов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 62–66.
5. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015. – 95 с.
6. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы :клинические рекомендации. – Иркутск: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с.
7. Пахнова, Л.Р. Прогностическая значимость уровня фракталкина у детей с атопическим дерматитом / Л. Р. Пахнова, О. А. Башкина, М. А. Самотруева, Е. Б. Касьмова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1–1. – С. 91–93.
8. Петрова, О.В. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 63–71.
9. Эрлих, А. Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре / А. Д. Эрлих, С. Т. Мацкеплишвили, Н. А. Грацианский, Ю. И. Бузиашвили // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 4–13.
10. Ali, R. I. A. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome / R. I. A. Ali, S. A. Attia, A. O. Mohamed, M. M. Mahmoud // QJM: An International Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 111, № suppl. 1. – P. i3. doi:10.1093/qjmed/hcy200.005.
11. Forte, L. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes / L. Forte, G. Cimmino, F. Loffredo, R. De Palma, G. Abbate, P. Calabrò, D. Ingrosso, P. Galletti, C. Carangio, B. Casillo, R. Calabrò, P. Golino // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 7–12. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.062.
12. González-D'Gregorio, J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome / J. González-D'Gregorio, G. Miñana, J. Núñez, E. Núñez, V. Ruiz, S. García-Blas, C. Bonanad, A. Mollar, E. Valero, M. Amiguet, C. Sastre, J. Sanchis // Biomark Med. – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 987–999. doi: 10.2217/bmm-2018-0021.

13. Gudjoncik, A. Dimethylarginine, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction / A. Gudjoncik, M. Zeller, J. Lorin, E. Rigal, Y. Cottin, C. Vergely, L. Rochette // *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*. – 2016. – Vol. 16, № 2016. – P. 6–11. doi:10.1016/j.ctrsc.2016.01.005.
14. Hyseni, A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients / A. Hyseni, M. Roest, S. L. Braun, A. D. Barendrecht, P. G. de Groot, G. Ndrepepa, A. Kastrati // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 198–203. doi:10.1016/j.thromres.2012.12.001.
15. Liya, L. Association between asymmetric dimethylarginine and atherosclerosis / L. Liya, Z. Yujie, L. Nan, W. Fengning, Z. Dongqin // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 3. – P. A237. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.697.
16. Makki, N. Acute coronary syndrome / N. Makki, T. M. Brennan, S. Girotra // *J. Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 186–200. doi:10.1177/0885066613503294.
17. Murr, C. Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease / C. Murr, A. Meinitzer, T. Grammer, K. Schroecksnadel, B. O. Böhm, W. März, D. Fuchs // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 70, № 1. – P. 63–67. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02261.x.
18. Otsuka, T. Predictive value of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein for the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men / T. Otsuka, Y. Nishiyama, Y. Kachi, K. Kato, H. Inagaki, T. Kawada // *IJC Metabolic Endocrine*. – 2014. – Vol. 5, № 2014. – P. 42–47. doi:10.1016/j.ijcme.2014.10.001.
19. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // *Ann. Transl. Med*. – 2016. – Vol. 4, № 13. – P. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
20. Schnabel, R. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study / R. Schnabel, S. Blankenberg, E. Lubos, K. J. Lackner, H. J. Rupprecht, C. Espinola-Klein, N. Jachmann, F. Post, D. Peetz, C. Bickel, F. Cambien, L. Tiret, T. Münzel // *Circulation Research*. – Vol. 97, № 5. – P. e53–e59. doi:10.1161/01.RES.0000181286.44222.61.
21. Shao, Y. Does elevated asymmetrical dimethylarginine predict major adverse cardiac events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention? / Y. Shao, Y. Fan, J. Li, H. Cao, B. Liu, J. Wang, J. Yang, Q. Zhang, X. Hu // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 178. – P. 188–190. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.121.
22. Smith, J. N. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update / J. N. Smith, J. M. Negrelli, M. B. Manek, E. M. Hawes, A. J. Viera // *J. Am. Board. Fam. Med*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 283–293. doi:10.3122/jabfm.2015.02.140189.
23. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris, N. Papageorgiou, C. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 4–18. doi:10.2174/157016112798829760.
24. Yuyun, M. F. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? / M. F. Yuyun, L. L. Ng, G. A. Ng // *Microvasc Res*. – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012.

References

1. Arakhova A. Kh. Rol' transferrina v nespetsificheskoy antioksidantnoy zashchite organizma pri bakterial'noy angine [The role of transferrin in nonspecific antioxidant defines in bacterial tonsillities]. *Molodoy uchenyy [Young Scientist]*, 2012, no. 2 (37), pp. 326–328.
2. Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Guliev R. R., Zverkova A. O., Rogozhina A. A., Koroleva O. S., Zubova E. A., Karmanchikova E. A., Khasanov N. R., Chichikova M. A., Boevaya O. I., Galyavich A. S., Zateyschikov D. A. Faktory riska krvotekheniy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: dannye nablyudatel'nogo issledovaniya ORAKUL II [Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 7–16. doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
3. Galyavich A. S., Gaynutdinov E. R. Asimmetrichnyy dimetilarginin i produkty metabolizma oksida azota u bol'nykh ostroy i khronicheskoy formami ishemicheskoy boleznii serdtsa [Asymmetric dimethylarginine and NO metabolites in patients with acute and chronic coronary heart disease]. *Kardiova-skulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2009, no 8, no. 1, pp. 31–34.
4. Dedov A. V., Panov A. A. Syvorotochnye markery tsitomegalovirusa pri ostrom koronarnom sindrome i ikh klinicheskoe znachenie [The serum cytomegalovirus markers in acute coronary syndrome and their clinical value]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 62–66.
5. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2015, 95 p.
6. Ostryy infarkt miokarda s pod"emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2016, 56 p.

7. Pakhnova L. R., Bashkina O. A., Samotrueva M. A., Kasymova E. B. Prognosticheskaya znachimost' urovnya fraktalkina u detey s atopicheskim dermatitom [The Prognostic significance of level fractalkine in children with atopic dermatitis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of North Caucasus], 2019, vol. 14, no. 1–1, pp. 91–93.
8. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Znachenie S-reaktivnogo belka u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh [Significance of C-reactive protein in cardiovascular patients]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 63–71.
9. Erlikh A. D., Matskeplishvili S. T., Gratsianskiy N. A., Buziashvili Yu. I. Pervyy moskovskiy registr ostrogo koronarnogo sindroma: kharakteristika bol'nykh, lechenie i iskhody za vremya prebyvaniya v statsionare [The first Moscow registry of acute coronary syndrome: characteristics of patients, in hospital treatment and outcomes]. *Kardiologiya* [Kardiologiya], 2013, no. 12, pp. 4–13.
10. Ali R. I. A., Attia S. A., Mohamed A. O., Mahmoud M. M. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2018, vol. 111, suppl. 1, pp. i3. doi:10.1093/qjmed/hcy200.005.
11. Forte L., Cimmino G., Loffredo F., De Palma R., Abbate G., Calabrò P., Ingrosso D., Galletti P., Carangio C., Casillo B., Calabrò R., Golino P. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 2011, vol. 152, no. 1, pp. 7–12. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.062.
12. González-D'Gregorio J., Miñana G., Núñez J., Núñez E., Ruiz V., García-Blas S., Bonanad C., Mollar A., Valero E., Amiguet M., Sastre C., Sanchis J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med*, 2018, vol. 12, no. 9, pp. 987–999. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
13. Gudjoncik A., Zeller M., Lorin J., Rigal E., Cottin Y., Vergely C., Rochette L. Dimethylarginine, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016, vol. 16, no. 2016, pp. 6–11. doi:10.1016/j.ctrsc.2016.01.005.
14. Hyseni A., Roest M., Braun S. L., Barendrecht A. D., De Groot P. G., Ndrepepa G., Kastrati A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thrombosis Research*, 2013, vol. 131, no. 3, pp. 198–203. doi:10.1016/j.thromres.2012.12.001.
15. Liya L., Yujie Z., Nan L., Fengning W., Dongqin Z. Association between asymmetric dimethylarginine and atherosclerosis. *Heart*, 2011, vol. 97, no. 3, pp. A237. doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.697.
16. Makki N., Brannan T. M., Girotra S. Acute coronary syndrome. *J. Intensive Care Med.*, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 186–200. doi:10.1177/0885066613503294.
17. Murr C., Meinitzer A., Grammer T., Schroecksnadel K., Böhm B. O., März W., Fuchs D. Association between asymmetric dimethylarginine and neopterin in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2009, vol. 70, no. 1, pp. 63–67. doi:10.1111/j.1365-3083.2009.02261.x.
18. Otsuka T., Nishiyama Y., Kachi Y., Kato K., Inagaki H., Kawada T. Predictive value of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein for the risk of developing metabolic syndrome in middle-aged men. *IJC Metabolic Endocrine*, 2014, vol. 5, no. 2014, pp. 42–47. doi:10.1016/j.ijcme.2014.10.001.
19. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 13, pp. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
20. Schnabel R., Blankenberg S., Lubos E., Lackner K. J., Rupprecht H. J., Espinola-Klein C., Jachmann N., Post F., Peetz D., Bickel C., Cambien F., Tiret L., Münzel T. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circulation Research*, vol. 97, no. 5, pp. e53–e59. doi:10.1161/01.RES.0000181286.44222.61.
21. Shao Y., Fan Y., Li J., Cao H., Liu B., Wang J., Yang J., Zhang Q., Hu X. Does elevated asymmetrical dimethylarginine predict major adverse cardiac events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention? *International Journal of Cardiology*, 2015, vol. 178, pp. 188–190. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.121.
22. Smith J. N., Negrelli J. M., Manek M. B., Hawes E. M., Viera A. J. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 283–293. doi:10.3122/jabfm.2015.02.140189.
23. Tousoulis D., Kampoli A. M., Tentolouris C., Papageorgiou N., Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 4–18. doi:10.2174/157016112798829760.
24. Yuyun M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.*, 2018, vol. 119, pp. 7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012.

