

ISSN 2658-6649

# Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

[www.discover-journal.ru](http://www.discover-journal.ru)



Volume 12, Number 2  
2020

ISSN 2658-6649 (print)  
ISSN 2658-6657 (online)

---

---

**Siberian Journal of  
Life Sciences  
and Agriculture**

---

---

**Том 12, №2, 2020**

[www.discover-journal.ru](http://www.discover-journal.ru)

Импакт-фактор  
РИНЦ 2018 = 0,322

Журнал основан  
в 2008 г.

Главный редактор – С.В. Дентовская  
Зам. глав. редактора – Л.Н. Медведев, З.П. Оказова, О.Л. Москаленко  
Шеф-редактор – Я.А. Максимов  
Выпускающие редакторы – Д.В. Доценко, Н.А. Максимова  
Корректор – С.Д. Зливко  
Компьютерная верстка, дизайн – Р.В. Орлов  
Технический редактор – Ю.В. Бяков

---

---

**Siberian Journal of  
Life Sciences  
and Agriculture**

---

---

**Volume 12, №2, 2020**

[www.discover-journal.ru](http://www.discover-journal.ru)

RSCI IF (2018) =  
0,322

Founded  
2008

Editor-in-Chief – S.V. Dentovskaya  
Deputy Editors – L.N. Medvedev, Z.P. Okazova, O.L. Moskalenko  
Chief Editor – Ya.A. Maksimov  
Managing Editors – D.V. Dotsenko, N.A. Maksimova  
Language Editor – S.D. Zlivko  
Design and Layout – R.V. Orlov  
Support Contact – Yu.V. Byakov

Красноярск, 2020  
Научно-Инновационный Центр  
----  
Krasnoyarsk, 2020  
Science and Innovation Center Publishing House

12+

ISSN 2658-6649 (print)  
ISSN 2658-6657 (online)

*Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)*

**ПИ № ФС 77 - 71726 от 30.11.2017 г.**

**Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.** Красноярск: Научно-инновационный центр, 2020. Том 12, № 2. 114 с.

*Периодичность – 4 выпуска в год.*

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН: <http://catalog.viniti.ru/>, а также в международную реферативную базу данных и систему цитирования Chemical Abstracts.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны, в Научной Электронной Библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Правила для авторов доступны на сайте журнала: <http://discover-journal.ru/guidelines.html>

Адрес редакции, издателя и для корреспонденции:  
660127, г. Красноярск, ул. 9 Мая, 5 к. 192  
E-mail: [editor@discover-journal.ru](mailto:editor@discover-journal.ru)  
<http://discover-journal.ru/>

Подписной индекс в каталоге Почты России "Подписные издания" - ПИ900.  
Подписной индекс в каталоге периодических и сетевых изданий «Сиб-Пресса» – 94089.

Учредитель и издатель: Издательство ООО «Научно-инновационный центр»

Свободная цена

© Научно-инновационный центр, 2020

### Члены редакционной коллегии

*Анисимов Андрей Павлович*, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, пос. Оболensk, Серпуховский р-н, Московская обл., Российская Федерация)

*Балакирев Николай Александрович*, доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН, профессор, проректор по науке и инновациям, зав. кафедрой мелкого животноводства (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Российская Федерация)

*Батырбекова Светлана Есимбековна*, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан)

*Буко Вячеслав Ульянович*, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом биохимической фармакологии (Институт биохимии биологически активных соединений АН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь)

*Глотов Александр Гаврилович*, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнологии, главный научный сотрудник (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, пос. Краснообск, Российская Федерация)

*Игнатова Ирина Акимовна*, доктор медицинских наук, профессор ЛОР кафедры КГМУ им В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник лаборатории "Клинической патофизиологии" ФИЦ КНЦ СО РАН; руководитель лаборатории "Инновационных методов обследования и коррекции сенсорных систем человека" КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», Красноярск, Российская Федерация)

*Казакова Алия Сабировна*, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой агробиотехнологии (Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, Зерноград, Российская Федерация)

*Козлов Василий Владимирович*, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Федеральное государственное ав-

тономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация)

*Лесовская Марина Игоревна*, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры экономики и агробизнеса (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет»), Красноярск, Российская Федерация)

*Лисняк Анатолий Анатольевич*, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лесного почвоведения УкрНИИЛХА; доцент кафедры экологии и неэкологии ХНУ (Украинский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации им. Г.Н. Высоцкого (УкрНИИЛХА); Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (ХНУ), Харьков, Украина)

*Манчук Валерий Тимофеевич*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

*Мойсеёнок Андрей Георгиевич*, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий Отделом витаминологии и нутрицевтики ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси" (Гродно), главный научный сотрудник Отдела питания НПЦ НАН Беларуси по продовольствию (Минск) (Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь)

*Музурова Людмила Владимировна*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека (Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация)

*Науанова Айнаш Пахуашовна*, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник (Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Республика Казахстан)

*Никитюк Дмитрий Борисович*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация)

*Пуликов Анатолий Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения РФ, главный научный сотрудник группы функциональной морфологии клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрос-

лых и детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

*Полунина Наталья Валентиновна*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация)

*Рапопорт Жан Жозефович*, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный изобретатель СССР, почетный профессор НИИ МПС; консультант (Больничная касса "Леумит", Хайфа, Израиль)

*Рахимов Александр Имануилович*, доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре «Органическая химия» (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

*Рахимова Надежда Александровна*, доктор химических наук, профессор (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

*Родин Игорь Алексеевич*, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», Краснодар, Российская Федерация)

*Рожко Татьяна Владимировна*, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

*Сетков Николай Александрович*, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация)

*Смелик Виктор Александрович*, доктор технических наук, профессор, директор научно-исследовательского института управления технологическими системами в АПК, заведующий кафедрой «Технические системы в агробизнесе» (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет", Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*Смирнова Ольга Валентиновна*, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ; профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ХГУ (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, Красноярск, Российская Федерация)

*Суханова Светлана Фаилевна*, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор по научной работе (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганская государственная сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева», Курганская обл., Кетовский р-н, с. Лесниково, Российская Федерация)

*Терещенко Сергей Юрьевич*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

*Тирранен Ляля Степановна*, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

*Тыщенко Елизавета Алексеевна*, доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Товароведения и управление качеством» (Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, Кемерово, Российская Федерация)

*Шелепов Виктор Григорьевич*, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией «Разработка продуктов для функционального питания человека и животных (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, Новосибирский район, р.п. Краснообск, Российская Федерация)

*Шнайдер Наталья Алексеевна*, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация)

## Editorial Board Members

*Andrey Anisimov*, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science (Federal Service for Supervision in the Sphere of Customers Rights and Human Well-Being Federal State Institution of Science State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation)

*Nikolai Balakirev*, Doctor of Agricultural Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pro-Rector for Science and Innovation, Head of the Department of Small Animal Husbandry (Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation)

*Svetlana Batyrbekova*, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher (Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan)

*Vyacheslav Buko*, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biochemical Pharmacology (Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus)

*Alexander Glotov*, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology, Chief Scientific Officer (Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

*Irina Ignatova*, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Endocrinology; Leading Researcher of the Laboratory "Clinical Pathophysiology"; Head of the Scientific-Practical Laboratory "Innovative Methods of Examination and Correction of the Sensory Systems of Man" (Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky; Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Aliya Kazakova*, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Agrobiotechnology (Azov-Black Sea State Agroengineering Academy, Zernograd, Russian Federation)

*Vasily Kozlov*, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Assistant Professor of Public Health and Health Care (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation)

*Marina Lesovskaya*, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department 'Economics and Agribusiness' (Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Anatoly Lisnyak*, Candidate of Agricultural Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Forest Soil Science; Associate Professor of the Department of Ecology and Neocology (Ukrainian Research Institute of



Forestry and Agroforestry named after G.M. Vysotsky, Kharkiv National University of V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine)

*Valery Manchuk*, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Director of the Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Andrei Moiseenok*, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceutical Technologies of the State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" (Grodno), Chief Researcher of the Nutrition Department of the National Center for Food of Belarus (Minsk) (The National Academy of Sciences of Belarus, Belarus)

*Lyudmila Muzurova*, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy (Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation)

*Aynash Nauanova*, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher (S.Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Republic of Kazakhstan)

*Dmitry Nikitjuk*, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Director (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation)

*Anatoly Pulikov*, Doctor of Medicine, Professor, chief researcher group of the functional morphology of the clinical department of pathology of the digestive system in children and adults (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Natalya Polunina*, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Public Health and Health Economics of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation)

*Jan Rapoport*, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of the USSR Public Health, Honored Inventor of the USSR, Honorary Professor of the Research Institute of the Ministry of Railways; Consultant (Health Insurance Fund "Leumit", Haifa, Israel)

*Aleksandr Rakhimov*, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic Chemistry (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

---

*Nadezhda Rakhimova*, Doctor of Chemical Sciences, Professor (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

*Igor Rodin*, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Veterinary Obstetrics and Surgery (Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation)

*Tatiana Rozhko*, Candidate of Biology (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Nikolay Setkov*, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body, Professor of the Department of Biophysics, Institute of Basic Biology and Biotechnology (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Viktor Smelik*, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Management of Technological Systems in the Agroindustrial Complex, Head of the Department "Technical Systems in Agribusiness" (St. Petersburg State Agrarian University, St. Petersburg, Russian Federation)

*Olga Smirnova*, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology; Professor of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental Biology and Biotechnology; Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical-Psychological-Social Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University; Khakass State University named after N.F. Katanov, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Svetlana Sukhanova*, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vice-Rector (Kurgan State Agricultural Academy by T.S. Maltsev, Kurgan region, Ketovsky district, Leshnikovo village, Russian Federation)

*Sergey Tereshchenko*, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinical Department of Physical and Mental Health of Children (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Lyalya Tirranen*, Doctor of Biology, Leading Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

*Elizaveta Tyshchenko*, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Commodity and quality management (Kemerovo Institute of Food Science and Technology, Kemerovo, Russian Federation)

*Viktor Shelepov*, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory "Development of Products for Functional Nutrition of Humans and Animals" (Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

*Natalya Shnaider*, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology (V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation)

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

## STUDIES IN PHYSIOLOGY

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-11-24

УДК 636.5.034:615.33:591.111.1

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ЛЕЙКОГРАММУ КРОВИ ЦЫПЛЯТ

*Присный А.А., Моисеева А.А., Скворцов В.Н.*

**Цель.** Осуществить сравнительный анализ влияния фторхинолонов на лейкоцитарную формулу крови цыплят.

**Материалы и методы.** Проведены исследования с применением ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина, норфлоксацина и энрофлоксацина. Для эксперимента были сформированы семь групп цыплят кросса «Хайсекс Браун». Контрольная группа на протяжении всего опыта получала чистую питьевую воду, опытные группы в течение десяти суток получали с водой один из перечисленных фторхинолоновых антибактериальных препаратов в дозе 200 мг/л. Отбор крови произведен методом внутрисердечной пункции на первые, третьи, пятые, седьмые и девятые сутки после отмены препарата. Лейкоцитарную формулу определяли относительно общего числа лейкоцитов по процентному и абсолютному содержанию отдельных форм клеток.

**Результаты.** Достоверные изменения количества псевдоэозинофилов не имели выраженной тенденции, проявлялись одновременно под влиянием каждого препарата в разные дни исследования. К седьмым и девятым суткам после отмены препаратов все исследуемые фторхинолоны, кроме офлоксацина, вызвали лимфопению. Ципрофлоксацин является единственным исследуемым антимикробным средством, использование которого в течение эксперимента не вызвало достоверных изменений в количестве моноцитов. В результате применения энрофлоксацина и офлоксацина

была зафиксирована кратковременная эозинофилия. Следует отметить стойкую базофилию, вызванную левофлоксацином, энрофлоксацином и офлоксацином.

**Заключение.** Антимикробные препараты группы фторхинолонов, в результате десятидневного приема, привели к изменениям соотношения различных видов лейкоцитов в крови цыплят, однако к завершению эксперимента все значения лейкограммы возвращаются к физиологической норме.

**Ключевые слова:** цыплята; кровь; фторхинолоны; лимфоциты; моноциты; базофилы; эозинофилы; псевдоэозинофилы.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF FLUOROQUINOLONES ON CHICK BLOOD LEUKOGRAM

*Prisnyi A.A., Moiseeva A.A., Skvortsov V.N.*

**Background:** The goal of our study is the comparative analysis of the effect of fluoroquinolones on the chicken leukogram.

**Materials and methods:** In the study we used Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Enrofloxacin. For the study we made seven groups, thirty-five chickens in each group. The control set was given pure drinking water throughout the experiment; each of the experimental groups was given water with one of the above-mentioned antibacterial fluoroquinolone drugs, the dosage being 200 mg per liter. The blood samples were collected with cardiac punctures on the first, third, fifth, seventh and ninth days after the withdrawal of the drug. The leukogram contains the total number of leucocytes and the content of separate cell types and their total numbers.

**Results:** The valid changes in the number of pseudo eosinophils do not show clear tendencies, such changes are observed once under the influence of each drug on different days of the research. On the seventh and the ninth days after the drug withdrawal all the fluoroquinolones except Ofloxacin caused lymphopenia. Ciprofloxacin is the only tested drug, the usage of which does not cause valid changes in the number of monocytes. Those groups that receive Enrofloxacin or Ofloxacin have a short period of eosinophilia. Levofloxacin, Enrofloxacin, Ofloxacin cause refractory basophilia.

**Conclusion:** The application of antimicrobial fluoroquinolone drugs in the course of ten days results in changes in the ratio of different kinds of leucocytes

*in chicken blood, but at the conclusion of the experiment every value in the leukogram returns to physiological standard.*

**Keywords:** *chickens; blood; fluoroquinolones; lymphocytes; monocytes; basophils; eosinophils; pseudoeosinophils.*

### **Введение**

Анализируя схемы лечения инфекционных заболеваний на птицеводческих предприятиях, следует отметить тенденцию применения препаратов группы фторхинолонов. Такое положение объясняется тем, что к настоящему времени представители этой фармакологической группы основательно зарекомендовали себя как химиотерапевтические средства, обладающие системным действием [1–3], являющиеся эффективными в лечении инфекционно-воспалительных болезней, протекающих в тяжелой форме [4], связанные общим механизмом действия, заключающимся в подавлении ключевого фермента (ДНК-гиразы) бактериальной клетки [5]. Фторхинолоны оказывают влияние на две мишени в микробной клетке, которыми являются ферменты, отвечающие за трансформацию пространственной конфигурации ДНК [6–9]. Эти лекарственные препараты обладают хорошей переносимостью, высокой активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также микроорганизмов с множественной устойчивостью к другим средствам [10–13].