УДК 616.45-001.1/3:616.89-008.447

DOI 10.17021/2020.15.3.79.85

© А.Л. Ясенявская, М.А. Самокруева, А.А. Цибизова,
Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева, 2020

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ И ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ ОБЛАСТЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА¹

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

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

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.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Мясоедов Николай Федорович, доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Одним из важных направлений развития физиологии и фармакологии является изучение влияния различных стрессогенных факторов и разработка способов фармакологической коррекции нарушенных функций организма в условиях стресса. Актуальным стал поиск потенциальных лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью безопасности и оказывающих корригирующее действие в условиях измененных функций организма. В представленном эксперименте проведено исследование влияния нейропептидов, относящихся к группе глипролинов (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в структурах головного мозга в условиях экспериментального «социального» стресса. Эксперимент проводили на нелинейных крысах-самцах, подвергавшихся воздействию «социального» стресса и получавших изучаемые глипролины внутривентрикулярно в дозах 100 мг/кг в течение 20 дней. В ходе эксперимента определяли спектрофотометрическим методом активность каталазы, исходное содержание малонового диальдегида, скорость спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга. Установлено, что под влиянием Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu наблюдается выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга, возникших на фоне стрессогенной нагрузки, что проявляется в снижении показателей окислительного процесса.

Ключевые слова: нейропептиды, глипролины, Селанк, «социальный» стресс, антиоксидантная активность.

THE INFLUENCE OF GLYPROLINES ON LIPID PEROXIDATION IN THE HYPOTHALAMIC AND PREFRONTAL AREAS OF THE BRAIN UNDER CONDITIONS OF “SOCIAL” STRESS

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

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

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

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher of department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Myasoedov Nikolay F., Dr. Sci. (Chem), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Department Head, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Andreeva Lyudmila A., Sector Leader, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

One of the important directions in the development of physiology and pharmacology is the study of the influence of various stress factors and the development of methods for pharmacological correction of impaired body functions under stress. The search for potential drugs characterized by a high degree of safety and having a corrective effect in conditions of altered body functions is urgent. In this experiment we studied the effect of neuropeptides belonging to the glyproline group (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu) on the intensity of redox reactions in the structures of the brain under conditions of experimental "social" stress. The experiment was carried out on non-linear male rats, which were exposed to "social" stress for 20 days and received the studied glyprolines intraperitoneally at doses of 100 mg / kg for 20 days. During the experiment the catalase activity, the initial content of malondialdehyde, the rate of spontaneous and ascorbate-dependent lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain were determined by the spectrophotometric method. It was found that under the influence of Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu, there is a pronounced inhibition of free radical oxidation processes in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain that have arisen against the background of stressful load which is manifested by a decrease in the indicators of the oxidative process.

Key words: *neuropeptides, glyprolines, Selank, "social" stress, antioxidant activity.*

Введение. Последние десятилетия отмечены важными достижениями в исследовании процессов свободнорадикального окисления. Доказано, что подобные процессы непрерывно протекают в живых организмах и поддерживаются на определенном уровне, обеспечивая тем самым постоянство внутренней среды и оптимальную скорость метаболизма. Установлено, что изменение скорости свободнорадикального окисления является основой молекулярного механизма повреждения биологических мембран [10, 11]. Дестабилизация прооксидантных и антиоксидантных процессов является патогенетическим звеном развития заболеваний различных систем организма, что наиболее ярко проявляется в развитии аутоиммунных, нейродегенеративных, онкологических и многих других патологических состояний [16, 18, 20]. Доказано, что активация свободнорадикальных процессов в организме напрямую сопряжена с воздействием различных стрессогенных факторов. Научный поиск показал, что любая стрессорная реакция сопровождается увеличением концентрации свободных радикалов, результатом чего является развитие окислительного стресса [7, 9, 19].

С учетом вышеизложенного несомненно необходима потребность поиска средств своевременной коррекции окислительно-восстановительных процессов. Особый интерес в данном направлении вызывают неuropeпиды, которые, являясь регуляторными пептидами, обладают неоспоримыми преимуществами, такими как высокая эффективность, безопасность и отсутствие токсичности [1, 5, 14, 15]. Установлено, что данный вид биологически активных соединений участвует в процессах регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, оказывает воздействие на иммунные процессы и функции высшей нервной системы (память, обучение, сон) и др. [2, 6, 8]. Одним из представителей данной группы является неuropeпидный препарат Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) – синтетический аналог эндогенного пептида тафтцина, который оказывает психоактивирующее действие [3, 4, 12]. Наряду с уже зарегистрированным препаратом Селанк, активно изучаются новые синтезированные соединения из семейства глипролинов (Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), что определяет необходимость детального исследования их фармакологической активности, в том числе их влияния на процессы свободнорадикального окисления [13, 17].

В связи с этим целью представленной работы стала оценка антиоксидантной активности глипролинов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на беспородных крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский

университет» Минздрава России. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.10.2015 г.

При проведении исследований все крысы были распределены на группы (n = 10): контрольная группа с интактными животными; группа особей, подвергавшихся «социальному» стрессу на протяжении 20 дней; опытные группы животных с «социальным» стрессом, получавшие в течение 20 дней нейропептидные соединения (Селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, соответственно), которые вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мкг/кг.

«Социальный» стресс воспроизводили путем попарного размещения крыс в клетки, где создавались условия для того, чтобы животные могли видеть, слышать и ощущать запахи друг друга, при полном отсутствии физического взаимодействия. Ежедневно на 10 мин перегородку снимали и наблюдали за межсамцовыми конфронтациями, в результате чего далее формировались группы животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения.

Интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга оценивали, определяя активность каталазы, исходное содержание малонового диальдегида (МДА), скорость спонтанного и аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (АСК-зависимого ПОЛ), используя метод спектрофотометрии.

Результаты эксперимента, полученные с использованием параметрического метода (определение t-критерия Стьюдента), статистически обрабатывали, применяя программы Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США) и BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1 («AnalystSoft Inc.», США). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения воздействия глипролинов на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в условиях экспериментального «социального» стресса представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Влияние глипролинов на показатели перекисного окисления и активность каталазы в гипоталамической области головного мозга в условиях «социального стресса»

Экспериментальные группы животных	Уровень ПОЛ			Активность каталазы, %
	Исходный уровень МДА, М ± m, нмоль/г ткани	Скорость спонтанного ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	
Контроль	26,5 ± 2,1	2,2 ± 0,3	14,6 ± 1,0	5,5 ± 0,5
Животные с агрессивным типом поведения				
«Социальный» стресс	41,1 ± 3,1**	5,0 ± 0,6***	21,5 ± 1,5**	8,4 ± 0,8**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	29,6 ± 2,8 [#]	2,4 ± 0,2 ^{##}	14,0 ± 1,1 ^{###}	5,4 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	32,8 ± 3,0	3,0 ± 0,3 [#]	14,8 ± 1,4 ^{##}	5,8 ± 0,5 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	34,5 ± 3,1	3,2 ± 0,4 [#]	17,1 ± 1,6	7,0 ± 0,5*
Животные с субмиссивным типом поведения				
«Социальный» стресс	43,3 ± 3,6***	4,7 ± 0,4***	24,5 ± 2,1**	8,2 ± 0,7**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	28,4 ± 3,5 [#]	2,5 ± 0,3 ^{##}	15,3 ± 1,1 ^{###}	5,8 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	28,6 ± 3,4 [#]	2,8 ± 0,2 ^{##}	15,1 ± 0,8 ^{###}	6,2 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	31,5 ± 2,6 [#]	3,1 ± 0,4 [#]	17,3 ± 1,2 [#]	6,0 ± 0,5 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента)

Моделирование «социального» стресса приводило к статистически значимому повышению содержания продуктов перекисного окисления в гипоталамической области головного мозга крыс как в группе крыс-агрессоров, так и у животных-жертв по сравнению с контрольной группой: исходный уровень МДА увеличился на 55 % ($p < 0,01$) и 63 % ($p < 0,001$), соответственно; скорость спонтанного ПОЛ – в более чем 2 раза ($p < 0,001$); скорость АСК-зависимого ПОЛ – в 1,5 раз ($p < 0,01$) и 1,7 раза

($p < 0,01$), соответственно, а активность каталазы повысилась в среднем на 50 % ($p < 0,01$).

В группе животных с агрессивным типом поведения в условиях введения Селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu отмечалось снижение исходного уровня МДА на 28 % ($p < 0,05$), 20 % ($p > 0,05$) и 16 % ($p > 0,05$), соответственно; скорость спонтанного ПОЛ снижалась в сравнении с группой животных с «социальным» стрессом: на 52 % ($p < 0,01$), 40 % ($p < 0,05$), 36 % ($p < 0,05$) соответственно; скорость АСК-зависимого ПОЛ уменьшилась на 35 % ($p < 0,01$), 31 % ($p < 0,05$), 21 % ($p > 0,05$) соответственно; активность каталазы снизилась по сравнению с группой «социального» стресса на 36 % ($p < 0,05$), 31 % ($p < 0,05$) и 17 % ($p > 0,05$), соответственно.

В группе животных с субмиссивным типом поведения наблюдались идентичные статистически значимые изменения. Исходный уровень МДА снижался относительно группы животных с «социальным» стрессом под влиянием Селанка и Pro-Gly-Pro на 34 % ($p < 0,05$), Pro-Gly-Pro-Leu – на 27 % ($p < 0,05$), соответственно. Скорость спонтанного и аскорбат-зависимого ПОЛ на фоне воздействия Селанка уменьшалась на 47 % ($p < 0,01$) и 38 % ($p < 0,01$) по сравнению со стрессированной группой; под влиянием Pro-Gly-Pro данные показатели снизились в среднем на 40 % ($p < 0,01$), а на фоне введения Pro-Gly-Pro-Leu – в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Введение глипролиновых соединений привело к статистически значимому снижению активности каталазы более чем на 25 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой стрессированных животных.

Таблица 2

Влияние глипролинов на показатели перекисного окисления и активность каталазы в префронтальной зоне головного мозга в условиях «социального стресса»

Экспериментальные группы животных	Уровень ПОЛ			Активность каталазы, %
	Исходный уровень МДА, М ± m, нмоль/г ткани	Скорость спонтанного ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	
Контроль	18,2 ± 1,5	4,5 ± 0,4	14,3 ± 1,3	6,5 ± 0,7
Животные с агрессивным типом поведения				
«Социальный» стресс	32,1 ± 3,2**	7,8 ± 0,8**	24,2 ± 2,1**	10,3 ± 1,1*
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	21,7 ± 2,5 [#]	5,2 ± 0,7 [#]	15,1 ± 1,4 ^{##}	8,2 ± 1,1
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	22,7 ± 3,0 [#]	4,7 ± 0,5 ^{##}	16,4 ± 1,6 [#]	6,9 ± 0,5 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	20,8 ± 2,2 [#]	4,4 ± 0,6 ^{##}	17,0 ± 1,2 [#]	6,5 ± 0,6 [#]
Животные с субмиссивным типом поведения				
«Социальный» стресс	27,3 ± 2,1**	8,7 ± 0,8***	23,1 ± 1,8**	11,2 ± 1,2**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	19,4 ± 1,6 [#]	4,7 ± 0,5 ^{##}	16,4 ± 1,4 [#]	7,2 ± 0,9 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	21,6 ± 1,8	6,8 ± 0,6	15,7 ± 1,7 [#]	6,9 ± 0,8 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	20,5 ± 1,6 [#]	5,4 ± 0,8 [#]	16,8 ± 1,3 [#]	7,7 ± 0,9 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

При исследовании процессов свободнорадикального окисления в префронтальной зоне головного мозга крыс, подверженных воздействию «социального» стресса, было отмечено повышение продуктов перекисного окисления по сравнению с контролем в группах животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения: уровень МДА увеличился в 1,8 раза ($p < 0,01$) и 1,5 раза ($p < 0,01$); скорость спонтанного ПОЛ – в 1,7 ($p < 0,01$) и 1,9 ($p < 0,001$) раза; скорость АСК-зависимого ПОЛ в среднем в 1,7 раза ($p < 0,01$), а активность каталазы – повысилась в 1,6 ($p < 0,05$) и 1,7 раза ($p < 0,01$), соответственно.

В группе животных с агрессивным типом поведения под воздействием Селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu отмечалось изменение всех показателей свободнорадикального окисления по сравнению с группой стрессированных животных: исходный уровень МДА уменьшился на 32 % ($p < 0,05$), 29 % ($p < 0,05$) и 35 % ($p < 0,01$); скорость спонтанного и аскорбат-зависимого ПОЛ снизилась на 33 % ($p < 0,05$), 40 % ($p < 0,01$), 44 % ($p < 0,01$) и 38 % ($p < 0,01$), 32 % ($p < 0,05$); 30 % ($p < 0,05$); активность каталазы снизилась на 20 % ($p > 0,05$), 33 % ($p < 0,05$) и 37 % ($p < 0,05$), соответственно.

Аналогичная тенденция в изменениях показателей процесса свободнорадикального окисления наблюдалась и в группе животных с субмиссивным типом поведения. На фоне введения Селанка отмечено понижение уровня МДА на 29 % ($p < 0,05$), скорости спонтанного и АСК-зависимого ПОЛ на 46 % ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,05$), соответственно, активности каталазы на 35 % ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. Введение Pro-Gly-Pro привело к снижению перечисленных показателей на 21 % ($p > 0,05$), 22 % ($p > 0,05$), 32 % ($p < 0,05$) и 38 % ($p < 0,05$). Схожие статистически значимые изменения отмечены и при введении Pro-Gly-Pro-Leu: уровень МДА снизился в 1,3 раза ($p < 0,05$); скорость спонтанного и АСК-зависимого ПОЛ – в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$), соответственно; активность каталазы – на 31 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты изучения влияния глипролинов на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в структурах головного мозга сопоставимы с результатами изучения антиоксидантной активности нейропептидных препаратов, содержащих аминокислоты пролин, глицин и лейцин. Согласно результатам научных исследований аминокислоты служат «ловушками» супероксидного аниона, в их присутствии отмечается ускорение процессов восстановления молекулярного кислорода [3, 14].

Заключение. Принимая во внимание полученные результаты исследования, можно сделать вывод о том, что под влиянием изучаемых нейропептидов (Селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), относящихся к группе глипролинов, наблюдается выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга, возникших на фоне стрессогенной нагрузки, что свидетельствует о наличии антиоксидантной активности у исследуемых соединений.

Список литературы

1. Андреева, Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью / Л. А. Андреева, М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, И. Ю. Нагаев, И. М. Шаповал, В. Э. Щербенко, Л. И. Руссу, Н. Ф. Мясоедов // *Инфекция и иммунитет*. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171–176. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-171-176.
2. Антипова, Т. А. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых замещённых глипролинов / Т. А. Антипова, К. Н. Колясникова, Ю. С. Волкова, П. И. Антипов, Е. А. Кузнецова, С. В. Николаев // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – № 3. – С. 31–36.
3. Бобынцев, И. И. Влияние пептида АКТГ 4-7-ППП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансаминаз в условиях иммобилизационного стресса / И. И. Бобынцев, А. А. Крюков, О. М. Шепелева, А. В. Иванов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 18–21.
4. Бобынцев, И. И. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе / И. И. Бобынцев, Е. В. Фоменко, А. А. Крюков, А. В. Иванов, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2019. – № 2. – С. 11–15. doi: 10.1007/s10517-017-3817-8.
5. Вьюнова, Т. В. Синтез и исследования простых глипролинов / Т. В. Вьюнова, Л. А. Андреева, К. В. Шевченко, В. П. Шевченко, Н. Ф. Мясоедов // *Нейрохимия*. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 230–237.
6. Гусев, Е. И. Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, Е. В. Костенко, Л. В. Петрова, С. Н. Бобырева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 3–2. – С. 61–68.
7. Касьмова, Е. Б. Свободно-радикальный статус у пациентов с герпесвирусной инфекцией / Е. Б. Касьмова, М. М. Бен, О. А. Башкина // *Аллергология и иммунология*. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 55.
8. Самотруева, М. А. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, О. А. Башкина, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // *Фармация и фармакология*. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 224–230. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230.
9. Bali, A. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 746. – P. 282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
10. Barrera, G. Lipid peroxidation : control of cell proliferation, cell differentiation and cell death / G. Barrera, S. Pizzimenti, M. U. Dianzani // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2008. – Vol. 29, № 1–2. – P. 1–8. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.012.
11. Gaschler, M. M. Lipid peroxidation in cell death / M. M. Gaschler, B. R. Stockwell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 482, № 3. – P. 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Kasian, A. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats / A. Kasian, T. Kolomin, L. Andreeva, E. Bondarenko, N. Myasoedov, P. Slominsky, M. Shadrina // *Behavioural Neurology*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5091027. doi: 10.1155/2017/5091027.