Важным качеством фторхинолоновых препаратов считают высокую эффективность при борьбе с тяжелыми формами бактериальных инфекций, вызываемых возбудителями, обладающими устойчивостью к препаратам других классов химических веществ. Фторхинолоны могут попадать в фагоцитирующие клетки и накапливаться в них в активной форме. Внутриклеточная кумуляция антибактериальных препаратов в активной форме способна преобразовывать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, а также воздействовать на жизнеспособность фагоцитированных бактерий [14–17].

Специфичность воздействия фторхинолонов на бактериальную клетку, заключается в выраженной активности в суббактериостатических концентрациях, которые вызывают постантибиотический эффект [18].

Существуют довольно противоречивые сведения о влиянии фторхинолоновых антимикробных препаратов на лимфоциты. Офлоксацин, норфлоксацин и пefлоксацин проявляют антипролиферативное воздействие на клетки. Тем не менее, по результатам исследований Riesbeck К.

et al. [19], фторхинолоны могут влиять на выработку интерлейкина-2, известного как лимфокин, который активизирует пролиферацию лимфоцитов. Фторхинолоны также обладают стимулирующим влиянием на «респираторный взрыв» в нейтрофилах. В результате применения таких лекарственных средств в некоторых случаях отмечают слабо выраженные изменения системы крови, проявляющиеся в виде анемий, тромбоцитопении, эозинофилии, повышения скорости оседания эритроцитов, лейкопении или лейкоцитоза [20]. В связи с возможностью таких побочных реакций возникает вопрос о влиянии фторхинолонов на систему крови.

**Целью** настоящей работы был сравнительный анализ влияния фторхинолонов на лейкоцитарную формулу крови цыплят (*Gallus gallus* L.) кросса «Хайсекс Браун».

### **Материалы и методы исследования**

Исследования выполнены на петушках кросса «Хайсекс Браун». В период выполнения опытов цыплят содержали в виварии Белгородского филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН при соблюдении рекомендуемых условий содержания. Все цыплята получали рацион, сбалансированный по основным питательным и биологически активным веществам. Цыплятам контрольной группы выпаивали обычную питьевую воду, в то время как петушки опытных групп в течение первых 10 суток жизни с водой получали один из препаратов (энрофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) в дозе 200 мг/л.

Отбор крови производили путем внутрисердечной пункции на первые, третьи, пятые, седьмые и девятые сутки после отмены препарата у шести цыплят из каждой группы эксперимента. Полученную кровь стабилизировали 3,8% цитратом натрия. Общую численность лейкоцитов определяли путем подсчета в камере Горяева. Количество базофилов, эозинофилов, псевдоэозинофилов, лимфоцитов и моноцитов подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Лейкоцитарную формулу определяли относительно общего числа лейкоцитов по процентному и абсолютному содержанию отдельных форм клеток.

Статистическая обработка цифрового материала включала расчет среднего значения ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ) в программе Microsoft Excel 2010. Достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Различная степень статистически достоверных изменений в лейкоцитарной формуле установлена при применении всех исследованных фторхинолонов. С первых суток после отмены препарата отмечается снижение относительного количества лимфоцитов в группах, получавших левофлоксацин и цiproфлоксацин, на 28% и 17% соответственно. На третьи сутки норфлоксацин вызвал снижение количества лимфоцитов на 30%, а моксифлоксацин на 20% в сравнении с контрольными показателями, на пятые сутки – на 19% и 17% соответственно (табл. 1).

На седьмые сутки все фторхинолоны, кроме офлоксацина, привели к достоверной относительной и абсолютной лимфопении. Последний отбор крови, осуществленный на девятые сутки после отмены препаратов, выявил существенное снижение содержания лимфоцитов только в группе, принимавшей моксифлоксацин. Проявление лимфопении может быть следствием медикаментозной лейкопении, так как известно что цитопенический эффект является характерным для ряда антибактериальных средств. Эти данные могут отражать развитие иммунодефицита, при этом уровень дефицитарных нарушений может примерно соответствовать тяжести выявляемых расстройств, которые могут быть связаны с блокированием лимфопоэза.

Таблица 1.

**Относительные значения лейкоцитарной формулы крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении норфлоксацина и моксифлоксацина (n=6, M±m), %**

Сутки	Группа	Базофилы	Эозинофилы	Псевдоэозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	к	2,5±0,56	8,8±0,95	47,2±2,77	38,8±1,42	2,7±0,71
	н	2,2±0,31	10,5±1,48	44,7±2,12	41,3±2,32	1,3±0,21
	м	3,7±0,71	6,1±0,73	46,6±2,27	40,5±1,31	3,1±1,06
3	к	2,8±0,41	9,4±1,61	36,7±2,17	49,8±2,17	1,3±0,21
	н	4,2±0,60	14,1±2,03	45,0±2,08*	34,0±1,59**	2,7±0,42*
	м	3,8±0,31	10,8±1,41	45,1±2,59*	36,5±1,26**	3,8±0,48**
5	к	2,0±0,36	9,2±1,11	44,2±1,79	41,8±1,96	2,8±0,87
	н	2,3±0,49	11,5±1,15	50,2±2,11*	33,8±1,71*	2,2±0,48
	м	2,5±0,56	12,1±0,68	49,3±0,49	34,3±0,76*	1,8±0,41



Окончание табл. 1.

7	к	2,0±0,52	6,8±0,48	50,5±1,91	39,5±2,14	1,2±0,17
	н	4,3±1,21	6,8±0,79	55,5±2,35	30,7±2,06**	2,7±0,76
	м	2,7±0,79	8,5±0,67	55,2±2,02	31,8±1,56*	1,8±0,31
9	к	2,3±0,56	7,2±0,71	47,0±2,21	40,5±2,41	3,0±0,36
	н	2,7±0,61	8,7±0,81	50,5±2,59	34,8±3,02	3,3±0,56
	м	3,3±0,61	8,0±1,34	56,7±1,45**	27,5±2,45**	4,5±1,15

**Примечание:** «к» – контрольная группа; «н» – группа, получавшая норфлоксацин; «м» – группа, получавшая моксифлоксацин; \*\* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,01$ ; \* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

Таблица 2.

**Относительные значения лейкоцитарной формулы крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении офлоксацина и энрофлоксацина (n=6, M±m), %**

Сутки	Группа	Базофилы	Эозинофилы	Псевдоэозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	к	7,3±1,21	10,1±1,15	38,3±2,82	40,5±3,73	3,8±0,48
	о	8,3±0,71	11,2±1,08	37,2±2,61	41,7±2,36	1,6±0,33**
	э	10,2±0,71	9,6±1,56	35,8±2,36	42,1±2,01	2,3±0,42*
3	к	3,1±0,45	17,1±2,43	36,3±2,59	40,2±0,92	3,3±0,56
	о	4,3±0,43	10,7±1,49	38,1±1,81	44,1±2,05	2,8±0,31
	э	5,8±0,48**	11,5±1,38	32,1±1,21	47,2±1,42**	3,5±0,56
5	к	3,0±0,36	7,1±0,68	38,2±2,25	50,2±1,89	1,5±0,22
	о	6,1±0,61**	9,1±0,45*	36,7±1,94	45,8±2,06	2,3±0,33
	э	5,3±0,49**	9,5±0,76*	37,7±1,41	44,8±1,19	2,7±0,42
7	к	2,1±0,26	8,5±0,76	39,1±2,19	48,7±2,04	1,6±0,33
	о	7,1±0,52**	12,2±0,94*	38,6±2,17	38,8±2,24	3,3±0,33**
	э	5,7±0,71**	12,0±0,57*	36,0±1,15	43,0±1,93	3,3±0,49*
9	к	1,8±0,31	9,8±0,25	34,7±1,28	51,2±1,17	2,5±1,22
	о	4,1±0,36**	12,1±0,62*	28,4±2,32	44,2±2,39	3,2±0,48
	э	4,1±0,52**	12,3±0,76*	32,8±3,53	40,1±2,31**	2,7±0,33

**Примечание:** «к» – контрольная группа; «о» – группа, получавшая офлоксацин; «э» – группа, получавшая энрофлоксацин; \*\* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,01$ ; \* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

Выраженной тенденции в изменении количества псевдоэозинофилов не установлено; только в группе, принимавшей моксифлоксацин, происходило увеличение относительной концентрации этих клеток на третьи и девятые сутки исследования крови. Кратковременная псевдоэозинофилия (нейтрофилия) может быть следствием токсических влияний, связанных с воздействием лекарственных средств как химических агентов.

Количество моноцитов при применении фторхинолонов незначительно увеличивалось на седьмые сутки, однако не выходило за пределы физиологической нормы. Непродолжительное повышение содержания моноцитов, возможно, является следствием развития кратковременной псевдоэозинофилии, так как известно, что моноцитоз может развиваться в результате нарушений, приводящих к нейтрофилии.

Офлоксацин и энрофлоксацин вызвали легкую эозинофилию, начиная с пятых суток после отмены препарата и до последнего дня эксперимента (табл. 2).

Энрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин оказали значительное влияние на количество базофилов в крови экспериментальных цыплят (табл. 3), что проявилось в увеличении численности этих клеток в первые сутки после отмены препаратов более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. На третьи сутки выраженная базофилия выявлена во всех опытных группах. Такая же тенденция сохранялась в крови цыплят и на седьмые сутки. К девятым суткам исследования в группах, принимавших ципрофлоксацин и норфлоксацин, количество базофилов вернулось к исходным значениям; в остальных опытных группах концентрация базофилов превышала показатели контрольной группы, но не выходила за пределы физиологической нормы.

Базофилия может сопровождаться эозинофилией (что можно заметить из указанных выше данных) и рассматриваться как следствие возникновения аллергической реакции.

В наших опытах выявлен ряд изменений в лейкоцитарной формуле цыплят, принимавших фторхинолоны. Отметим, что в научной литературе сведения о влиянии антимикробных препаратов на лейкограмму крови цыплят недостаточны. Чаще мы наблюдаем исследования по изучению гематологических показателей цыплят при воздействии биологически активных веществ. Ранее мы отмечали существенные изменения количества разных видов лейкоцитов в крови цыплят под влиянием ципрофлоксацина в условиях экспериментального стафилококкоза и колибактериоза [21, 22]. Следовательно, можно сделать вывод об отличии лейкоцитарных реакций

на фторхинолоны у здоровых цыплят и в условиях экспериментальной инфекции.

Таблица 3.

**Абсолютное содержание базофилов в крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении левофлоксацина, энрофлоксацина и офлоксацина (n=6, M±m), 10<sup>9</sup>·л<sup>-1</sup>**

Сутки	Контрольная группа	Группа «левофлоксацин»	Группа «энрофлоксацин»	Группа «офлоксацин»
1	0,55±0,07	1,85±0,29**	1,15±0,21*	1,17±0,19**
3	0,36±0,06	0,75±0,09**	0,49±0,06	0,62±0,07*
5	0,29±0,05	0,58±0,11*	0,61±0,11*	0,46±0,08
7	0,16±0,01	0,51±0,09**	0,55±0,07**	0,43±0,06**
9	0,15±0,02	0,42±0,07**	0,37±0,08**	0,31±0,06**

**Примечание:** \*\* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,01$ ; \* – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

### Заключение

Наиболее чувствительными компонентами лейкоцитарной системы к антимикробным препаратам группы фторхинолонов у цыплят кросса «Хайсекс Браун» являются лимфоциты и базофилы. При этом, существенную лимфопению, достигающую 22% по сравнению с контролем, вызывает воздействие на организм энрофлоксацина, норфлоксацина и моксифлоксацина. Длительная базофилия, с превышением численности клеток более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем, зафиксирована в группах цыплят, получавших левофлоксацин, энрофлоксацин и офлоксацин. Возрастание численности базофилов в этих группах опыта сохраняется на протяжении всего экспериментального периода, возвращаясь к девятым суткам в пределы физиологической нормы, но продолжая превышать контрольные показатели. Наиболее значительные изменения лейкоформулы выявлены на третьи и седьмые сутки после отмены препаратов. Из шести изученных нами фторхинолонов наиболее существенное влияние на лейкограмму крови цыплят оказывали энрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин. Установлено, что цiproфлоксацин не вызывает значительных сдвигов в лейкоцитарной формуле и оказывает самое непродолжительное воздействие на лейкоциты цыплят.

---

---

**Список литературы**

1. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, vol. 11(1), pp. 25–39.
2. Govendir M., Hansen T., Kimble B., Norris J.M., Baral R.M., Wigney D.I., Gottlieb S., Malik R. Susceptibility of rapidly growing mycobacteria isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin and moxifloxacin // *Veterinary Microbiology*, 2011, vol. 147(1-2), pp. 113–118.
3. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2013, vol. 12(4), pp. 497–505.
4. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women // *JAMA*, 2005, vol. 293(8), pp. 949–955.
5. Martinez M., McDermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals // *The Veterinary Journal*, 2006, vol. 172(1), pp. 10–28.
6. Drlica K., Malik M., Kerns R.J., Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, vol. 52(2), pp. 385–392.
7. Bertino J.S. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics // *Clinical Ophthalmology*, 2009, vol. 3, pp. 507–521.
8. Feio M.J., Sousa I., Ferreira M., Cunha-Silva L., Saraiva R.G., Queirós C., Gameiro P. Fluoroquinolone–metal complexes: A route to counteract bacterial resistance? // *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2014, vol. 138, pp. 129–143.
9. Madurga S., Sánchez-Céspedes J., Belda I., Vila J., Giralt E. Mechanism of Binding of Fluoroquinolones to the Quinolone Resistance-Determining Region of DNA Gyrase: Towards an Understanding of the Molecular Basis of Quinolone Resistance // *ChemBioChem*, 2008, vol. 9(13), pp. 2081–2086.
10. Stein G.E., Goldstein E.J.C. Fluoroquinolones and Anaerobes // *Clinical Infectious Diseases*, 2006, vol. 42(11), pp. 1598-1607.
11. Hermsen E.D., Hovde L.B., Sprandel K.A., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Levofloxacin plus Metronidazole Administered Once Daily versus Moxifloxacin Monotherapy against a Mixed Infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49(2), pp. 685–689.

12. Pitout J.D.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, vol. 56(1), pp. 52–59.
13. Silley P., Stephan B., Greife H.A., Pridmore A. Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, vol. 60(5), pp. 999–1003.
14. Van Bambeke F., Michot J.-M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update // Clinical Microbiology and Infection, 2005, vol. 11(4), pp. 256–280.
15. Gibson J.S., Cobbold R.N., Kyaw-Tanner M.T., Heisig P., Trott D.J. Fluoroquinolone resistance mechanisms in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections in dogs // Veterinary Microbiology, 2010, vol. 146(1-2), pp. 161–166.
16. Liu X., Boothe D.M., Jin Y., Thungrat K. *In vitro* potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States // World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2012, vol. 9(2), pp. 347–354.
17. Cirz R.T., O'Neill B.M., Hammond J.A., Head S.R., Romesberg F.E. Defining the *Pseudomonas aeruginosa* SOS Response and Its Role in the Global Response to the Antibiotic Ciprofloxacin // Journal of Bacteriology, 2006, vol. 188(20), pp. 7101–7110.
18. Saroj S.D., Clemmer K.M., Bonomo R.A., Rather P.N. Novel Mechanism for Fluoroquinolone Resistance in *Acinetobacter baumannii*. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, vol. 56(9), pp. 4955–4957.
19. Riesbeck K., Andersson J., Gullberg M., Forsgren A. Fluorinated 4-quinolones induce hyperproduction of interleukin 2 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1989, vol. 86(8), pp. 2809–2813.
20. Ball P., Tillston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future // Drug safety, 1995, vol. 13(6), pp. 343–358.
21. Моисеева А.А., Скворцов В.Н., Присный А.А. Влияние ципрофлоксацина на лейкоцитарную формулу крови цыплят при экспериментальной стафилококковой инфекции // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, 2019, Т. 239(III). С. 171–176.
22. Присный А.А., Моисеева А.А., Скворцов В.Н. Влияние ципрофлоксацина на лейкограмму крови цыплят при экспериментальном колибактериозе // Международный вестник ветеринарии, 2019, № 3. С. 28–32.

### References

1. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, vol. 11(1), pp. 25–39.
2. Govendir M., Hansen T., Kimble B., Norris J.M., Baral R.M., Wigney D.I., Gottlieb S., Malik R. Susceptibility of rapidly growing mycobacteria isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin and moxifloxacin. *Veterinary Microbiology*, 2011, vol. 147(1-2), pp. 113–118.
3. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2013, vol. 12(4), pp. 497–505.
4. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women. *JAMA*, 2005, vol. 293(8), pp. 949–955.
5. Martinez M., McDermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 2006, vol. 172(1), pp. 10–28.
6. Drlica K., Malik M., Kerns R.J., Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, vol. 52(2), pp. 385–392.
7. Bertino J.S. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clinical Ophthalmology*, 2009, vol. 3, pp. 507–521.
8. Feio M.J., Sousa I., Ferreira M., Cunha-Silva L., Saraiva R.G., Queirós C., Gameiro P. Fluoroquinolone-metal complexes: A route to counteract bacterial resistance? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2014, vol. 138, pp. 129–143.
9. Madurga S., Sánchez-Céspedes J., Belda I., Vila J., Giralte E. Mechanism of Binding of Fluoroquinolones to the Quinolone Resistance-Determining Region of DNA Gyrase: Towards an Understanding of the Molecular Basis of Quinolone Resistance. *ChemBioChem*, 2008, vol. 9(13), pp. 2081–2086.
10. Stein G.E., Goldstein E.J.C. Fluoroquinolones and Anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, vol. 42(11), pp. 1598–1607.
11. Hermsen E.D., Hovde L.B., Sprandel K.A., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Levofloxacin plus Metronidazole Administered Once Daily versus Moxifloxacin Monotherapy against a Mixed Infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49(2), pp. 685–689.
12. Pitout J.D.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, vol. 56(1), pp. 52–59.

13. Silley P., Stephan B., Greife H.A., Pridmore A. Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, vol. 60(5), pp. 999–1003.
14. Van Bambeke F., Michot J.-M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update. *Clinical Microbiology and Infection*, 2005, vol. 11(4), pp. 256–280.
15. Gibson J.S., Cobbold R.N., Kyaw-Tanner M.T., Heisig P., Trott D.J. Fluoroquinolone resistance mechanisms in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections in dogs. *Veterinary Microbiology*, 2010, vol. 146(1-2), pp. 161–166.
16. Liu X., Boothe D.M., Jin Y., Thungrat K. *In vitro* potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2012, vol. 9(2), pp. 347–354.
17. Cirz R.T., O'Neill B.M., Hammond J.A., Head S.R., Romesberg F.E. Defining the *Pseudomonas aeruginosa* SOS Response and Its Role in the Global Response to the Antibiotic Ciprofloxacin. *Journal of Bacteriology*, 2006, vol. 188(20), pp. 7101–7110.
18. Saroj S.D., Clemmer K.M., Bonomo R.A., Rather P.N. Novel Mechanism for Fluoroquinolone Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56(9), pp. 4955–4957.
19. Riesbeck K., Andersson J., Gullberg M., Forsgren A. Fluorinated 4-quinolones induce hyperproduction of interleukin 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1989, vol. 86(8), pp. 2809–2813.
20. Ball P., Tilloston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug safety*, 1995, vol. 13(6), pp. 343–358.
21. Moiseeva A.A., Skvortsov V.N., Prisnyi A.A. Vliyanie tsiprofloksatsina na leykotsitarnuyu formulu krovi tsyplyat pri eksperimental'noy stafilokokkovoy infektsii [Influence of ciprofloxacin on chick blood leukocytic formula in experimental staphylococcal infection]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni N.E. Baumana* [Scientists notes from the N.E. Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine]. 2019, Vol. 239(III). pp. 171–176.
22. Prisnyi A.A., Moiseeva A.A., Skvortsov V.N. Vliyanie tsiprofloksatsina na leykogrammu krovi tsyplyat pri eksperimental'nom kolibakterioze [Effect of ciprofloxacin on chick blood leukogram in experimental colibacillosis]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* [International Journal of Veterinary Medicine], 2019, № 3. pp. 28–32.

### **ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Присный Андрей Андреевич**, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник

Белгородского филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследо-  
вательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И.  
Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгород-  
ский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация  
andreyprisny@gmail.com*

**Моисеева Анна Анатольевна**, младший научный сотрудник Белгород-  
ского филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследо-  
вательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И.  
Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгород-  
ский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация  
annamoiseeva1202@yandex.ru*

**Скворцов Владимир Николаевич**, д.в.н., руководитель Белгородского  
филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследо-  
вательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И.  
Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгород-  
ский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация  
andreyprisny@gmail.com*

### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Prisnyi Andrey Andreevich**, Doctor of Biology, Associated professor, leading  
researcher of Belgorod Department

*Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimen-  
tal Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko  
of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department  
4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation*



*andreyprisny@gmail.com*  
*SPIN-code: 2523-4576*  
*ORCID: 0000-0001-5229-8337*  
*ResearcherID: M-9243-2017*  
*Scopus Author ID: 56358999400*

**Moiseeva Anna Anatolievna**, junior researcher of Belgorod Department  
*Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department*  
*4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation*  
*annamoiseeva1202@yandex.ru*  
*SPIN-code: 2515-3804*  
*ORCID: 0000-0003-2730-3012*  
*ResearcherID: AAH-1579-2019*  
*Scopus Author ID: 57214232539*

**Skvortsov Vladimir Nikolaevich**, Doctor of Veterinary, Head of Belgorod Department  
*Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department*  
*4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation*  
*andreyprisny@gmail.com*  
*SPIN-code: 2006-3989*  
*ORCID: 0000-0002-9629-0000*  
*ResearcherID: AAN-4978-2020*  
*Scopus Author ID: 57193017500*

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ  
И СООБЩЕНИЯ**  
**SCIENTIFIC REVIEWS  
AND REPORTS**

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-25-40

УДК 571.27

**«ВЕРБЛЮЖЬИ» АНТИТЕЛА:  
ОСОБЕННОСТИ ИХ СТРОЕНИЯ,  
ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**

*Андреев А.А., Лопина Н.П., Бордина Г.Е., Некрасова Е.Г.*

*В статье представлен аналитический обзор научной литературы на тему «верблюжьих» антител, их открытия, структурных отличий от классических иммуноглобулинов и их применения в генной инженерии, биологических исследованиях и в медицине, в частности, в онкологической терапии.*

**Ключевые слова:** «верблюжьих» антитела; иммуноглобулины; нанотела; моноклональные антитела; наноантитела; мини-антитела; однодоменные антитела; фаговый дисплей.

**“CAMEL” ANTIBODIES: FEATURES OF THEIR  
STRUCTURE, PREPARATION AND APPLICATION**

*Andreev A.A., Lopina N.P., Bordina G.E., Nekrasova E.G.*

*The article presents an analytical review of the scientific literature on the topic of “camel” antibodies, their discovery, structural differences from classical immunoglobulins and their application in genetic engineering, biological research and medicine, in particular, in cancer therapy.*

**Keywords:** “camel” antibodies; immunoglobulins; nanobodies; monoclonal antibodies; nanoantibodies; mini-antibodies; single-domain antibodies; phage display.

В 1993 году бельгийскими учёными было сделано открытие: они обнаружили в крови животных семейства Верблюдовых (верблюдов, альпак, викуний, лам), помимо классических иммуноглобулинов, антитела, структура и размер которых значительно отличались от строения иммуноглобулинов других млекопитающих. Эти антитела были названы HCAb (“heavy chain antibody”). Открытые бельгийскими учёными иммуноглобулины являются самыми маленькими по размеру (приблизительно  $2 \times 4$  нм) из всех известных антител. Поэтому данные белковые структуры получили следующие синонимичные названия: «однодоменные антитела», «нанополитела» и «мини-антитела».

**Цель исследования:** на основе сравнения структуры и свойств классических и однодоменных иммуноглобулинов определить преимущества применения нанополител в медицине и биологических исследованиях.

### **Материал и методы исследования**

Для достижения поставленной цели исследования был произведён обзор научной литературы на тему «верблюжьих» антител, их особенностей и их практического значения. Основное внимание уделялось научным статьям, в которых описывались российские и зарубежные исследования в области генной инженерии. По мере анализа научных статей были созданы рисунки классических антител и нанополител.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

С помощью создания рисунков классических и однодоменного антител было выявлено их структурное отличие от нанополител на уровне строения антигенсвязывающего центра. На основе анализа научных статей были выявлены преимущества применения «верблюжьих» иммуноглобулинов в медицине, генной инженерии и биологических исследованиях. Параллельно была изучена история открытия нанополител.

Имуноглобулины, или антитела – это сывороточные гликопротеины, которые локализуются в плазме крови и тканевой жидкости и участвуют в иммунных процессах организма [1]. Синтез антител осуществляют В-лимфоциты, но для этого необходим контакт с антигеном и последующее созревание В-лимфоцитов в антителообразующие клетки [2]. Иммуноглобулины специфичны, то есть они способны взаимодействовать с антигеном, аналогичным тому, который вызвал их образование [1]. Данные соединения были обнаружены у всех млекопитающих (в том числе и человека), у акул и родственных им хрящевых рыб. Структуры, подобные антителам, были

обнаружены у менее развитых организмов [3]. Иммуноглобулины играют важную роль при диагностике различных заболеваний. Они также имеют большое значение для фундаментальных медицинских исследований [4].

Моноклональные антитела – это продукты секреции идентичных иммунных клеток, каждая из которых является клоном единственной родительской клетки [5].

В организме человека и других млекопитающих учёные выявили следующие классы антител (Ig): IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Данные иммуноглобулины принято считать классическими [6]. Наибольшую концентрацию в сыворотке крови человека имеют антитела класса G (75–85%). Они появляются в больших количествах при вторичном иммунном ответе [7].

Молекулы классических иммуноглобулинов состоят из двух тяжёлых (H) и двух лёгких (L) полипептидных цепей, соединённых между собой ковалентными и нековалентными связями. Тяжёлые цепи разных антител отличаются между собой аминокислотной последовательностью, количеством аминокислотных остатков, молекулярной массой. Эти цепи принято обозначать буквами греческого алфавита (рис. 1).

Следует упомянуть об эволюции иммунной системы. Она сформировалась на основе системы кроветворения и составила четвертую регулирующую систему позвоночных (наряду с эндокринной, условно-рефлекторной и метаболической системами) [8].

Первыми иммунными структурами были клетки, способные осуществлять фагоцитоз. Их первоначальной функцией было пищеварение, а затем способность к фагоцитозу стала использоваться для борьбы с генетически чужеродными объектами. Способность к фагоцитозу появилась у одноклеточных организмов и сохранилась у млекопитающих.

По предположениям учёных, специфический клеточный иммунитет появился у некоторых разновидностей губок и кишечноротовых (например, у гидр и коралловых полипов).

В то же время, вероятно, появилась клеточная структура, предшествующая лимфоциту, но при этом иммунная клетка, относительно сходная по структуре с Т-лимфоцитом, впервые была обнаружена у кольчатых червей.

Синтез иммуноглобулинов (классических) у млекопитающих и некоторых хрящевых рыб стал следующим важным этапом эволюции иммунной системы стал. Основная функция антител заключается в первичном обезвреживании антигенов. У иглокожих (морских ежей, морских звёзд и др.) были обнаружены структуры, которые по своей структуре подобны иммуноглобулинам [3].

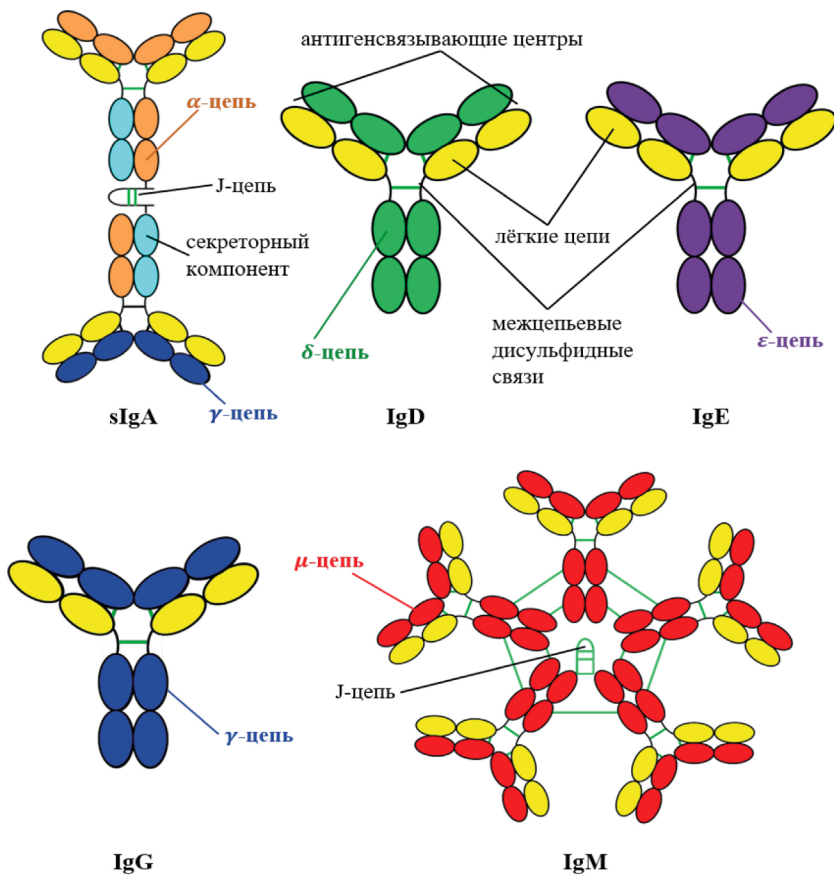


Рис. 1. Структура классических антител

В процессе эволюции у некоторых видов акул, у родственных им хрящевых рыб и у представителей семейства Верблюдовых появились однодоменные антитела, отличающиеся по структуре и размерам от классических иммуноглобулинов.