13. Koliq, L. G. Selank, Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats / L. G. Koliq, A. V. Nadorova, T. A. Antipova, S. V. Kruglov, V. S. Kudrin, A. D. Durnev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 167, № 5. – P. 641–644. doi: 10.1007/s10517-019-04588-9.
14. Lebedeva, I. S. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain / I. S. Lebedeva, Y. R. Panikratova, O. Y. Sokolov, D. A. Kupriyanov, A. D. Rumshiskaya, N. V. Kost, N. F. Myasoedov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 165, № 5. – P. 653–656. doi: 10.1007/s10517-018-4234-3.
15. Medvedeva, E. V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia : genome-wide transcriptional analysis / E. V. Medvedeva, V. G. Dmitrieva, O. V. Povarova, S. A. Limborska, V. I. Skvortsova, N. F. Myasoedov, L. V. Dergunova // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15. – P. 228. doi: 10.1186/1471-2164-15-228.
16. Niki, E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers / E. Niki // *Biofactors*. – 2008. – Vol. 34, № 2. – P. 171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
17. Povarov, I. S. Effect of Selank on Spontaneous Synaptic Activity of Rat Hippocampal CA1 Neurons / I. S. Povarov, R. V. Kondratenko, V. I. Derevyagin, N. F. Myasoedov, V. G. Skrebitsky // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 162, № 5. – P. 640–642. doi: 10.1007/s10517-017-3676-3.
18. Ramana, K. V. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016 / K. V. Ramana, S. Srivastava, S. S. Singhal // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
19. Shi, Y. Acidic amino acids : A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior / Y. Shi, L. Liu, Y. Yu, Y. Long, H. Zheng // *Spectrochim Acta A, Mol Biomol Spectrosc*. – 2018. – № 201. – P. 367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024.
20. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples : Analytical and biological challenges / D. Tsikas // *Analytical Biochemistry*. – 2017. – № 524. – P. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

References

1. Andreeva L. A., Mezentseva M. V., Narovlyanskiy A. N., Nagaev I. Yu., Shapoval I. M., Shcherbenko V. E., Russu L. I., Myasoedov N. F. Perspektivy sozdaniya novykh peptidnykh lekarstvennykh preparatov, obladayushchikh protivoinfeksionnoy i immunomoduliruyushchey aktivnost'yu [The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity]. *Infektsiya i immunitet [Infection and immunity]*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 171–176. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-171-176.
2. Antipova T. A., Kolyasnikova K. N., Volkova Yu. S., Antipov P. I., Kuznetsova E. A., Nikolaev S. V. Neyroprotektornye svoystva in vitro novykh zameshchennykh gliprolinov [Neuroprotective properties in vitro of new substituted giprolins]. *Farmakokinetika i farmakodinamika [Pharmacokinetics and pharmacodynamics]*, 2018, vol. 3, pp. 31–36.
3. Bobyntsev I. I., Kryukov A. A., Shepeleva O. M., Ivanov A. V. Vliyanie peptida AKTG 4-7-PGP na perekisnoe okislenie lipidov v pecheni krysa i aktivnost' syvorotochnykh transaminaz v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [The effect of acth-(4-7)-pgp peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2015, vol. 78, no. 8, pp. 18–21.
4. Bobyntsev I. I., Fomenko E. V., Kryukov A. A., Ivanov A. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Vliyanie selanka na funktsional'noe sostoyanie gepatotsitov krysa pri ostrom i khronicheskom emotsional'no-bolevom stresse [Effect of Selank on Functional State of Rat Hepatocytes under Conditions of Restraint Stress]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2019, no. 2, pp. 11–15. doi: 10.1007/s10517-017-3817-8.
5. V'yunova T. V., Andreeva L. A., Shevchenko K. V., Shevchenko V. P., Myasoedov N. F. Sintez i issledovaniya prostykh gliprolinov [Synthesis and research of simple giprolins]. *Neyrokimiya [Neurochemistry]*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 230–237.
6. Gusev E. I., Martynov M. Y., Kostenko E. V., Petrova L. V., Bobyeva S. N. Effektivnost' semaksa pri lechenii bol'nykh na raznykh stadiyakh ishemiicheskogo insulta [The efficacy of semax in the treatment of patients at different stages of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2018, no. 118, no. 3-2, pp. 61–68. doi: 10.17116/jnevro20181183261-68.
7. Kasymova E. B., Ben M. M., Bashkina O. A. Svobodno-radikal'nyy status u patsientov s gerpesvirusnoy infektsiey [Free-radical status in patients with herpesviral infection]. *Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology]*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 55.
8. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Gliproliny kak modulyatory immunoreaktivnosti v usloviyakh «sotsial'nogo» stressa [Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of “social” stress]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and pharmacology]*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 224–230. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230.

9. Bali A., Jaggi A. S. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison. *European Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 746, pp. 282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
10. Barrera G., Pizzimenti S., Dianzani M.U. Lipid peroxidation: control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Molecular Aspects of Medicine*, 2008, vol. 29, no. 1-2, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.012.
11. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 482, no. 3, pp. 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Kasian A., Kolomin T., Andreeva L., Bondarenko E., Myasoedov N., Slominsky P., Shadrina M. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats. *Behavioural Neurology*, 2017, vol. 2017, pp. 5091027. doi: 10.1155/2017/5091027.
13. Kolik L. G., Nadorova A. V., Antipova T. A., Kruglov S. V., Kudrin V. S., Durnev A. D. Selank, Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2019, vol. 167, no. 5, pp. 641–644. doi: 10.1007/s10517-019-04588-9.
14. Lebedeva I. S., Panikratova Y. R., Sokolov O. Y., Kupriyanov D. A., Rumshiskaya A. D., Kost N. V., Myasoedov N. F. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2018, vol. 165, no. 5, pp. 653–656. doi: 10.1007/s10517-018-4234-3.
15. Medvedeva E. V., Dmitrieva V. G., Povarova O. V., Limborska S. A., Skvortsova V. I., Myasoedov N. F., Dergunova L.V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, 2014, vol. 24, pp. 228. doi: 10.1186/1471-2164-15-228.
16. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors*, 2008, vol. 34, no. 2, pp. 171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
17. Povarov I. S., Kondratenko R. V., Derevyagin V. I., Myasoedov N. F., Skrebitsky V. G. Effect of Selank on Spontaneous Synaptic Activity of Rat Hippocampal CA1 Neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017, vol. 162, no. 5, pp. 640–642. doi: 10.1007/s10517-017-3676-3.
18. Ramana K. V., Srivastava S., Singhal S. S. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, vol. 2017, pp. 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
19. Shi Y., Liu L., Yu Y., Long Y., Zheng H. Acidic amino acids: A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, no. 201, pp. 367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024.
20. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 2017, no. 524, pp. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.98:578.825.12-07-053.2-053.8(045)

DOI 10.17021/2020.15.3.86.94

© Т.В. Елизарова, Н.И. Зрячкин, Г.И. Чеботарева,
М.А. Кузнецова, И.П. Фролова, 2020

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА

Елизарова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Центра дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7-917-208-29-82, e-mail: anta-eliz@yandex.ru.

Зрячкин Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Центра дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru.

Чеботарева Галина Ивановна, ассистент кафедры педиатрии Центра дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7-908-558-46-73, e-mail: gicheb@yandex.ru.

Кузнецова Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Центра дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7-987-300-15-12, e-mail: kma1961@yandex.ru.

Фролова Ирина Петровна, врач-педиатр, ООО «Детский Ди центр», Россия, 413100, Саратовская область, г. Энгельс, ул. М. Горького, д. 26, тел.: (8453) 51-22-51.