Группа учёных из Бельгии в 1993 году в результате наблюдений выявила, что антитела, которые есть в крови у верблюдовых, имеют необычное строение – в их состав входит лишь фрагмент одной укороченной тяжёлой цепи, а лёгкие цепи у них отсутствуют (рис. 2).

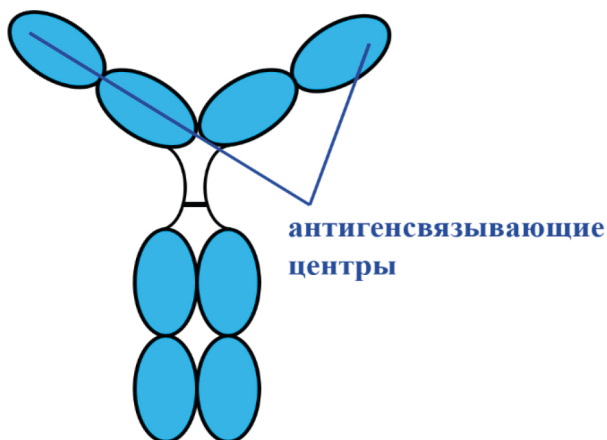


Рис. 2. «Верблюжье» антитело

Имуноглобулины у верблюдовых имеют следующие особенности:

- 1) Антигенсвязывающий участок у «верблюжьих» антител формируется только одним варибельным доменом – V<sub>HH</sub> (“Variable domain of the Heavy chain of the Heavychain antibody”).
- 2) Нанотела очень стабильны и не подвергаются разрушению при колебаниях температур и при изменениях pH внутренней среды организма.
- 3) Данные белковые структуры практически не вызывают иммунного ответа (не являются иммуногенами).
- 4) Они могут образовывать необычные для классических иммуноглобулинов паратопы.

За счёт перечисленных выше особенностей «верблюжьих» иммуноглобулины имеют определённые преимущества в живом организме и практическом применении:

- 1) Они легко передвигаются по организму, проникают в органы и ткани организма, в которые крупные классические иммуноглобулины не могут проникнуть.
- 2) Они, в отличие от классических антител, лучше выводятся почками, если они там накапливаются в больших количествах.
- 3) Присутствие в структуре нанотел только тяжёлой цепи, во-первых, увеличивает молекулярную разнородность иммуноглобулинов, и, во-вторых, даёт возможность связаться со скрытыми генетически чужеродными объектами и специфически с ними прореагировать (обезвредить их).

4) За счёт своих небольших размеров мини-антитела могут распознавать те антигенные участки, которые недоступны классическим иммуноглобулинам [1].

5) Их можно вводить в организм ингаляционным путём.

6) Они устойчивы к ферментативному расщеплению (протеолитической деградации) в желудочно-кишечном тракте.

7) Наноантитела способны преодолевать гематоэнцефалический барьер [9].

8) При введении нанотел в организме осуществляются благоприятные процессы с точки зрения фармакологической кинетики [10]. Благодаря способности образовывать уникальные паратопы мини-антитела способны связываться с белковыми активными центрами. «Верблюжьим» иммуноглобулинам могут быть использованы для выявления эпитопов, которые не могут быть распознаны более крупными классическими антителами.

9) В лабораторных условиях нанотела вырабатываются в больших количествах. Обычно их первоначально вырабатывают в периплазме бактерий вида *Entamoeba coli* с выходом 1–10 мг из 1 л культуры. Имеется также возможность их выработки в растениях, дрожжах и клетках млекопитающих [1].

Благодаря высокой растворимости и стабильности в широком диапазоне температур и кислотности среды, чем в классических иммуноглобулинах, мини-антитела широко применяются в медицине, генной инженерии и биологических исследованиях:

1) Их можно применять в качестве внутриклеточных иммуноглобулинов (“intrabody”), которые распознают чужеродные соединения и, реагируя с ними, нейтрализуют их. Мини-антитела также применяются в устройствах, которые детектируют антиген [9]. Ранняя диагностика опасных инфекционных и резистентных заболеваний является приоритетным направлением здравоохранения [11].

2) Моноклональные иммуноглобулины за счёт своей особенности высокоспецифично взаимодействовать с молекулярными мишенями заняли ведущее положение в терапии аутоиммунных заболеваний, а также стали важным инструментом протеомных исследований и компонентом диагностических систем [12].

Иммунотерапевтические антитела способны дезактивировать вирусы и нейтрализовать цитокины, осуществлять избирательную доставку химиотерапевтических агентов к клеткам опухоли, активировать и подавлять функции определённых клеток [13].

На сегодняшний день иммуноглобулины составляют приблизительно одну треть от общего количества белков, которые применяются в терапии различных заболеваний в развитых государствах [14]. В настоящее время более 80 моноклональных антител применяют в терапии многих видов рака, аутоиммунных и других заболеваний [15]. Моноклональные иммуноглобулины применяются и при лечении аутоиммунных и инфекционных заболеваний, например, бруцеллёза [16].

Основной целью использования «верблюжьих» антител является улучшение здоровья человека и животных. Наиболее актуально их применение в профилактике и лечении различных онкологических заболеваний. Например, в последнее время в онкологической терапии активно применяются такие соединения белковой природы, как лектины.

3) Доставка лекарственных препаратов к очагу поражения является одной из главных задач современной фармакологии. Эта проблема является особо актуальной для онкологических заболеваний. Противоопухолевым препаратам свойственна значительная токсичность, поскольку они поражают одновременно с малигнизированными клетками здоровые клетки и ткани [17].

Мини-антитела способны проникать в твёрдые опухоли более эффективно, чем крупные классические иммуноглобулины. Они также выводятся из организма значительно быстрее, при этом подействовав на опухоль [9].

Для лечения и профилактики онкологий можно использовать классические иммуноглобулины, однако наноантитела благодаря своим малым размерам являются более удобными и эффективными, так как успешное лечение опухоли подразумевает доступ к ней большого количества антител [17].

4) Однодоменные антитела можно применять как эффективные структуры для выявления онкологических заболеваний. Было создано несколько нанотел, распознающих человеческий простат-специфический антиген – молекулу, образующуюся при раке простаты у мужчин. Эти иммуноглобулины определяют концентрацию простат-специфического антигена, за счёт чего можно установить, болен ли пациент, и предложить ему оптимальный вариант лечения [1].

5) Мини-антитела ещё используются для синтеза иммуноглобулинов, которые будут распознавать участки раковых клеток, прикрепляться к ним и специфически с ними реагировать. Таким образом, опухоль станет уязвимой для клеток иммунного ответа.



6) «Верблюжьи» иммуноглобулины блокируют факторы роста, ускоряющих развитие раковых клеток. В норме эти гликопротеиновые соединения стимулируют деление и рост нормальных клеток. Однако действие факторов роста неспецифично, и они могут способствовать развитию злокачественных клеток.

7) Есть предварительные исследования, показывающие, что с помощью нанотел можно лечить болезни Паркинсона и Альцгеймера, которые вызываются агрегацией белков. Мини-антитела способны не только предотвращать их агрегацию, но и устранять уже существующие агрегаты [9].

8) «Верблюжьи» иммуноглобулины применяются в исследовании поведения антигенов в живых клетках. Был разработан новый метод слежения за генетически чужеродными объектами в клетке. Если наноантитело с помощью генно-инженерных методов объединить с флуоресцентным белком (RFP), то можно получить конструкцию под названием “chromobody”. В трансформированных такой конструкцией клетках экспрессируются флуоресцирующие и в то же время специфически узнающие соответствующий антиген белки. При проведении микроскопирования живой клетки появляется возможность проследивать динамические изменения антигенов на всех этапах клеточного цикла.

9) Как ингибиторы ферментов – за счёт малого размера мини-антител и их способности проникать в каталитический центр (активный центр ферментов).

10) В качестве инструментов для изучения взаимодействий между белками в организме [1].

11) В пищевой промышленности – например, при производстве сыра, так как наноантитела способны предотвращать инфекцию молочнокислых бактерий и ускорять процессы брожения [18].

Говоря о «верблюжьих» антителах, стоит упомянуть о технологии их получения с заданной специфичностью.

Более ста лет назад немецкий врач, иммунолог Пауль Эрлих высказал идею о «магической пуле», которая может избирательно поражать очаг болезни. Эта идея нашла применение в настоящее время благодаря разработке гибридной технологии и получению моноклональных иммуноглобулинов, разнообразных по строению, свойствам и специфичности [19].

В 1975 г. вышла работа Кёлера и Мильштейна, которая ознаменовала собой начало гибридной технологии получения моноклональных антител. Гибридная технология позволяет получать в ответ на иммунизацию антигеном моноклональный иммуноглобулин – сывороточный гликопро-

теин одного вида, который направлен против одного специфичного антигена. Данная технология до сих пор остаётся одним из главных методов инженерии антител [20].

Использование экспрессии в различных биологических системах (дрожжах, бактериях, клетках насекомых и растений и т. д.) привело к созданию новых биотехнологических лекарственных препаратов, полученных с применением технологий рекомбинантных ДНК [21].

За последнее десятилетие был достигнут большой прогресс в создании моноклональных антител и их производных для терапии онкологических заболеваний [22].

Традиционный способ получения иммуноглобулинов путём отбора индивидуальных клонов гибридом означает низкую производительность и большую трудоёмкость [23].

Одним из наиболее применяемых в генной инженерии методов получения рекомбинантных фрагментов иммуноглобулинов, которые распознают антигены, является модифицированный метод фагового дисплея, основанный на отборе из больших библиотек ДНК-последовательностей, которые были клонированы в фагмидном направлении, и клонов, кодирующих белки (антитела). Эти иммуноглобулины способны специфически связывать определённый лиганд (антиген). Вышеупомянутые ДНК-последовательности кодируют рекомбинантные белки и экспрессируются в составе поверхностного белка нитевидных бактериофагов, которые поражают бактериальные клетки [1].

Первой стадией получения однодоменных иммуноглобулинов в лабораторных условиях является индукция образования специфических антител в организме верблюда (или ламы) в результате иммунизации [24]. При этом может возникнуть необходимость продления жизни данных иммуноглобулинов в крови лабораторного животного (или пациента). Это достигается путём олигомеризации первичного антитела, а также путём присоединения к нему другого белка (например, сывороточного альбумина) или небелковых молекул (например, при пегилировании). Такие методы способствуют увеличению иммуноглобулина в размерах [25].

Второй стадией является отбор методом фагового дисплея клонов нуклеотидных последовательностей заданных наноантител из генерируемой библиотеки всего репертуара переменных участков однодоменных антител данного иммунизированного животного [24].

Как правило, вместо целых иммуноглобулиновых молекул для экспонирования на поверхности фага используют гибридные рекомбинантные одноце-

почечные белки (scFv). Эти случайные комбинации получают таким образом, что последовательности нуклеотидов, кодирующие переменные участки тяжёлых и лёгких цепей, клонируются независимо друг от друга и впоследствии объединяются случайным образом. В случае правильного сочетания доменов полученная химерная молекула способна сохранять специфичность исходного антитела, несмотря на удаление константных районов [1].

Вторая стадия селекции наноантител на данный момент недостаточно хорошо исследована [24].

В традиционных рекомбинантных технологиях присутствуют следующие проблемы:

1) Необходимость работы с огромным количеством клонов антител из библиотек ДНК-последовательностей, в которых должны быть представлены все возможные комбинации последовательностей двух случайных переменных доменов (тяжёлой и лёгкой цепей иммуноглобулинов).

2) Проблема формирования правильной относительной конформации этих двух цепей.

3) Проблема растворимости индивидуальных переменных доменов, которые часто «склонны» к агрегации.

Перечисленные выше проблемы в значительной мере преодолеваются при использовании технологии фагового дисплея для клонирования репертуара генов однодоменных антиген-узнающих V<sub>H</sub>-участков однодоменных иммуноглобулинов. Практически каждый клон в получаемой библиотеке будет кодировать функциональный V<sub>H</sub>-домен, который обладает определённой антиген-узнающей специфичностью, соответствующей одному из антител иммунизированного животного. Получаемое «на выходе» нанотело, в отличие от переменных доменов классических иммуноглобулинов, как правило, хорошо растворимо, устойчиво к значительным колебаниям температуры и pH [1].

Метод фагового дисплея является весьма эффективной и широко используемой технологией отбора из больших рекомбинантных библиотек пептидов и белков [26]. Примером применения данного метода на практике являются рекомбинантные однодоменные антитела (V<sub>H</sub>H44, V<sub>H</sub>H49, V<sub>H</sub>H87), специфически связывающие интерлейкин-6 (IL-6) человека. Они были отобраны методом фагового дисплея из библиотеки переменных доменов однодоменных антител ламы (*Lama glama*), которая была иммунизирована белком IL-6 человека [27].

Следует отметить другой перспективный подход – метод рибосомного дисплея, который был успешно использован для получения гаптен-специ-

фических «верблюжьих» иммуноглобулинов. В данном методе применяется специально адаптированная библиотека ДНК-последовательностей мини-антител, кодирующих соответствующие мРНК, которые не содержат стоп-кодона в составе их 3'-концевого спейсерного участка. В результате последовательных этапов транскрипции и трансляции *in vitro* нанотела остаются связанными с рибосомой и матричной РНК. Данные комплексы из трёх компонентов используют для селекционного отбора, поскольку они впоследствии будут специфически реагировать с антигеном. Из отобранных комплексов выделяют мРНК, проводят обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию, в результате которой получают специфически обогащённые библиотеки последовательностей наноантител [1].

Получение высокоаффинных однодоменных иммуноглобулинов, лишённых нежелательных компонентов и очищенных от соединений, которые содержатся в крови, широко применяется в терапии [28].

В настоящее время в Российской Федерации выпускаются только поликлональные туляремийные диагностикумы. В связи с этим, безусловно, актуальными являются разработки, направленные на получение моноклональных антител к бактериям вида *Francisella tularensis* для конструирования иммунодиагностических тест-систем [29].

Введение «верблюжьих» иммуноглобулинов в организм человека может привести к возникновению нежелательной иммунной реакции, в частности, если они используются неоднократно.

Учёные разработали следующие методы решения проблемы возникновения иммунной реакции организма на введённые в него мини-антитела:

1) Удаление доменов, которые не принимают участие в связывании нанотел с антигенами;

2) Получение рекомбинантных иммуноглобулинов, в которых аминокислотные участки, не отвечающие за распознавание антигенов, заменяются соответствующими фрагментами человеческого происхождения, то есть происходит гуманизация антител [30].