Высокая распространенность цитомегаловируса среди населения актуализирует проблему диагностики и лечения пациентов с врожденной и ранней постнатальной формами инфекции в современной педиатрии. Представленное описание клинического случая наглядно демонстрирует неспецифичность инфекционного процесса, вызванного цитомегаловирусом, протекающего под «масками» других заболеваний; сложность диагностического поиска; важность тщательного сбора анамнеза для своевременной постановки диагноза и эффективность включения рекомбинантного человеческого альфа-2b интерферона в схему лечения пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Рассмотренное наблюдение позволяет расширить представление об обратимости неспецифических симптомов врожденной цитомегаловирусной инфекции и эффективности рекомбинантных интерферонов в терапии сложных вирусных инфекций.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, физическое развитие, нервно-психическое развитие, резистентность организма, внутриутробное и раннее постнатальное инфицирование.

CLINICAL CASE OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN A CHILD

Elizarova Tat'yana V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-917-208-29-82, e-mail: anta-eliz@yandex.ru.

Zryachkin Nikolay I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru.

Chebotareva Galina I., Assistant, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-908-558-46-73, e-mail: gicheb@yandex.ru.

Kuznetsova Marina A., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-987-300-15-12, e-mail: kma1961@yandex.ru.

Frolova Irina P., pediatrician, "Detsky Di Center" LLC, 26 M. Gor'kogo St., Saratov region, Engel's, 413100, Russia, tel.: (8453) 51-22-51.

The high prevalence of cytomegalovirus among the population actualizes the problem of diagnosis and treatment of patients with congenital and early postnatal forms of infection in modern paediatrics. Description of a rare clinical case. The presented observation demonstrates the non-specificity of the infectious process caused by cytomegalovirus occurring under the “mask” of other diseases; the complexity of the diagnostic search; the importance of a thorough history taking for timely diagnosis and the effectiveness of the inclusion of recombinant human alpha-2b interferon in the treatment of patients with a subclinical variant of congenital cytomegalovirus infection. The presented case allows us to expand the understanding of the reversibility of nonspecific symptoms of clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection and the effectiveness of recombinant interferons in the treatment of complex viral infections.

Key words: *congenital cytomegalovirus infection, physical development, neuropsychic development, body resistance, intrauterine and early postnatal infection.*

Введение. Проблема установления скрытой или легко протекающей цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей является одной из актуальных задач современной педиатрии. Рост заболеваемости ЦМВИ отмечается во всем мире [1], что связано не только с увеличением количества инфицированных, но и с усовершенствованием диагностических методик.

Особую важность приобретает проблема инфицирования цитомегаловирусом (ЦМВ) беременных женщин, поскольку повышается риск поражения вирусом плода с неблагоприятным исходом [14, 22]. На уровень инфицированности женщин этим вирусом влияет много факторов: возраст, количество беременностей, детей, уровень образования и профессиональная занятость, социально-экономические условия жизни, миграционные процессы, географическая и этническая принадлежность [19, 21].

Заболеваемость и тяжесть клинических проявлений ЦМВИ у ребенка зависит не столько от присутствия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в организме женщины в период беременности [10, 22]. Следовательно, антенатальная трансплацентарная и трансцервикальная передача вируса от матери к плоду возможна как при первичном инфицировании (достигает 50 %), так и при реактивации хронической инфекции (достигает 5 %). Однако доля детей, инфицированных ЦМВ на фоне реактивации латентной ЦМВИ у матери, составляет 75 % случаев этой внутриутробной инфекции [6, 23].

В случае антенатального инфицирования плода на фоне первичного инфицирования матери ЦМВ у 5–18 % детей уже к моменту рождения имеются явные клинические признаки данной инфекции [18]. ЦМВИ у таких детей характеризуется тяжелым течением (ранними и поздними фетопатиями, задержкой внутриутробного развития, недоношенностью, гепатоспленомегалией, кистозными изменениями внутренних органов, затяжной неконъюгационной и конъюгационной желтухой, тромбоцитопенической пурпурой, анемией; ДВС-синдромом с кровоизлиянием во внутренние органы, прежде всего, в мозг; пневмонией, микроцефалией, хориоретинитом, увеитом, кардитом, различными вариантами поражения центральной нервной системы, в том числе продуктивным вентрикулоэнцефалитом с прогрессирующей гидроцефалией, а также кортикальными или мозжечковыми пороками развития) и нередко заканчивается летальным исходом [8, 21].

ЦМВИ у ребенка, которая развивается вследствие передачи вируса на фоне реактивации ЦМВИ у матери, обычно протекает бессимптомно и с отсроченной манифестацией к 3-месячному возрасту. Врожденная ЦМВИ, протекающая с отсутствием или легкими неспецифическими симптомами в неонатальном периоде, не исключает возможности развития отсроченных последствий и осложнений со стороны внутренних органов и/или с вовлечением различных отделов центральной нервной системы [17].

Инфицирование ребенка возможно не только в пренатальном периоде. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 30 % случаев заражение происходит в раннем постнатальном периоде через биологические жидкости (слюну, грудное молоко, кровь, мочу и выделения из гениталий) матери, выделяющей вирусы. Сегодня доказано, что в интранатальном и раннем постнатальном периодах передача ЦМВИ осуществляется в 10 раз чаще, чем в пренатальном периоде [18].

Выбор лекарственных препаратов для эффективной терапии большинства инфекций у новорожденных и детей раннего возраста на современном этапе вызывает многочисленные трудности, что связано с необходимостью учитывать как морфофункциональные особенности детей различных возрастов, так и специфику течения инфекционного процесса. При этом необходимо отдавать предпочтение высокоэффективным и безопасным лекарственным средствам.

Система интерферона у детей имеет возрастные особенности, связанные не только с низким уровнем продукции интерферонов, но и с его молекулярным строением. Так называемый «ранний» интерферон характеризуется низкой противовирусной и иммуномодулирующей активностью и направлен на развитие и дифференциацию клеток плода и новорожденного. Созревание

интерфероновой системы длится до 3-летнего возраста [13].

Рекомбинантный альфа 2b-интерферон снижает уровень циркулирующего «раннего» интерферона, усиливает синтез γ -интерферона и улучшает функциональную активности Т-клеточного звена иммунитета, нормализует показатели гуморального иммунитета [4].

Другим фактором, определяющим снижение эффективности интерфероновой системы у детей, является активный процесс перекисного окисления липидов и низкая антиокислительная активность, что приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран [11].

Оптимальное соотношение рекомбинантного альфа 2b-интерферона и высокоактивных антиоксидантов оказывает синергидное действие на противовирусный эффект, усиливая его в 14 раз. Виферон («ФЕРОН», Россия) представляет собой комплексный препарат рекомбинантного альфа 2b-интерферона в сочетании с антиоксидантным комплексом (α -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты). Такая комбинация позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию рекомбинантного альфа 2b-интерферона и избежать нежелательных явлений интерферонотерапии [20].

Цель: наглядно продемонстрировать на клиническом примере трудности диагностического поиска и особенности лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Приведены подробные анамнестические данные пациентки, которая длительно наблюдалась в амбулаторно-поликлинических условиях, динамические показатели физического и нервно-психического развития ребенка, результаты общеклинических лабораторных исследований. Диагноз «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» был выставлен на основании результатов серологического обследования. Подробно описана схема терапии основного заболевания и ее результаты.

Клиническое наблюдение. Под наблюдением участкового педиатра находилась девочка Б. (2010 года рождения), рожденная естественным путем от 6 беременности 4 срочных родов (2 медицинских аборта в анамнезе), протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии легкой степени тяжести и гестационного пиелонефрита. Девочка родилась доношенной с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода II степени по гипопластическому варианту (масса тела – 2600 г, рост – 48 см, массо-ростовой коэффициент – 54,2), с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов.

На 4 сутки жизни девочку перевели на второй этап выхаживания в ГУЗ «Энгельская детская клиническая больница» с диагнозом P23.9 «Врожденная пневмония неуточненная». Дыхательная недостаточность (ДН) I степени. P05.9 «Замедленный рост плода неуточненный». На 22 день жизни в удовлетворительном состоянии ребенок выписан из стационара под наблюдение участкового педиатра.

На амбулаторном этапе девочку наблюдали в диспансерной группе часто болеющих детей. В связи с отсутствием «светлых промежутков» между острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) профилактические прививки не проводили. Дополнительно пациентка находилась под наблюдением невролога по причине фебрильных судорог, сопровождавших эпизоды ОРЗ с самого рождения, и задержки нервно-психического развития более чем на 2 эпикризных срока.

В связи с переменой места жительства мать впервые привела дочь на прием к участковому врачу ГУЗ «Энгельская городская детская поликлиника № 1» Саратовской области (ЭГДП № 1) для профилактического осмотра в возрасте 3 лет 5 месяцев.