Следует отметить, что переменные участки «верблюжьих» антител не вызывают выраженного иммунного ответа у приматов, и по структуре они весьма гомологичны переменным доменам IgG<sub>3</sub> человека. Было показано, что однодоменные иммуноглобулины можно «гуманизировать» без заметной потери их специфической активности, проведя небольшое число точечных замен аминокислот. Это открывает потенциальную возможность широкого использования нанотел в качестве средств пассивной иммунизации для предотвращения развития различных опасных инфекционных заболеваний [24].

### **Заключение**

За счёт своих небольших размеров «верблюжьи» антитела способны проникать в те клеточные и молекулярные структуры организма, куда не могут проникнуть классические иммуноглобулины из-за своих крупных размеров. Благодаря физико-химической устойчивости наноантитела не подвергаются расщеплению в организме и широко применяются в генной инженерии, биологических исследованиях и медицине, в частности, в онкологической терапии.

### **Список литературы**

1. Тиллиб С.В. “Верблюжьи наноантитела” – эффективный инструмент для исследований диагностики и терапии // Молекулярная биология. 2011. Т. 45. № 1. С. 77–85.
2. Новиков В.В., Пименов В.К., Вязьмина Е.С. [и др.]. Синтетические пептиды и рекомбинантные белки в анализе эпитопной специфичности антител, направленных против возбудителей широко распространённых инфекций // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. Серия: Биология. 1999. № 1. С. 143–147.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. – ISBN: 5-03-003305-X.
4. Gusel'nikova V.V., Korzhevskiy D.E. NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker // Acta Naturae. 2015. Vol. 7, No. 2 (25), pp. 42–47.
5. Седых С.Е., Невинский Г.А. Способы получения и перспективы применения биспецифичных антител для лечения онкологических заболеваний // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5. № 2. С. 30–40.
6. Dorokhov Y.L., Sheshukova E.V., Kosobokova E.N. et al. Functional role of carbohydrate residues in human immunoglobulin G and therapeutic monoclonal antibodies // Biochemistry (Moscow). 2016. Vol. 81, No. 8, pp. 835–857.
7. Сакович А.Р. Профиль иммуноглобулинов у пациентов с острым синуситом // Оториноларингология. Восточная Европа. 2014. № 1 (14). С. 46–51.
8. Селезнев С. Б. Морфологические пути эволюции иммунной системы позвоночных // Нива Поволжья. 2008. № 1 (6). С. 59–64.
9. Горшкова Е.Н., Василенко Е.А., Тиллиб С.В. [и др.]. Однодоменные антитела и биоинженерные препараты на их основе: новые возможности для диагностики и терапии // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 6. С. 505–520.
10. Garas M.N., Tillib S.V., Zubkova O.V. et al. Construction of a pIX-modified Adenovirus Vector Able to Effectively Bind to Nanoantibodies for Targeting // Acta Naturae. 2014. Vol. 6, No. 2 (21), pp. 95–105.

11. Гладышев П.П., Васильев А.А., Моренков О.С. [и др.]. Аналитическая платформа иммунохроматографической двухуровневой диагностики опасных и резистентных инфекций на основе протеомных технологий // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 51. С. 22–48.
12. Дормешкин Д.О., Бричко Е.А., Гилеп А.А. [и др.]. Фаговый дисплей в конструировании антител с заданными свойствами // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series. 2017. № 2. С. 93–110.
13. Лушова А.А., Бязрова М.Г., Прилипов А.Г. [и др.]. Новое поколение методов получения человеческих моноклональных антител // Молекулярная биология. 2017. Т. 51, № 6. С. 899–906.
14. Karabelskii A.V., Nemankin T.A., Ulitin A.B. et al. Design of innovate preparations of monoclonal antibodies // Biotechnology in Russia. 2017. No. 1, pp. 10–29.
15. Данилов С.М. Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител (на примере ангиотензин-превращающего фермента – АПФ) // Молекулярная биология. 2017. Т. 51. № 6. С. 1046–1061.
16. Куклина Г.В., Елагин Г.Д., Фоменков О.О. [и др.]. Получение гибридом-продуцентов моноклональных антител к антигенам возбудителя бруцеллёза // Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 2. С. 67–71.
17. Nemudraya A.A., Richter V.A., Kuligina E.V. Phage Peptide Libraries As a Source of Targeted Ligands // Acta Naturae. 2016. Vol. 8, No. 1 (28), pp. 48–57.
18. Ledebouer A.M., Besemer S., J.J. W. de Haard et al. Preventing Phage Lysis of *Lactococcus lactis* in Cheese Production Using A Neutralizing Heavy-Chain Antibody Fragment from Llama // Journal of Dairy Science. 2002. Vol. 85, No. 6, pp. 1376–1382.
19. Deyev S.M., Polianovskii O.L. Monoclonal Antibodies for Diagnostics and Therapy // Biotechnology in Russia. 2008. No. 2, pp. 1–15.
20. Deyev S.M., Lebedenko E.N. Modern Technologies for Creating Synthetic Antibodies for Clinical Application // Acta Naturae. 2009. Vol. 1, No. 1 (1), pp. 32–50.
21. Osipova I.G., Vaganova O.A., Sakanyan E.I. Actual Problems in Standardization in RF of Biotechnological Medicinal Products on the basis of Monoclonal Antibodies // Biotechnology in Russia. 2017. No. 1, pp. 80–90.
22. Deyev S.M., Lebedenko E.N., Petrovskaya L.E. et al. Man-made antibodies and immunoconjugates with desired properties: function optimization using structural engineering // Russian chemical reviews. 2015. Vol. 84, No. 1, pp. 1–26.
23. Kravchenko Y.E., Ivanov S.V., Kravchenko D.C. et al. Combination of ribosome and phage display for fast selection of high affinity VHH antibody fragments // Bulletin of Russian State Medical University. 2019. No. 1, pp. 27–33.

24. Tillib S.V., Ivanova T.I., Vasilev L.A. Fingerprint-like Analysis of “Nanoantibody” Selection by Phage Display Using Two Helper Phage Variants // *Acta Naturae*. 2010. Vol. 2, No. 3 (6), pp. 85–93.
25. Тиллиб С.В. Адаптированные однодоменные антитела для инновационных технологий // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 1. С. 27–29.
26. Vyatchanin A.S., Tillib S.V. Modifications in the Phage Display Procedure to Increase Selection Efficiency of Antigen-Binding Domains on Distinguished Single-Chain Camel Antibodies // *Biotechnology in Russia*. 2008. No. 4, pp. 30–38.
27. Тиллиб С.В., Ефимов Г.А., Губернаторова Е.О. [и др.]. Получение и характеристика комбинантных однодоменных антител из ламы, специфически связывающихся с интерлейкином-6 человека // *Российский иммунологический журнал*. 2015. Т. 9 (18). № 2. С. 93–110.
28. Klooster R., Maassen B.T.H., Stam J.C. et al. Improved anti-IgG and HSA affinity ligands: Clinical application of VHH antibody technology // *Journal of Immunological Methods*. 2007. Vol. 324, No. 1-2, pp. 1–12.
29. Syrova N.A., Terekhova I.V., Tereshkina N.E. et al. Culturing of Hybridomas Producing Diagnostically Significant Monoclonal Antibodies to *Francisella tularensis* // *Biotechnology in Russia*. 2012. No. 2, pp. 66–72.
30. Gribova I.Yu., Tillib S.V., Tutikhina I.L. et al. Effective Genetic Expression of Nanoantibodies by Recombinant Adenoviral Vector in vitro // *Acta Naturae*. 2011. Vol. 3, No. 3 (10), pp. 64–70.

### References

1. Tillib S.V. *Molekulyarnaya biologiya*. 2011. V. 45. № 1, pp. 77–85.
2. Novikov V.V., Pimenov V.K., Vyaz'mina E.S. et al. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo. Seriya: Biologiya*. 1999. № 1, pp. 143–147.
3. Royt A., Brostoff Dzh., Meyl D. *Immunologiya* [Immunology]. M.: Mir, 2000.
4. Gusel'nikova V.V., Korzhhevskiy D.E. NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. *Acta Naturae*. 2015. Vol. 7, No. 2 (25), pp. 42–47.
5. Sedykh S.E., Nevinskiy G.A. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2018. V. 5. № 2, pp. 30–40.
6. Dorokhov Y.L., Sheshukova E.V., Kosobokova E.N. et al. Functional role of carbohydrate residues in human immunoglobulin G and therapeutic monoclonal antibodies. *Biochemistry* (Moscow). 2016. Vol. 81, No. 8, pp. 835–857.
7. Sakovich A.R. Profil' immunoglobulinov u patsientov s ostrym sinusitom. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2014. № 1 (14), pp. 46–51.
8. Seleznev S.B. *Niva Povolzh'ya*. 2008. № 1 (6), pp. 59–64.

9. Gorshkova E.N., Vasilenko E.A., Tillib S.V. et al. *Meditinskaya immunologiya*. 2016. V. 18. № 6, pp. 505–520.
10. Garas M.N., Tillib S.V., Zubkova O.V. et al. Construction of a pIX-modified Adenovirus Vector Able to Effectively Bind to Nanoantibodies for Targeting. *Acta Naturae*. 2014. Vol. 6, No. 2 (21), pp. 95–105.
11. Gladyshev P.P., Vasil'ev A.A., Morenkov O.S. et al. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 2016. № 51, pp. 22–48.
12. Dormeshkin D.O., Brichko E.A., Gilep A.A. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*. 2017. № 2, pp. 93–110.
13. Lushova A.A., Byazrova M.G., Prilipov A.G. et al. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017. V. 51, № 6, pp. 899–906.
14. Karabelskii A.V., Nemankin T.A., Ulitin A.B. et al. Design of innovate preparations of monoclonal antibodies. *Biotechnology in Russia*. 2017. No. 1, pp. 10–29.
15. Danilov S.M. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017. V. 51. № 6, pp. 1046–1061.
16. Kuklina G.V., Elagin G.D., Fomenkov O.O. et al. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2017. № 2, pp. 67–71.
17. Nemudraya A.A., Richter V.A., Kuligina E.V. Phage Peptide Libraries As a Source of Targeted Ligands. *Acta Naturae*. 2016. Vol. 8, No. 1 (28), pp. 48–57.
18. Ledebouer A.M., Besemer S., J.J.W. de Haard et al. Preventing Phage Lysis of *Lactococcus lactis* in Cheese Production Using A Neutralizing Heavy-Chain Anti-body Fragment from Llama. *Journal of Dairy Science*. 2002. Vol. 85, No. 6, pp. 1376–1382.
19. Deyev S.M., Polianovskii O.L. Monoclonal Antibodies for Diagnostics and Therapy. *Biotechnology in Russia*. 2008. No. 2, pp. 1–15.
20. Deyev S.M., Lebedenko E.N. Modern Technologies for Creating Synthetic Antibodies for Clinical Application. *Acta Naturae*. 2009. Vol. 1, No. 1 (1), pp. 32–50.
21. Osipova I. G., Vaganova O. A., Sakanyan E. I. Actual Problems in Standardization in RF of Biotechnological Medicinal Products on the basis of Monoclonal Antibodies. *Biotechnology in Russia*. 2017. No. 1, pp. 80–90.
22. Deyev S.M., Lebedenko E.N., Petrovskaya L.E. et al. Man-made antibodies and immunoconjugates with desired properties: function optimization using structural engineering. *Russian chemical reviews*. 2015. Vol. 84, No. 1, pp. 1–26.
23. Kravchenko Y.E., Ivanov S.V., Kravchenko D.C. et al. Combination of ribosome and phage display for fast selection of high affinity VHH antibody fragments. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019. No. 1, pp. 27–33.
24. Tillib S.V., Ivanova T.I., Vasilev L.A. Fingerprint-like Analysis of “Nanoantibody” Selection by Phage Display Using Two Helper Phage Variants. *Acta Naturae*. 2010. Vol. 2, No. 3 (6), pp. 85–93.



25. Tillib S.V. *Allergologiya i immunologiya*. 2016. V. 17. № 1, pp. 27–29.
26. Vyatchanin A.S., Tillib S.V. Modifications in the Phage Display Procedure to Increase Selection Efficiency of Antigen-Binding Domains on Distinguished Single-Chain Camel Antibodies. *Biotechnology in Russia*. 2008. No. 4, pp. 30–38.
27. Tillib S.V., Efimov G.A., Gubernatorova E.O. et al. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2015. V. 9 (18). № 2, pp. 93–110.
28. Klooster R., Maassen B.T.H., Stam J.C. et al. Improved anti-IgG and HSA affinity ligands: Clinical application of VHH antibody technology. *Journal of Immunological Methods*. 2007. Vol. 324, No. 1-2, pp. 1–12.
29. Syrova N.A., Terekhova I.V., Tereshkina N.E. et al. Culturing of Hybridomas Producing Diagnostically Significant Monoclonal Antibodies to *Francisella tularensis*. *Biotechnology in Russia*. 2012. No. 2, pp. 66–72.
30. Gribova I.Yu., Tillib S.V., Tutikhina I.L. et al. Effective Genetic Expression of Nanoantibodies by Recombinant Adenoviral Vector in vitro. *Acta Naturae*. 2011. Vol. 3, No. 3 (10), pp. 64–70.

#### ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Андреев Алексей Алексеевич**, студент

**Лопина Надежда Петровна**, кандидат химических наук, доцент

**Бордина Галина Евгеньевна**, кандидат биологических наук, доцент

**Некрасова Елизавета Георгиевна**, кандидат медицинских наук, доцент

*Тверской государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Советская, 4, г. Тверь, 170100, Российская Федерация  
aandreev01@yandex.ru*

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Andreev Alexey Alekseevich**, student

**Lopina Nadezhda Petrovna**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

**Bordina Galina Evgenievna**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor

**Nekrasova Elizaveta Georgievna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

*Tver State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation  
4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russian Federation  
aandreev01@yandex.ru*

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-41-72

УДК 616.89

## СУЛЬБУТИАМИН В ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ, НЕВРОЛОГИИ И ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Беккер Р.А., Быков Ю.В.*

**Цель исследования:** *представить читателю данные о фармакологической активности сульбутиамина (одного из липофильных производных тиамина), о механизмах его терапевтического эффекта, о его показаниях к применению и о доказательной базе для его применения в психиатрии, наркологии и неврологии, а также при некоторых общесоматических патологиях.*

**Методология проведения работы:** *мы провели поиск и изучение литературных данных о тиаминах и сульбутиамине в поисковых системах и базах данных PubMed, Google Scholar, Science Direct, с использованием соответствующих ключевых слов.*

**Результаты:** *найденные нами в ходе составления настоящего обзора литературные данные свидетельствуют о том, что сульбутиамин может обладать рядом ценных для клинической практики свойств, в частности, антиоксидантным, нейропротективным, ноотропным, психостимулирующим, энергизирующим и антиастеническим действием и, возможно, также умеренными антидепрессивными, анксиолитическими и анальгетическими свойствами. Он может быть эффективным в составе комплексной терапии деменции Альцгеймера, депрессивных и тревожных расстройств, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, астенических состояний разного генеза и др.*

**Область применения результатов:** *результаты этого обзора заслуживают самого широкого применения в психиатрии, наркологии и неврологии.*

**Ключевые слова:** *сульбутиамин; тиамин; липофильные аналоги тиамина; астения; депрессивные расстройства; расстройства аутистического спектра; синдром дефицита внимания и гиперактивности.*

## SULBUTHIAMINE IN PSYCHIATRY, ADDICTION MEDICINE, NEUROLOGY AND GENERAL MEDICINE (SCIENTIFIC REVIEW)

*Bekker R.A., Bykov Yu.V.*

**Purpose:** *To provide the reader the comprehensive scientific data regarding the pharmacological activity of sulbutiamine (one of the lipophilic derivatives of thiamine), the putative mechanisms of its therapeutic effect, indications for its use in medicine, and, finally, the existing evidence base for its use in psychiatry, addiction medicine and neurology, as well as in some somatic pathologies.*

**Methodology:** *To this goal, we have searched and studied the available scientific data on thiamine and sulbutiamine using search engines and databases PubMed, Google Scholar, Science Direct, with the use of corresponding keywords.*

**Results:** *The data we have obtained in the process of compiling this review indicate that sulbutiamine can have several properties which are valuable for clinical practice. It can have antioxidant, neuroprotective, nootropic, psychostimulant, energizing and antiasthenic effects and, possibly, also moderate antidepressant, anxiolytic and analgesic properties. It might be effective as a part of combination therapy in Alzheimer dementia, major depression, anxiety disorders, autistic spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, asthenia of different origin, and so on.*

**Practical implications:** *The results we have presented in this review deserve the widest application in psychiatry, addiction medicine and neurology.*

**Keywords:** *sulbutiamine; thiamine; lipophilic thiamine analogues; asthenia; depressive disorders; autism spectrum disorders; attention deficit hyperactivity syndrome.*

### Введение и историческая справка

История изучения липофильных производных тиамина восходит к 1950-м годам в Японии [1]. В те времена в этой стране была весьма распространена болезнь бери-бери, связанная с дефицитом тиамина и проявляющаяся прежде всего болезненной периферической полинейропатией, дилатационной кардиомиопатией с сердечной недостаточностью, отёками, анорексией, тяжёлыми паралитическими запорами, нарушениями функции ЦНС (в диапазоне от депрессии, до спутанности сознания по

типу описанной позже энцефалопатии Вернике, также относящейся к тиамин-дефицитным состояниям, психозов, деменции), иногда возникновением слепоты или глухоты. Столь высокая распространённость бери-бери в послевоенной Японии была обусловлена спецификой питания японцев преимущественно полированным рисом, в котором, в отличие от неполированного риса, ржи или пшеницы, содержание тиамина очень низкое [1].

Для лечения этих состояний применяли высокие дозы тиамина, вводимые парентерально (внутримышечно или внутривенно). Однако японских учёных не устраивала недостаточная эффективность терапии тиамином, поскольку из-за низкой липофильности он имел ограниченное проникновение в клетки, даже после парентерального введения больших доз. А это означало, что для коррекции выраженного дефицита тиамина требовалось много времени (много дней введения высоких доз тиамина), и за это время изменения в ЦНС могли стать необратимыми. Кроме того, длительное парентеральное введение препарата было попросту неудобно и болезненно, приводило к снижению комплаентности больных, развитию флебитов, постинъекционных абсцессов. А при приёме внутрь тиамин плохо всасывается, опять же из-за низкой липофильности и из-за быстрого насыщения специализированной транспортной системы (усваиваются только обычно присутствующие в пище количества, но не большие, фармакологические дозы) [1].

Осознав эту проблему, японские учёные стали экспериментировать с различными модификациями молекулы тиамина, стремясь создать такое соединение тиамина, которое было бы одновременно и высоколипофильным и потому хорошо всасывающимся в ЖКТ (то есть пригодным для перорального приёма), а также хорошо проникающим через липидные мембраны клеток путём пассивной диффузии (что позволяет быстро доставить в клетку большую его дозу, обойдя ограничения специализированного активного транспорта), и способным в клетке быстро гидролизываться с высвобождением биологически активного тиамина [1].

Первым шагом на этом пути был так называемый аллйтиамин – открытое в 1953 году природное соединение тиамина, обнаруженное японскими учёными в чесноке, и представляющее собой соединение тиамина с диаллил-сульфидом (пахучим веществом чеснока) [2]. Аллйтиамин намного более липофилен, чем тиамин, и поэтому быстро всасывается в ЖКТ, легко проникает в клетки, и легко гидролизуется в клетках до активного тиамина. В свою очередь, к изучению чеснока как возможного источника соединений тиамина учёных подтолкнуло старинное японское поверье о том, что будто бы чеснок способен излечивать бери-бери (на самом деле это не так: тиамина в нём мало) [3].

В дальнейшем учёные показали, что аллитиамин обладает активностью витамина В<sub>1</sub> даже у тех организмов, которые не способны его гидролизовать, т. е. вполне способен функционально замещать тиамин [4]. Это привело учёных к мысли поискать другие аналогичные липофильные соединения, обладающие такими свойствами, но более простые в синтезе, чем аллитиамин. Одним из ранних экспериментов этого рода были попытки применения тиамин пропил-дисульфида, или так называемого просульйтиамина, начавшиеся ещё в 1958 году [5].

Довольно быстро было показано, что дисульфидные соединения тиамин, такие, например, как просульйтиамин (тиамин пропил-дисульфид) или аллитиамин (тиамин диаллил-дисульфид) не просто более эффективны, чем S-ацильные производные тиамин, но и обладают некоторыми дополнительными фармакологическими свойствами, такими, как антиоксидантная активность (обусловленная способностью этих соединений образовывать в клетке, помимо тиамин, также сероводород – сильный восстановитель и важный внутриклеточный газообразный медиатор сигналов) и способность увеличивать мышечную выносливость, уменьшать астенизацию больных [6].

Кроме того, оказалось, что дисульфидные соединения тиамин обладают дезинтоксикационными свойствами, в частности, могут защищать нервные клетки и клетки ткани печени от отравления свинцом, трихлорэтиленом, цианидом [6]. Помимо этого, дисульфидные соединения тиамин легко восстанавливаются до активных форм витамина В<sub>1</sub> в присутствии цистеина или глутатиона, в то время как S-ацильные соединения тиамин требуют гидролиза в печени при участии ферментов [6].

На основе этих данных, учёными были последовательно созданы сначала ещё более липофильный по сравнению с аллитиамином и просульйтиамином O-бутирилтиамин дисульфид (получивший в Японии сокращённое название BuTDS) [7, 8, 9, 10] и затем O-изобутирилтиамин дисульфид [11], а затем и герой нашего повествования – сульбутиамин, являющийся димером из двух молекул O-изобутирилтиамин, соединённых дисульфидным мостиком [12]. Как видно из приведённых ссылок, первое упоминание сульбутиамина в литературе относится к 1973 году [11].

### **Фармакодинамика и фармакокинетика**

Сульбутиамин – это высоколипофильный синтетический аналог тиамин (витамина В<sub>1</sub>) – димер из двух молекул тиамин изобутирата, соединённых дисульфидным мостиком [13]. В организме сульбутиамин способен

гидролизуются, превращаясь в тиамин и затем фосфорилируясь в его биологически активные коферментные формы (тиамина монофосфат, затем тиамина дифосфат и тиамина трифосфат) [14].

Благодаря своей высокой липофильности сульбутиамин, в отличие от тиамин, быстро и легко всасывается в ЖКТ, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [15]. Высокая липофильность сульбутиамина облегчает также его проникновение через липидный бислой плазматических мембран клеток и клеточных органелл путём пассивной диффузии, в отличие от тиамин, который для своего проникновения в клетку нуждается в активном транспорте с помощью специализированного высокоаффинного транспортёра, имеющего, однако, ограниченную производительность (т.е. быстро достигающего насыщения). Так, показано, что сульбутиамин в 20 раз активнее тиамин проходит через липидный бислой мембран клеток культуры нейробластомы [16].

В отличие от амфифильного S-ацильного производного тиамин бенфотиамина (S-бензоилтиамина O-монофосфата), приём которого приводит к повышению концентрации тиамин и его фосфатов только в периферических тканях и в печени, приём сульбутиамина, так же как и приём двух других высоколипофильных производных тиамин дисульфида, аллйтиамина и фурсультиамина, приводит к увеличению концентрации тиамин и его фосфатов также и в ЦНС [17].

После приёма сульбутиамина внутрь  $C_{\max}$  (пиковая концентрация) его в крови достигается через 1–2 часа, а  $T_{1/2}$  (период полувыведения) препарата составляет около 5 часов [18]. Выводится сульбутиамин с мочой, как в неизменённом виде, так и в виде метаболитов тиамин [13].

### Механизмы терапевтического эффекта

На макроуровне (на уровне анатомических структур мозга и отдельных клеток) основными мишенями воздействия сульбутиамина являются нейроны ретикулярной формации, ответственные за поддержание бодрствования и бдительность; клетки гиппокампа, благодаря которым реализуются сложные механизмы наученного реактивного и аффективного поведения; клетки Пуркинью коры головного мозга, которые образуют интегративный слой коры и участвуют в регуляции мотивации и контроле мышечного тонуса и двигательных реакций [13].

Ниже мы подробно рассмотрим механизмы реализации этих эффектов сульбутиамина на *микроуровне*, на уровне отдельных биохимических процессов.

### ***Влияние на холинергическую нейротрансмиссию***

Сульбутиамин способен улучшать память и когнитивные функции в экспериментах на животных. Этот эффект проявляется как на здоровых животных, так и в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера (БА). Показано, что этот эффект сульбутиамина опосредуется усилением холинергической нейротрансмиссии в гиппокампе и повышением захвата и утилизации холина нервными клетками с соответствующим увеличением биосинтеза и высвобождения ацетилхолина. Это может частично объяснять положительное влияние сульбутиамина на память, когнитивные функции и концентрацию внимания [19].

### ***Влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию***

Сульбутиамин увеличивает активность глутаматергической системы в префронтальной коре. Это тоже может вносить свой вклад в положительное влияние этого препарата на память, когнитивные функции и концентрацию внимания [20, 21, 22, 23].

### ***Влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию***

Помимо своего действия на холинергические и глутаматергические процессы, сульбутиамин увеличивает выделение дофамина в префронтальной коре. Он также повышает плотность дофаминовых рецепторов D<sub>1</sub> подтипа в префронтальной коре. Это тоже может частично объяснять положительное влияние сульбутиамина на когнитивные функции и концентрацию внимания, а также его эффективность при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [24, 25].

### ***Влияние на ГАМКергическую нейротрансмиссию***

Сульбутиамин и тиамин являются предшественниками тиамина трифосфата, который является активатором ГАМК-связанных хлорных каналов в нейронах, тем самым ускоряя передачу сигналов возбуждения между клетками [26].

### ***Специфическая тиаминаергическая нейротрансмиссия***

В последнее время появились данные и о том, что тиамин, возможно, сам по себе является одним из важных нейромедиаторов (возможно, не менее важным, чем моноамины и ацетилхолин). Он имеет собственные механизмы выделения из нервных клеток и обратного захвата, причём во многих случаях наблюдается его совместное выделение (ко-секреция) в

синаптическую щель вместе с ацетилхолином и с моноаминами. Обнаружены также специфические мембранные рецепторы к тиамину и тиаминоподобным соединениям, экспрессируемые в нервной ткани (TAS2R1) [26].

Возможно, что влияние сульбутиамина на эту специфическую тиаминергическую нейротрансмиссию также является одним из важных механизмов его терапевтического действия [26].

### ***Антиоксидантное и нейропротективное действие***

Показано, что сульбутиамин и N-ацетилцистеин (АЦЦ), в отличие от тиамина, являясь донорами сульфгидрильных групп, являются эффективными антиоксидантами и уменьшают оксидативный стресс, эксцитотоксичность глутамата, образование свободных радикалов, активацию проапоптотических белков и в конечном итоге апоптоз нейронов и клеток сетчатки. При этом сульбутиамин не только повышает концентрацию глутатиона и активность глутатион-сульфотрансферазы в клетках, подобно АЦЦ, но и увеличивает активность таких важных защитных ферментов, как каталаза, гемоксигеназа-1, и важного антиапоптотического белка Nrf2 [27]. Таким образом, сульбутиамин может оказывать ценное в клинике нейро- и ретинопротективное действие, например, при диабетической ретинопатии [27].

Другими авторами показано, что сульбутиамин способен оказывать нейропротективное действие при экспериментальном ишемическом insulte у животных, а также в экспериментальной модели ишемии в культуре пирамидальных нейронов коры (депривация кислорода и глюкозы) [28].

### ***Влияние на биосинтез факторов роста нейронов***

Показано, что сульбутиамин способен защищать от апоптоза нейроны и клетки сетчатки, искусственно лишённые таких ростовых факторов, как BDNF, NGF, VEGF (выращиваемые на искусственно обеднённой среде, без добавления сыворотки крови, или в условиях блокады производства факторов роста применением антисмысловой РНК), а в нормальных условиях способен увеличивать выработку этих факторов роста и стимулировать нейрогенез [29].

А ведь мы сегодня знаем, что повышение секреции BDNF и других факторов роста, по всей вероятности, является общим конечным механизмом реализации антидепрессивного эффекта всех известных классов антидепрессантов (АД), а также лития, вальпроатов, некоторых атипичных антипсихотиков (ААП) [30].



Это заставляет предположить, что сульбутиамин также может если и не обладать самостоятельной антидепрессивной активностью, то, во всяком случае, может способствовать усилению антидепрессивного эффекта других препаратов [30].

### ***Влияние на циркадные ритмы и архитектуру сна***

Показано, что сульбутиамин способен увеличивать время бодрствования, уменьшать дневную сонливость и потребность во сне и улучшать показатели индекса бодрствования на ЭЭГ в период активного состояния, одновременно улучшая фазовую структуру сна, у экспериментальных приматов (макак) [31].

Также показано, что сульбутиамин способен нормализовывать циркадные ритмы, в том числе ритмы и архитектуру сна, и улучшать интеллектуальные функции больных, уменьшая десинхроноз [15].

### **Терапевтические мишени сульбутиамина в психиатрической практике** ***Биполярное аффективное расстройство*** ***и униполярные депрессивные расстройства***

Сульбутиамин и бенфотиамин способны тормозить активность фермента гликоген-синтазы киназы 3-бета ( $GSK3\beta$ ) [32], важного фермента, нарушения регуляции которого играют роль в патогенезе БА, а также в патогенезе биполярного аффективного расстройства (БАР), униполярных депрессивных расстройств, шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС), тревожных расстройств (ТР) [33].

Известно, что торможение активности фермента  $GSK3\beta$  постулируется в качестве одного из важных механизмов нормотимического, антиманиакального, нейропротективного и антидепрессивного действия препаратов лития [34], вальпроатов [35], кветиапина [36], оланзапина и клозапина [37], а возможно, и других ААП и нормотимиков (НТ) [38].