При первичном осмотре в ЭГДП № 1 внимание участкового педиатра привлек непропорциональный размер головы девочки (окружность – 49 см, что соответствует возрастным показателям) относительно ее роста, излишнее выпячивание и резкое увеличение объема живота. Вес ребенка составлял 11,5 кг, рост – 82 см, что соответствовало 50 центиллю для ребенка в возрасте 1 года и 6 месяцев. Девочка не разговаривала, на вопросы не отвечала, была малоподвижной и малоэмоциональной, игрушками не интересовалась, на осмотр реагировала спокойно.

По результатам обследования врачей-специалистов различного профиля у девочки выявлено:

1) поражение:

- лимфоидной системы (аденоидит и хронический тонзиллит, лимфаденопатия);
- полости рта (кариес зубов III степени);
- эндокринной системы (диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения функции);
- сердечно-сосудистой системы (нарушение сердечного ритма – брадиаритмия (ЧСС 60–64 в минуту));

- желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчевыводящих путей, дисхолия);
- мочеполовой системы (метаболическая нефропатия (оксалатурия и фосфатурия), ночное недержание мочи, синехии половых губ);

2) хирургическая и ортопедическая патология (пупочная и паховая грыжи, нарушение осанки и дисплазия тазобедренных суставов);

3) логопедическая патология (задержка речевого развития).

Каждый специалист назначил ребенку схемы медикаментозного и физиотерапевтического лечения, соответствующие его профилю.

В возрасте 3 лет и 6 месяцев девочку с жалобами на повышение температуры тела и рвоту бригада скорой помощи доставила в детское инфекционное отделение ГАУЗ «Энгельсская городская больница № 2». На основании клинико-лабораторного обследования ребенку был выставлен диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция. Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести, ДН 0 степени» (это был уже четвертый рентгенологически подтвержденный эпизод пневмонии с момента рождения). Проведено 2 курса антибактериальных препаратов (цефтазидим (Цефтазидим-АКОС, «Синтез», Россия), азитромицин (Азитромицин, «Озон», Россия)), в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана для долечивания домой под наблюдение участкового педиатра.

В амбулаторных условиях было проведено дообследование ребенка на глистные инвазии, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, гепатиты, целиакию, иммунологическую недостаточность и мукополисахаридоз. Ни одно из перечисленных заболеваний и состояний не подтвердилось.

Впервые в возрасте 3 лет и 6 месяцев ребенка было осуществлено исследование крови на серологические маркеры ЦМВИ и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ): антитела к ЦМВ (IgM) – 1,02 Ед/мл, антитела к ЦМВ (IgG) – 8,25 Ед/мл (референтный интервал: < 0,89 – отрицательный, 0,9–1,1 – сомнительный, > 1,1 – положительный); антитела к ВЭБ (IgM к капсидному антигену) – 1,223 Ед/мл, антитела антигену ВЭБ (IgG к капсидному антигену) – 12,5 Ед/мл (референтный интервал: < 20 – отрицательный, 20–40 – сомнительный, > 40 – положительный), а также молекулярная диагностика ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции: мазок из ротоглотки на ДНК ЦМВ (качественное исследование) – положительный, мазок из ротоглотки на ДНК ВЭБ (качественное исследование) – отрицательный. Полученные результаты были интерпретированы в пользу латентной формы ЦМВИ. ВЭБ отсутствовал. Рекомендовано наблюдение за показателями в динамике и проведение профилактических мероприятий.

За период с 3,5 лет до 4,5 лет ребенок перенес 11 эпизодов ОРЗ, дважды осложнившихся гайморитом и 3 эпизодами фолликулярной ангины. Заболевания протекали на фоне выраженного интоксикационного синдрома, длительной лихорадки, плохо контролируемой жаропонижающими препаратами, ацетонемических кризов, неоднократных фебрильных судорог. Эффект от антибактериальных препаратов отсутствовал, требовалась двух- или трехкратная смена схем антибактериальной терапии. Лечение проводили в стационарах города Саратова.

При профилактическом осмотре в возрасте 4,5 лет вес пациентки составил 12 кг, рост – 83 см, что соответствовало 50 центиллю для ребенка в возрасте 1 года и 9 месяцев. Таким образом, динамика показателей физического развития пациента за год соответствовали только 3-месячному интервалу.

В связи с тем, что девочка почти не разговаривала, была апатична, со скудным эмоциональным фоном, избегала контакта «глаза в глаза» и фиксировала взгляд на орнаменте на полу, было проведено обследование на расстройства аутистического спектра. Диагноз аутизма не был подтвержден.

При повторном динамическом обследовании ребенка на серологические маркеры ЦМВИ в крови выявили нарастание титров антител IgM и IgG (в возрасте 4,5 года – антитела к ЦМВ (IgM) – 2,15 Ед/мл, антитела к ЦМВ (IgG) – 13,2 Ед/мл; в возрасте 4,6 лет – антитела к ЦМВ (IgM) – 1,56 Ед/мл, антитела к ЦМВ (IgG) – 22,2 Ед/мл).

По причине резкого увеличения титра антител к ЦМВ, расцененного как реактивация вирусного процесса, девочка была направлена на консультацию в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедру многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины, где ей был установлен диагноз: P35.1 «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», D84.8 «Другие уточненные иммунодефицитные нарушения». В стационаре было проведено трехкратное внутривенное введение меглюминаакридоацетата (Циклоферон, «ПОЛИСАН», Россия) и назначено лечение рекомбинантным человеческим альфа-2b интерфероном (Виферон суппозитории ректальные, «ФЕРОН», Россия) по схеме:

- 3 000 000 МЕ 2 раза в день, длительность – 20 дней;
- 1 500 000 МЕ 2 раза в день, длительность – 10 дней;
- 1 000 000 МЕ 2 раза в день, длительность – 10 дней;
- 500 000 МЕ 2 раза в день, длительность – 10 дней;

- 500 000 МЕ 1 раз в день, 3 раза в неделю, длительность – 4 недели.

За время лечения на протяжении 2 месяцев девочка не болела, наметилась положительная динамика в показателях физического развития: отмечена первая прибавка массы тела на 2 кг, рост увеличился на 3 см. В возрасте 4 лет и 10 месяцев вес достиг 14 кг, рост – 86 см, что соответствовало показателям ребенка в возрасте 2 года и 3 месяца. После проведенного лечения изменился эмоциональный фон девочки, она стала более активной, заметно улучшилась речь: при общении с взрослыми ребенок начал использовать 2–3-словные предложения, появился интерес к предлагаемым игрушкам, возник контакт с другими детьми.

ОРЗ с 4 лет и 11 месяцев протекали в более легкой форме, без выраженной интоксикации, ацетонемических кризов. Повышение температуры тела адекватно корригировалось антипиретическими препаратами, приступы фебрильных судорог более не повторялись, выздоровление наступало в течение 7–8 суток от начала заболевания.

Девочка начала посещать общественные места, активно общаться с другими детьми и заниматься в секции художественной гимнастики.

В 6 лет у девочки произошел срыв адаптации. В тяжелом состоянии с ОРЗ бригада скорой помощи доставила пациентку в Клиническую больницу имени С.П. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, где на протяжении 4 дней она находилась в детском отделении реанимации и интенсивной терапии. Пациентка получила респираторную поддержку увлажненным кислородом, инфузионную терапию и 2 курса антибактериальной терапии, которая осложнилась острой аллергической реакцией (ангионевротическим отеком). После стабилизации состояния, на 5 сутки пребывания в стационаре к лечению был добавлен интерферон альфа-2а (Реаферон-ЕС-Липинт, «Вектор-Медика», Россия). На 7 сутки госпитализации мать с ребенком самовольно покинули стационар.

По согласованию со специалистами кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» повторно был проведен курс рекомбинантным человеческим альфа-2b интерфероном (Виферон суппозитории ректальные, «ФЕРОН», Россия) по приведенной ранее схеме.

После окончания терапии пациентка начала стремительно догонять сверстников по показателям физического и нервно-психического развития. Перед поступлением в школу в возрасте 7 лет она прошла процедуру обязательного медицинского обследования, по результатам которого врачи-специалисты вынесли заключение о том, что девочка здорова и готова к обучению в общеобразовательной школе. Показатели физического развития: вес – 19 кг 700 г, рост – 118 см, что соответствует здоровым показателям 6,5-летнего ребенка. Результаты исследования крови на серологическое маркеры ЦМВИ и ВЭБ: антитела к ЦМВ (IgM) – 0,06 Ед/мл, антитела к ЦМВ (IgG) – 0,84 Ед/мл, антитела к ВЭБ (IgM к капсидному антигену) – не определялись, антитела к ВЭБ (IgG капсидному антигену) – 0,02 Ед/мл. Результаты молекулярной диагностики ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции: мазок из ротоглотки на ДНК ЦМВ (качественное исследование) – отрицательный, мазок из ротоглотки на ДНК ВЭБ (качественное исследование) – отрицательный.