Описан один интересный пациент с БАР 2-го типа с преобладанием депрессий, который начал самовольно употреблять сульбутиамин (доступный в качестве БАД без рецепта во многих западных странах) на почве неэффективности предшествующей терапии АД, ААП и НТ. Начав принимать сульбутиамин, этот пациент быстро отметил его положительное антидепрессивное действие. На этом основании он начал самовольно увеличивать принимаемые им дозы сульбутиамина, вплоть до 2000 мг/сут. Интересно, что сами по себе такие дозы сульбутиамина не привели к развитию каких-либо вредных последствий у этого пациента. Однако пациент, считая, что ему помогает только сульбутиамин, прекратил принимать НТ и ААП и перестал

регулярно посещать психиатра с профилактическими визитами. Это закономерно привело к развитию у него маниакального эпизода [39].

В одной из статей утверждается, что сульбутиамин сам по себе не обладает антидепрессивным эффектом, но может положительно влиять на поведенческие реакции и на уровень энергии и активности у пациентов с депрессией, уменьшать астению, улучшать когнитивные функции у этих пациентов. Потенциально это способно дать лучшую адаптацию пациентов в социальной, профессиональной и семейной сферах после перенесённого депрессивного эпизода [40].

Важно также отметить, что у пациентов с депрессией, вследствие снижения аппетита, повышенного влечения к сладкому и нередкого злоупотребления алкоголем, дефицит тиамин встречается часто. Он может усугублять депрессивную симптоматику и вызывать резистентность к терапии АД, а порой даже может служить причиной развития энцефалопатии Вернике [41].

Порог подозрения на дефицит тиамин у пациентов с депрессией должен быть снижен. Во всех случаях депрессии, подозрительных на сопутствующий дефицит тиамин, назначение тиамин и его липофильных производных должно быть произведено как можно скорее, во избежание необратимых последствий [41].

### ***Расстройства пищевого поведения***

Расстройства пищевого поведения (РПП), такие, как нервная анорексия (НА), нервная булимия (НБ) и компульсивное переедание (КП), также могут сопровождаться выраженным дефицитом витамина В<sub>1</sub>, вплоть до развития энцефалопатии Вернике [41].

В случае НА это обусловлено снижением поступления тиамин с пищей, а также нередким злоупотреблением «потогонными» физическими упражнениями (потеря тиамин с потом), слабительными и мочегонными, вызыванием рвоты (потери тиамин с калом, мочой и рвотными массами). В случае НБ это обусловлено необычным составом рациона, несбалансированным, богатым простыми углеводами, а также частыми периодами самоограничения в еде вплоть до полного голодания, злоупотреблением слабительными и мочегонными, вызыванием рвоты. В случае КП имеет значение несбалансированность диеты (к самоограничению и «чисткам» эти пациенты, в отличие от булимиков, не прибегают) [41].

В подобных случаях, а также при любых других психических расстройствах, сопровождающихся нарушением пищевого поведения, снижением аппетита или отказом от еды, порог для назначения тиамин и его

липофильных производных также должен быть низким, а уровень подозрения на его возможный дефицит – высоким [41].

МакКормик и соавторы отмечают также, что многие пациенты с психическими расстройствами страдают ожирением или метаболическим синдромом (МС), и вследствие этого нередко подвергаются бариатрическим операциям на ЖКТ. А бариатрические операции и вызываемая ими мальабсорбция тиамина являются независимым фактором риска тиамин-дефицитных состояний [41].

### ***Шизофрения и расстройства шизофренического спектра***

Имеются предварительные данные о том, что сульбутиамин улучшает память и когнитивные функции у пациентов с шизофренией и РШС [42]. Важно также иметь в виду, что у пациентов с шизофренией и РШС, вследствие их необычных пищевых пристрастий, нередкого отказа от еды по бредовым причинам или из-за наличия обонятельных и вкусовых галлюцинаций, а также вследствие вызываемого АП повышения аппетита на сладкое, дефицит тиамина встречается очень часто, и иногда приводит к развитию клинически выраженной энцефалопатии Вернике [43].

Так, описан 51-летний мужчина с шизофренией, не употреблявший алкоголя, у которого энцефалопатия Вернике развилась вследствие необычных пищевых пристрастий и пониженного питания. У этого пациента психотическая симптоматика не купировалась до тех пор, пока к лечению не был присоединён тиамин, а затем фурсультиамин [43].

Ещё более интересно то, что у многих больных шизофренией и РШС обнаруживаются нарушения в работе фермента транскетолазы и нарушения кислотно-основного баланса. Основываясь на этих данных, авторы одной статьи предложили в качестве адъювантной терапии к АП высокие дозы тиамина и фурсультиамина или сульбутиамина, а также ацетазоламид (диакарб), исправляющий патологический сдвиг рН ликвора. Они сумели показать, что такая терапия улучшает результаты лечения, причём как в отношении позитивной, так и в отношении негативной симптоматики, и способствует снижению резистентности к АП [44].

### ***Расстройства аутистического спектра***

Расстройства аутистического спектра (РАС) сопровождаются нарушениями обмена тиамина и содержания ряда микроэлементов в организме, а также изменениями в активности транскетолазы, ключевого тиамин-зависимого фермента [45].

Описана семья, в которой было двое детей с тяжёлой формой РАС (которая ранее классифицировалась бы как ранний детский аутизм – РДА), и один ребёнок с более лёгкой, высокофункциональной формой РАС, которая ранее классифицировалась бы как синдром Аспергера (СА). Мать этих детей страдала алкоголизмом. У всех этих детей, так же как и у их матери, обнаруживалась вегетативная дисавтономия (нарушения работы вегетативной нервной системы) и признаки дефицита витамина В<sub>1</sub>. Лечение этих детей липофильными производными тиамин (сульбутиамином, фурсультиамином) и нормализация их диеты привели к улучшению как симптоматики РАС, так и симптоматики вегетативной дисавтономии [46].

В другом интересном случае тяжёлая форма РАС (ранее классифицированная как РДА) у ребёнка оказалась связанной с перенесённой в раннем детстве энцефалопатией Вернике. Это было подтверждено с помощью МРТ [47]. Состояние этого ребёнка значительно улучшилось после лечения тиамин и сульбутиамином [47].

Авторы, описавшие данный клинический случай, подчеркнули важность дифференциальной диагностики истинных, или идиопатических, форм РАС, и псевдо-РАС, обусловленных перенесённой в раннем детстве энцефалопатией Вернике, необходимость включения энцефалопатии Вернике в круг дифференциальной диагностики при РАС, а также обратимость состояний псевдо-РАС, обусловленных энцефалопатией Вернике, при своевременном и энергичном лечении производными тиамин [47].

В одном пилотном исследовании 2002 года прицельно исследовалась эффективность фурсультиамин (тиамин тетрагидрофурфурил дисульфид) и сульбутиамин при лечении РАС. Были получены положительные результаты [48].

А автор другой статьи подчёркивает, что стволовые структуры мозга, которые в наибольшей степени затрагиваются при РАС, как раз в наибольшей степени чувствительны к дефициту тиамин. По его мнению, дефицит тиамин, как малая форма энцефалопатии Вернике, может лежать в основе многих случаев РАС [49].

### ***Синдром дефицита внимания и гиперактивности***

Показано, что повышенное потребление тиамин в детском возрасте способствует значительному смягчению симптоматики не только РАС, но и СДВГ. Липофильные производные тиамин, такие, как фурсультиамин (тиамин тетрагидрофурфурил дисульфид) и сульбутиамин, способны оказывать лечебное действие при этих состояниях [50].

Это подтверждается и в экспериментальной модели СДВГ, каковой являются мыши с генотипом DBA/2j [50]. У детей с так называемым «гиперкинетическим синдромом» (так раньше называли СДВГ) применение высоких доз витаминов группы В, и в частности липофильных аналогов витамина В<sub>1</sub>, вызывает улучшение концентрации внимания, снижение гиперактивности, улучшение успеваемости и обучаемости [51, 52, 53].

### *Деменции, в частности болезнь Альцгеймера*

Сульбутиамин, усиливая холинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и гиппокампе, приводит к умеренному клиническому улучшению у больных с начальными и средними стадиями БА. Он также усиливает антидементное и нейропротективное действие мемантина и ингибиторов холинэстеразы (ИАХЭ), таких, как донепезил, ривастигмин, галантамин [54].

Аналогичное положительное влияние на течение БА в ранних стадиях оказывает и другое липофильное производное тиамина – фурсультиамин [55].

В экспериментах на трансгенных мышях с экспериментальным аналогом БА сульбутиамин и бенфотиамин оказались способны уменьшать отложения β-амилоида в клетках мозга мыши, тормозить прогрессирование поведенческих и когнитивных изменений и уменьшать активацию генов GSK3β (гликоген-синтазы киназа 3-бета) и пресенилина-1, играющих важную роль в патогенезе БА [32].

### **Терапевтические мишени сульбутиамина в неврологической практике *Астенический синдром***

Ещё в самом начале клинического изучения сульбутиамина, в 1979 году, было показано, что он способен эффективно уменьшать астенические явления, нервно-психическую и мышечную слабость [12].

Позднее эффективность сульбутиамина была подтверждена в большом числе РКИ при астениях различного генеза, например, при постинфекционной и послеродовой астении, при сексуальных расстройствах, а также при астении после больших физических нагрузок у спортсменов [56].

В целом ряде плацебо-контролируемых РКИ с использованием психометрических тестов и оценочных шкал была показана высокая эффективность сульбутиамина при симптоматической терапии функциональных астенических состояний [57]. Рассмотрим отдельные работы, как контролируемые, так и открытые, подробнее.

Так, российскими исследователями показано, что в остром периоде инсульта у лиц с диагностированным астеническим синдромом сульбутиамин снижает выраженность астении и других коморбидных проявлений, улучшает неврологический статус. Препарат назначался в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 4 недель [58].

В ещё одном открытом исследовании, в котором участвовали 58 подростков (15–18 лет), страдающих психическими расстройствами пограничного уровня с ведущим астеническим синдромом, сульбутиамин продемонстрировал выраженное антиастеническое, ноотропное, а также мягкое анксиолитическое и вегетотропное действие. При этом не наблюдалось каких-либо побочных эффектов (ПЭ) или отказов от лечения [59].

В другом неконтролируемом исследовании у амбулаторных геронтологических пациентов с астеническими расстройствами было показано, что, сульбутиамин в дозе 400 мг один раз в сутки не только купирует астенические проявления, но и улучшает когнитивные функции у пациентов пожилого и старческого возраста [60].

В ещё одном исследовании назначение сульбутиамина по 200 мг 2 раза в сутки привело к снижению выраженности астенической симптоматики у 30 пациентов, которые перенесли ишемический инсульт или острый инфаркт миокарда. Авторы отметили отсутствие у сульбутиамина каких-либо существенных ПЭ и возможность его комбинации с другими лекарственными средствами [61].

Сульбутиамин также оказался эффективен у пациентов с постинфекционной астенией. У них применение этого препарата купировало вялость, повышало аппетит и физическую выносливость [18].

Другой группой авторов было показано, что сульбутиамин даёт выраженное и стойкое улучшение состояния пациентов, перенёсших черепно-мозговую травму (ЧМТ). При этом наибольшей редукции под влиянием сульбутиамина подвергались именно симптомы посттравматической астении. В этом отношении сульбутиамин превосходил по эффективности пирацетам [62].

Также была показана эффективность и хорошая переносимость препарата сульбутиамин у пациентов с соматоформной вегетативной дисфункцией (СВД) и выраженной астенией. Эти авторы констатируют, что, по их мнению, сульбутиамин «обладает выраженным антиастеническим и вегетотропным эффектом, способствует нормализации фазовой структуры сна и общего фона настроения, а также улучшению качества жизни пациентов с астеническими состояниями разного генеза» [63].

В ещё одной работе было показано, что применение сульбутиамина в дозе 200 мг 2 раза в сутки на протяжении минимум 30 дней эффективно в лечении астенических состояний, возникающих на фоне различной соматической патологии. В той выборке пациентов, с которой работали авторы этой статьи, наилучший эффект от применения сульбутиамина наблюдался у тех пациентов, у которых астения сочеталась с бессонницей (диссомнией) и/или с тревожностью [64].

Авторы ещё одной статьи рекомендуют включать сульбутиамин в дозе 400–600 мг/сут в схему медикаментозного лечения пациентов, перенёвших инсульт и проходящих реабилитацию, с целью уменьшения проявлений постинсультной астении и облегчения процесса реабилитации [65].

В другой статье российских авторов отмечается, что применение сульбутиамина способствует улучшению координации движений, концентрации внимания, способности к запоминанию и воспроизведению информации, а также повышению устойчивости к развитию переутомления мышц, и в целом к воздействию различных стрессовых факторов [66].

Ещё одна группа российских авторов рекомендует с целью коррекции астенических проявлений и лёгких когнитивных нарушений (КН) у пациентов с начальными формами хронических сосудистых заболеваний головного мозга применять сульбутиамин курсами в дозе 200 мг 2 раза в день на протяжении 20 дней, в комбинации с дельтараном в дозе 0,3 мг интраназально утром в течение 10 дней [67].

Ещё один автор пишет, что сульбутиамин «оказывает положительное влияние на субъективное чувство, связанное с интеллектуально-психической деятельностью, ощущением жизненного тонуса, комфортностью осуществления произвольной интеллектуальной деятельности и моторики». Согласно его утверждению, «сульбутиамин интенсивно редуцирует астенические проявления, и почти в 50% случаев полностью выводит из состояния функциональной астении» [68].

Другой автор указывает, что комплексная терапия, включающая сульбутиамин, у пациентов с астеническим симптомокомплексом, развивающимся в рамках ТР, невротических и постстрессовых расстройств (то есть у пациентов, страдающих тем симптомокомплексом, который старые авторы когда-то называли «неврастенией»), даёт более выраженный клинический эффект, и быстрее приводит к уменьшению или даже полному исчезновению большинства симптомов как астенического симптомокомплекса, так и собственно ТР, невротического или постстрессового

расстройства, в сопоставлении со стандартной комплексной терапией, не включающей сульбутиамин [69].

Кроме того, этим же автором показано, что сульбутиамин может обладать иммунорегулирующими свойствами. Он оказывает модулирующий эффект на процессы позитивной и негативной активации лимфоцитов, нормализует соотношение CD95/CD25 лимфоцитов и тормозит реализацию программы апоптоза иммунных клеток [69].

### *Эпилепсия*

Приводятся данные о положительном влиянии сульбутиамина на память, концентрацию внимания и когнитивные функции, качество сна, а также об уменьшении проявлений астении и депрессии и о некотором уменьшении частоты судорожных припадков при включении этого препарата в состав комплексной терапии у пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией [70].