В мае 2018 г. девочка в возрасте 8 лет и 4 месяцев окончила с отличием первый класс общеобразовательной школы, продолжала заниматься в секции художественной гимнастики и успешно выступала на соревнованиях регионального уровня. Показатели физического развития ребенка были средними гармоничными и соответствовали возрасту (вес – 26 кг, рост – 128 см).

Результаты исследования и их обсуждение. По совокупной оценке показателей здоровья обследованной девочки можно выделить три основные проблемы: значительное отставание показателей физического развития, нарушения в становлении нервно-психического развития и социальной адаптации, резкое снижение резистентности организма. Трудность диагностического поиска заключается в том, что обратившие на себя внимание отклонения в состоянии здоровья пациентки характерны для детей как с нетяжелыми формами врожденной ЦМВИ [9, 12], так и с синдромом задержки внутриутробного роста плода [5], который также был установлен наблюдаемому ребенку.

В исследовании, проведенном О.В. Халецкой с соавторами (2018 г.), по оценке состояния здоровья детей первого года жизни при субклиническом варианте внутриутробного или раннего постнатального инфицирования ЦМВ наглядно доказана связь инфекционного процесса с прогрессирующим отставанием параметров физического развития, с задержкой становления нервно-психических навыков на 2–3 эпикризных срока и значительным снижением реактивности организма [19]. В работе Л.Б. Сабирова с соавторами показано, что перечисленные ранее проявления ЦМВИ наблюдаются у детей с момента рождения и сохраняются до достижения ими 2-летнего возраста [16]. Подобные

признаки присутствовали и в рассмотренном клиническом примере.

По данным психологического обследования 491 ребенка раннего, дошкольного, младшего школьного и подросткового возраста, родившихся с задержкой внутриутробного роста и развития плода, С.Н. Занько с соавторами было наглядно показано, что для таких детей характерно на фоне общей задержки нервно-психического развития избирательное отставание сроков проявления таких параметров, как двигательная активность и появление активной речи, что, в свою очередь, привело к нарушению социально-психологической адаптации детей и процессов успешной социализации [7].

В уже упомянутом исследовании О.В. Халецкой и соавторов [19] были выделены и ранжированы неспецифические клинические синдромы, характерные для детей с лабораторно подтвержденной ЦМВИ. Первое место по частоте встречаемости заняли изменения со стороны центральной нервной системы, второе место – малые аномалии развития сердца, третье место – желтухи, связанные с замедлением процессов конъюгации.

У детей с ЗВУР, как и у маленьких пациентов, инфицированных ЦМВ, отмечаются неспецифические клинические синдромы со стороны нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, тяжелое течение и выраженность физиологической желтухи, значительное снижение реактивности организма, обусловленные морфофункциональной незрелостью органов и систем [16].

Таким образом, установленный пациентке диагноз P05.9 «Замедленный рост плода неуточненный» длительное время, вероятно, рассматривался врачами как основная причина диагностируемых клинических проявлений.

Геморрагический синдром, наблюдаемый в течение первых суток, соответствовал клиническим проявлениям ЗВУР. Однако при синдроме задержки внутриутробного роста и развития плода нарушение системы гемостаза обусловлено недостатком витамина К и нарушением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания вследствие морфофункциональной незрелости печени [2, 7]. В то время как при врожденной ЦМВИ геморрагический синдром, который развивается уже при рождении или в течение первых суток после рождения, связан с тромбоцитопенией [3, 15]. Несмотря на отсутствие сведений об уровне тромбоцитов и других показателей системы свертывания крови у представленной пациентки на момент рождения, эффективность гемотрансфузии, проведенной на вторые сутки жизни, в большей степени свидетельствует в пользу гемостатических нарушений, вызванных ЦМВ.

Следовательно, у наблюдаемой девочки протекал неспецифический инфекционный процесс, вызванный ЦМВ, вследствие, вероятно, интранатального или раннего постнатального заражения, протекавшего под «масками» других заболеваний и состояний, что значительно затруднило диагностику и отсрочило проведение адекватной терапии.

Рассмотренный выше клинический пример наглядно демонстрирует высокую эффективность комплексного препарата рекомбинантного альфа 2b-интерферона в сочетании с α -токоферолом ацетатом и аскорбиновой кислотой в лечении детей с ЦМВИ, особенно в периоде созревания системы интерферонов.

Заключение. Представленный клинический случай позволяет расширить представления о симптомах врожденной цитомегаловирусной инфекции и обратимости неспецифических клинических проявлений при назначении адекватной этиотропной терапии; раскрывает трудности клинической диагностики бессимптомных и малосимптомных вариантов течения инфекционного процесса; демонстрирует эффективность включения рекомбинантного человеческого альфа-2b интерферона (Виферон суппозитории ректальные, «ФЕРОН», Россия) в схему лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Список литературы

1. Аглямова, Т. А. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе / Т. А. Аглямова, И. М. Хаертынова, Р. Т. Нугманов, О. Ю. Князева // Практическая медицина. – 2017. – № 4 (105). – С. 56–62.
2. Ашурова, Н. Г. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода (обзорная статья) / Н. Г. Ашурова, М. И. Исмаева // Наука. Мысль. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
3. Балдина, Н. Ю. Геморрагическая болезнь новорожденных – нозология с проблемами в диагностике и лечении / Н. Ю. Балдина, И. И. Спичак // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2014. – № 1–2. – С. 83–90.
4. Васильев, А. Н. Антивирусная активность рекомбинантного интерферона альфа-2b в комбинации с некоторыми антиоксидантами / А. Н. Васильев, П. Г. Дерябин, Г. А. Галегов // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 11. – С. 56–59.

5. Веропотвелян, Н. П. Задержка внутриутробного роста плода, психическое и физическое развитие детей / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян, С. А. Журавлева, А. И. Гламазда // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3 (109). – С. 141–148.
6. Джумагазиев, А. А. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста / А. А. Джумагазиев, Э. И. Джальмухамедова, Д. В. Райский // *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 8–23.
7. Занько, С. Н. Социально-психологическая адаптация детей с задержкой внутриутробного роста и развития плода как условие успешной социализации личности / С. Н. Занько, С. Л. Богомаз, Т. Н. Ковалевская // *Право. Экономика. Психология*. – 2015. – № 1. – С. 62–67.
8. Извекова, И. Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения / И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова // *Лечащий врач*. – 2018. – № 4. – С. 90–95.
9. Карпова, А. Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / А. Л. Карпова, М. В. Нароган, Н. Ю. Карпов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 10–18.
10. Кочкина, С. С. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // *Доктор.Ру*. – 2016. – № 6 (123). – С. 62–67.
11. Кушнарера, М. В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М. В. Кушнарера, Т. В. Виноградова, Е. С. Кешишян, В. В. Парфенов, В. Д. Кольцов, Г. С. Брагина, О. В. Паршина, Т. С. Гусева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – № 3. – С. 12–21.
12. Куюмчян, С. Х. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания (клинический случай) / С. Х. Куюмчян, В. В. Васильев, М. В. Иванова, С. В. Сидоренко, Е. А. Мурина, А. С. Кветная, Ю. П. Васильева, Г. М. Ушакова, Г. А. Жанарстанова // *Российский семейный врач*. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 36–39.
13. Малиновская, В. В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде / В. В. Малиновская // *Интерферон-2011 : сборник научных статей / под ред. Ф. И. Ершова, А. Н. Наровлянского*. – М., 2012. – С. 35–52.
14. Никонов, А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, Н. С. Науменко, А. В. Белова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 14–20.
15. Орехов, К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // *Детские инфекции*. – 2004. – № 1. – С. 49–55.
16. Сабирова, Л. Б. Клинические особенности у детей, перенесших внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию, в городе Алматы / Л. Б. Сабирова, А. Акжолкызы, А. К. Сабденбекова, А. С. Журумбаева, А. М. Демесинова, И. Х. Кошанова // *Молодой ученый*. – 2015. – № 10 (90). – С. 454–458.
17. Сейсебаева, Р. Ж. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции / Р. Ж. Сейсебаева, А. Е. Алмаганбетова, Ф. Н. Касымбекова, Е. С. Атайбекова, Г. М. Абдрахманова // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2018. – № 1. – С. 42–43.
18. Ткаченко, А. К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А. К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – № 1. – С. 103–109.
19. Халецкая, О. В. Состояние здоровья детей первого года жизни в зависимости от срока инфицирования цитомегаловирусом / О. В. Халецкая, М. А. Сулова, А. С. Погодина, Е. Е. Яцышина // *Медицинский альманах*. – 2018. – № 3 (54). – С. 87–89.
20. Ших, Е. В. Рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота): эффективность с точки зрения взаимодействия компонентов / Е. В. Ших, М. Н. Дорофеева // *Педиатрия*. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 149–155.
21. Юлиш, Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса / Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 4 (64). – С. 11–18.
22. Emery, V. C. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate / V. C. Emery, T. Lazzarotto // *F1000Research*. – 2017. – № 6. – P. 138.
23. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. – Режим доступа: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20181462, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 05.07.2019.

References

1. Aglyamova T. A., Khaertynova I. M., Nugmanov R. T., Knyazeva O. Yu. Populyatsionnye aspekty epidemiologii gerpesvirusnykh infektsiy v krupnom promyshlennom gorode [Population aspects of the epidemiology of herpesvirus infections in a large industrial city]. *Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine]*, 2017, no. 4 (105), pp. 56–62.
2. Ashurova N. G., Ismatova M. I. Sovremennyy vzglyad na problemu zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda (obzornaya stat'ya) [Modern view on problem of intrauterine growth retardation of fetus (Review article)]. *Nauka. Mysl' [World Ecology Journal]*, 2015, no. 3, pp. 13–18.

3. Baldina N. Yu., Spichak I. I. Gemorragicheskaya bolezn' novorozhdennykh – nozologiya s problemami v diagnostike i lechenii [Hemorrhagic disease of the newborn – nosology with problems in diagnosis and treatment]. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala* [Pediatric Bulletin of the Southern Urals], 2014, no. 1–2, pp. 83–90.
4. Vasil'ev A. N., Deryabin P. G., Galegov G. A. Antivirusnaya aktivnost' rekombinantnogo interferona al'fa-2b v kombinatsii s nekotorymi antioksidantami [Antiviral Activity of Recombinant Interferon- α -2b in Combination with Certain Antioxidant]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy], 2011, no. 11, pp. 56–59.
5. Veropotvelyan N. P., Veropotvelyan P. N., Zhuravleva S. A., Glamazda A. I. Zaderzhka vnutriutrobnogo rosta ploda, psikhicheskoe i fizicheskoe razvitiye detey [Intrauterine growth retardation, mental and physical development of children]. *Zdorov'e zhenshchiny* [Health of Woman], 2016, no. 3 (109), pp. 141–148.
6. Dzhumagazyev A. A., Dzhal'mukhamedova E. I., Rayskiy D. V. Tsitomegalovirusnaya infektsiya: Vliyaniye na zdorov'ye detey rannego vozrasta [Cytomegalovirus infection: its influence on young children]. *Astrakhan'skiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 8–23.
7. Zan'ko S. N., Bogomaz S. L., Kovalevskaya T. N. Sotsial'no-psikhologicheskaya adaptatsiya detey s zaderzhkoy vnutriutrobnogo rosta i razvitiya ploda kak usloviye uspeshnoy sotsializatsii lichnosti [Social and psychological adaptation of children with IUGR as a condition of successful socialization]. *Pravo. Ekonomika. Psikhologiya* [Law. Economics. Psychology], 2015, no. 1 (1), pp. 62–67.
8. Izvekova I. Ya., Mikhaylenko M. A., Krasnova E. I. Tsitomegalovirusnaya infektsiya v praktike vracha: sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya [Cytomegalovirus infection in therapeutic practice: modern algorithm of diagnostics and treatment]. *Lechashchiy vrach* [Attending Doctor], 2018, no. 4, pp. 90–95.
9. Karpova A. L., Narogan M. V., Karpov N. Yu. Vrozhden'naya tsitomegalovirusnaya infektsiya: diagnostika, lecheniye i profilaktika [Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 1, pp. 10–18. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18
10. Kochkina S. S., Sitnikova E. P. Osobennosti tsitomegalovirusnoy infektsii: obzor literatury [Specific features of cytomegalovirus infection: literature review]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru], 2016, no. 6 (123), pp. 62–67.
11. Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishyan E. S., Parfenov V. V., Koltsov V. D., Bragina G. S., Parshina O. V., Guseva T. S. Osobennosti immunnogo statusa i sistemy interferona u detey rannego vozrasta [Specific features of the immune status and interferon system of infants]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics], 2016, no. 3, pp. 12–21. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
12. Kuyumch'yan S. Kh., Vasil'yev V. V., Ivanova M. V., Sidorenko S. V., Murina E. A., Kvetnaya A. S., Vasil'yeva Yu. P., Ushakova G. M., Zhanarstanova G. A. Reaktivatsiya latentnoy tsitomegalovirusnoy infektsii kak prichina vrozhdennoy zabolevaniya (klinicheskii sluchay) [Reactivation of latent cytomegalovirus infection as a cause of congenital diseases (clinical case)]. *Rossiyskiy semeynyy vrach* [Russian Family Doctor], 2013, vol. 17, no. 1, pp. 36–39. doi:10.17816/RFD2013136-39.
13. Malinovskaya V. V. Ontogenez sistemy` interferona i problemy` terapii v neonatal`nom periode [Ontogenesis of the interferon system and problems of therapy in the neonatal period]. *Interferon – 2011. Sbornik nauchnykh statey* [Interferon – 2011. Collection of scientific articles]. Ed. F. I. Ershov, A. N. Narovlyanskiy, Moscow, 2012, pp. 35–52.
14. Nikonov A. P., Astsaturova O. R., Naumenko N. S., Belova A. V. Tsitomegalovirusnaya infektsiya i beremennost' [Cytomegalovirus infection and pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2016, vol. 16, no. 6, pp. 14–20. doi:10.17116/rosakush201616614-20.
15. Orekhov K. V., Golubeva M. V., Barycheva L. Yu. Vrozhden'naya tsitomegalovirusnaya infektsiya [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskiye infektsii* [Children's Infections], 2004, no. 1, pp. 49–55.
16. Sabirova L. B., Akzholkyzy A., Sabdenbekova A. K., Zhurumbayeva A. S., Demesinova A. M., Koshanova I. Kh. Klinicheskiye osobennosti u detey, pereneshikh vnutriutrobnuyu tsitomegalovirusnuyu infektsiyu, v gorode Almaty [Clinical features in children after intrauterine cytomegalovirus infection in Almaty]. *Molodoy uchenyy* [Young scientist], 2015, no. 10 (90), pp. 454–458.
17. Seysebayeva R. Zh., Almaganbetova A. E., Kasymbekova F. N., Ataybekova E. S., Abdrakhmanova G. M. Epidemiologiya vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii [Epidemiology of the congenital cytomegalovirus infection]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of KazNMU], 2018, no. 1, pp. 42–43.
18. Tkachenko A. K., Romanova O. N., Marochkina E. M. K ponyatiyu “vnutriutrobnoye infitsirovaniye i vnutriutrobnaya infektsiya” [To the concepts of “intrauterine infection and fetal infection”]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2017, no. 1, pp. 103–109.
19. Khaletskaya O. V., Suslova M. A., Pogodina A. S., Yatsyshina E. E. Sostoyaniye zdorov'ya detey pervogo goda zhizni v zavisimosti ot sroka infitsirovaniya tsitomegalovirusom [Health status of children during the first year of life, depending on the cytomegalovirus infection period]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac], 2018, no. 3 (54), pp. 87–89.
20. Shikh E. V., Dorofeeva M. N. Rekombinantnyy interferon al'fa-2b s antioksidantami (al'fa tokoferola atsetat i as-korbinovaya kislota): effektivnost' s tochki zreniya vzaimodeystviya komponentov [Recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (alpha tocopherol acetate and ascorbic acid): efficacy in terms of components interaction]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2015, vol. 94, no. 5, pp. 149–155.

21. Yulish Ye. I. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey: podkhody k lecheniyu pri razlichnom techenii infektsionnogo protsessa [Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection]. Zdorov'e rebenka [Child's Health], 2015, no. 4 (64), pp. 11–18.
22. Emery V. C, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. F1000Res. 2017, no. 6, p. 138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1.
23. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20181462 (accessed 05 July 2019).

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен в 1 экземпляре, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводительные сведения:**

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

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

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

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, других видов статей и писем в редакцию – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных статей и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст авторского текстового оригинала статьи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языках (на кириллице), затем – иностранные (на латинице). Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окно переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
- наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
- выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department*. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie 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 трудов Astrakhansko gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. *Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra* [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicines]. Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

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

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

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

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

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

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

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

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

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

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

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

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

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medication use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

29. A single illustration should not be numbered.

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

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

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

Use the following style and punctuation for references.

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

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

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

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

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

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

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

Example:

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

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

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

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

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

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

if the source is in the Latin characters

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

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

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

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

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.
2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

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

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

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

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2020

ТОМ 15

№ 3

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

Главный редактор – О.В. Рубальский
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 01.10.2020

Уч. печ. л. – 6,2

Заказ № 4902

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

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121