### *Диабетическая полинейропатия*

Будучи липофильным производным тиамина, хорошо проникающим в нервную ткань и способным метаболизироваться в тиамин, сульбутиамин закономерно улучшает функцию периферических нервов при диабетической полинейропатии, в патогенезе которой большую роль играет дефицит витамина В<sub>1</sub>. Наряду с улучшением клинических симптомов полинейропатии, в группе, получавшей сульбутиамин, были зарегистрированы также значительные улучшения электрофизиологических показателей (проводимости в нервном стволе), по сравнению с контрольной группой, получавшей тиамин [71].

### *Болевые синдромы*

Ещё в 1973 году было показано, что сульбутиамин и другие липофильные производные тиамина обладают анальгетическими свойствами. Анальгетический эффект сульбутиамина и других липофильных производных тиамина проявляется не только при различных хронических болевых синдромах (ХБС), но и при экспериментально вызванной острой боли у добровольцев. Предполагается, что анальгетический эффект липофильных производных тиамина опосредуется модуляцией ими моноаминергической, глутаматергической и/или холинергической нейротрансмиссии [11].

Сравнительно недавно, в 2006 году, российскими исследователями было показано, что сульбутиамин может быть эффективен в составе ком-



плексной терапии у пациентов с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) [72].

### **Терапевтические мишени сульбутиамина в наркологической практике**

Дефицит витамина В<sub>1</sub> особенно актуален при алкогольной зависимости (АЗ). Он может приводить к выраженному неврологическому дефициту, инвалидизации и смертности [73]. Именно дефицит этого витамина лежит в основе патогенеза развития энцефалопатии Вернике, частого и опасного осложнения АЗ [74].

Несмотря на то, что прицельных исследований по применению именно сульбутиамина (а не тиамин) при АЗ пока нет, это может рассматриваться как перспективное направление исследований, в связи со схожестью строения тиамин и сульбутиамина и со способностью сульбутиамина быстро метаболизироваться в клетках в тиамин, а также его хорошим проникновением через ГЭБ и внутрь клеток [74].

Показано, что сульбутиамин эффективен в устранении астенических и депрессивных симптомов в постабстинентном периоде и в периоде становления и поддержания ремиссии при различных формах химических зависимостей у подростков, по сравнению с контрольной группой подростков, получавшей плацебо. Было отмечено также, что в некоторых случаях для достижения стойкого положительного эффекта у этой категории пациентов необходима длительная (более 1 месяца) терапия сульбутиамином [15].

### **Терапевтические мишени сульбутиамина при иных нозологиях *Эректильная дисфункция***

Согласно одному из исследований, сульбутиамин может быть эффективным препаратом при лечении психогенной эректильной дисфункции (ЭД). В этом исследовании 20 пациентов с психогенной ЭД получали сульбутиамин в дозе 400 мг/сут (200 мг 2 раза в сутки) на протяжении 30 дней. После лечения эректильная функция улучшилась у 16 из 20 пациентов [75].

### ***Послеоперационный парез кишечника***

Сульбутиамин и другие липофильные соединения тиамин обладают способностью устранять или уменьшать послеоперационный парез кишечника. Возможно, это связано с усилением под их влиянием холинергической нейротрансмиссии [10].

### ***Недержание мочи, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря***

Сульбутиамин и другие липофильные производные тиамин способны уменьшать проблемы с недержанием мочи и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП). Вероятно, это связано с модулированием ими холинергической и/или адренергической нейропередачи [8, 9].

### ***Сердечная недостаточность, гипотонические состояния, аритмии***

Сульбутиамин и другие липофильные производные тиамин способны улучшать сократимость миокарда не только при хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанной с бери-бери, но и при ХСН другого генеза, улучшают способность больных с гипотензией поддерживать нормальное артериальное давление. При проведении общей анестезии галотаном и другими подобными анестетиками сульбутиамин или фурсультиамин улучшают сократимость миокарда, снижают вероятность развития аритмий, уменьшают патологическую гиперчувствительность миокарда к адреналину, уменьшают гипотензию [7].

### ***Спортивная медицина***

Сульбутиамин, благодаря его энергизирующим, активирующим, умеренным стимулирующим и антиоксидантным свойствам, способности уменьшать мышечную утомляемость и повышать выносливость, используется в спортивной медицине в качестве допинга в соревновательном и восстановительном периодах. Так, в частности, из 16 000 проб мочи спортсменов, проанализированных в российской антидопинговой лаборатории в 2009 году, 100 проб содержали сульбутиамин, причём это были пробы, взятые именно в соревновательный период [76].

### **Заключение**

Как показывает проведённый нами обзор литературы, сульбутиамин может являться эффективным и безопасным средством коррекции астенических нарушений самого разного генеза, включая постинфекционные, посттравматические, постабстинентные и другие астенические состояния.

Кроме того, сульбутиамин может оказывать положительное влияние на когнитивное функционирование пациентов с БА, сосудистыми деменциями, другими психическими расстройствами (униполярные депрессии, БАР, шизофрения и РШС, различные ТР). Он также может способствовать уменьшению выраженности симптоматики при СДВГ и при РАС.

По некоторым данным, сульбутиамин может сам обладать умеренной антидепрессивной и анксиолитической активностью. Поэтому он может применяться в составе комплексной терапии депрессивных расстройств, различных ТР.

Сульбутиамин метаболизируется в организме в тиамин. Поэтому его применение может быть уместным во всех тех случаях, когда уместно применение тиамина, например при АЗ и её последствиях (алкогольная энцефалопатия, алкогольная полинейропатия и др.), при диабетической ретинопатии и полинейропатии, при РПП, сопровождающихся дефицитом тиамина и др.

Благодаря своему влиянию на холинергические и другие системы организма, сульбутиамин также обладает рядом интересных соматотропных свойств, таких, как способность уменьшать послеоперационный парез кишечника, симптомы недержания мочи при НДМП, способность улучшать сократимость миокарда и уменьшать склонность к гипотензии. Это позволяет применять его и в лечении соответствующих соматических патологий.

#### **Список литературы**

1. Inouye K., Katsura E. "Etiology and pathology of beriberi." In: Shimazono N, Katsura E, editors. *Beriberi and Thiamine Igaku Shoin Ltd*, 1965, pp. 1–28.
2. Lonsdale D. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a little known therapeutic agent. *Med Sci Monit*, 2004, vol. 9, no. 10, pp. RA199-203.
3. Matsukawa T., Yurugi S., Matsuoka T. Products of the reaction between thiamine and ingredients of the plants of Allium genus: detection of allithiamine and its homologs. *Science*, 1953, vol. 3064, no.118, pp. 325–327. doi: 10.1126/science.118.3064.325.
4. Lilly V.G., Barnett H.L., Anderson B.G. The effects of allithiamine on some thiamine-requiring organisms. *Science*, 1953, vol. 3071, no. 118, pp. 548–549. doi: 10.1126/science.118.3071.548.
5. Asahi Y. Polarographic determination of ascorbic acid, riboflavin, pteroylglutamic acid, 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate, thiamine, niacinamide and thiamine propyl disulfide in multivitamin preparations. *J Vitaminol (Kyoto)*, 1958, vol. 2, no. 4, pp. 118–125. doi: 10.5925/jnsv1954.4.118.
6. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2006, vol. 1, no. 3, pp. 49-59. doi: 10.1093/ecam/nek009
7. Murakami S., Arakawa T., Nakagawa M. Therapeutic effect of O-butyryl-thiamine disulfide (BuTDS) on cardiac function under general anesthesia – with

- reference to improvement of ECG findings. *Nihon Geka Hokan*, 1966, vol. 5, no. 35, pp. 879–904.
8. Tanaka H., Mizoguchi M., Fujimoto Y., Ishibe T. Clinical use of BuTDS in urological field. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 8, no. 12, pp. 811–822.
  9. Gotoh K., Shinoda T., Kimura Y., Isogai K., Nishi M. Clinical experience with BuTDS in urological field. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 7, no. 12, pp. 709–712.
  10. Tsuchida M., Kimura Y. Effects of BuTDS on postoperative intestinal paralysis. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 8, no. 12, pp. 808–810.
  11. Fujihira E., Tarumoto Y., Ajioka M., Mori T., Nakazawa M. Analgesic effect of o-isobutyryl-thiamine disulfide on experimentally induced pain. *Yakugaku Zasshi*, 1973, vol. 3, no. 93, pp. 388–391.
  12. Balestreri R., Bertolini S., Barban G. Effect of bis-(isobutyryloxy-2-ethyl)-1-N-(amino-4-methyl-2-pyrimidyl-5) methyl formamido-2-propene-1-yl disulfide (Sulbutiamin) in neurasthenic and neuroastheniform syndromes. *Arch Maragliano Patol Clin*, 1979, no. 35, pp. 19–34.
  13. Морозов П.В. Новое в лечении астении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 3. С. 154–159.
  14. Bettendorff L., Weekers L., Wins P., Schoffeniels E. Injection of sulbutiamine induces an increase in thiamine triphosphate in rat tissues. *Biochem Pharmacol*, 1990, vol. 11, no. 40, pp. 2557–2560. doi: 10.1016/0006-2952(90)90099-7
  15. Гусев С.И., Трифонов О.И., Снигирева Г.Я. Применение энериона для лечения астенических состояния в период длительных ремиссий опийной наркомании у осужденных подростков // Вопросы наркологии. 2005. № 6. С. 21–28.
  16. Bettendorff L. The compartmentation of phosphorylated thiamine derivatives in cultured neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta*, 1994, vol. 1, no. 1222, pp. 7–14. doi: 10.1016/0167-4889(94)90019-1
  17. Volvert M.L., Seyen S., Piette M., Evrard B., Gangolf M., Plumier J.C., Bettendorff L. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*, 2008, no. 8, pp. 10. doi: 10.1186/1471-2210-8-10
  18. Новикова Л.Я. Астения – проблема современности // Уральский медицинский журнал. 2004. № 1. С. 22–26.
  19. Micheau J., Durkin T.P., Destrade C., Rolland Y., Jaffard R. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985, vol. 2, no. 23, pp. 195–198. doi: 10.1016/0091-3057(85)90555-6

20. Parada-Turska J., Turski W.A. Excitatory amino acid antagonists and memory: effect of drugs acting at N-methyl-D-aspartate receptors in learning and memory tasks. *Neuropharmacology*, 1990, vol. 12, no. 29, pp. 1111–1116. doi: 10.1016/0028-3908(90)90034-o
21. Staubli U., Rogers G., Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, vol. 2, no. 91, pp. 777–781. doi: 10.1073/pnas.91.2.777
22. Puma C., Baudoin C., Bizot J.C. Effects of intraseptal infusions of N-methyl-D-aspartate receptor ligands on memory in an object recognition task in rats. *Neurosci Lett*, 1998, vol. 2, no. 244, pp. 97–100. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00137-2
23. Pussinen R., Sirviö J. Effects of D-cycloserine, a positive modulator of N-methyl-D-aspartate receptors, and ST 587, a putative alpha-1 adrenergic agonist, individually and in combination, on the non-delayed and delayed foraging behaviour of rats assessed in the radial arm maze. *J Psychopharmacol*, 1999, vol. 2, no. 13, pp. 171–179. doi: 10.1177/026988119901300210
24. Levin E.D., Bettogowda C., Weaver T., Christopher N.C. Nicotine-dizocilpine interactions and working and reference memory performance of rats in the radial arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, vol. 3, no. 61, pp. 335–340. doi: 10.1016/s0091-3057(98)00109-9
25. Floresco S.B., Phillips A.G. Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behav Neurosci*, 2001, vol. 4, no. 115, pp. 934–939.
26. Bettendorff L., Hennuy B., De Clerck A., Wins P. Chloride permeability of rat brain membrane vesicles correlates with thiamine triphosphate content. *Brain Res*, 1994, vol. 1, no. 652, pp. 1571-60. doi: 10.1016/0006-8993(94)90331-x
27. Majid A.S., Yin Z.Q., Ji D. Sulphur antioxidants inhibit oxidative stress induced retinal ganglion cell death by scavenging reactive oxygen species but influence nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 signalling pathway differently. *Biol Pharm Bull*, 2013, vol. 7, no. 36, pp. 1095–1110. doi: 10.1248/bpb.b13-00023
28. Kwag J., Majid A.S., Kang K.D. Evidence for neuroprotective effect of sulbutiamine against oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biol Pharm Bull*, 2011, vol. 11, no. 34, pp. 1759–1764. doi: 10.1248/bpb.34.1759
29. Kang K.D., Majid A.S., Kim K.A., Kang K., Ahn H.R., Nho C.W., Junge S.H. Sulbutiamine counteracts trophic factor deprivation induced apoptotic cell death in transformed retinal ganglion cells. *Neurochem Res*, 2010, vol. 11, no. 35, pp. 1828-1839. doi: 10.1007/s11064-010-0249-5

30. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
31. Balzamo E., Vuillon-Cacciuttolo G. Facilitation of a state of wakefulness by semi-chronic treatment with sulbutiamin (Arcalion) in *Macaca mulatta*. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 1982, vol. 4, no. 12, pp. 373–378. doi: 10.1016/s0370-4475(82)80029-4
32. Pan X., Gong N., Zhao J., Yu Z., Gu F., Chen J., Sun X., Zhao L., Yu M., Xu Z. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 2010, vol. 5, no. 133, pp. 1342-1351. doi: 10.1093/brain/awq069
33. Yang J., Li J.F., Zhao L. The Relationship Between GSK-3 and Mental Disorders. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2015, vol. 4, no. 46, pp. 250–254.
34. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*, 2015, vol. 6, no. 20, pp. 661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4
35. Kao C.Y., Hsu Y.C., Liu J.W., Lee D.C., Chung Y.F., Chiu I.M. The mood stabilizer valproate activates human FGF1 gene promoter through inhibiting HDAC and GSK-3 activities. *J Neurochem*, 2013, vol. 1, no. 126, pp. 4–18. doi: 10.1111/jnc.12292
36. Sümegi A. Quetiapine in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2008, vol. 5, no. 10, pp. 281-291.
37. Aubry J.M., Schwald M., Ballmann E., Karege F. Early effects of mood stabilizers on the Akt/GSK-3beta signaling pathway and on cell survival and proliferation. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, vol. 3. no. 205, pp. 419–429. doi: 10.1007/s00213-009-1551-2
38. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, no. 49, pp. 327–347. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634
39. Douzenis A., Michopoulos I., Lykouras L. Sulbutiamine, an 'innocent' over the counter drug, interferes with therapeutic outcome of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 2006, vol. 3, no. 7, pp. 183-185. doi: 10.1080/15622970500492616.
40. Lôo H., Poirier M.F., Ollat H., Elatki S. Effects of sulbutiamine (Arcalion 200) on psycho-behavioral inhibition in major depressive episodes. *Encephale*, 2000, vol. 2, no. 26, pp. 70–75.
41. McCormick L.M., Buchanan J.R., Onwuameze O.E., Pierson R.K., Paradiso S. Beyond alcoholism: Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with psychiatric disorders. *Cogn Behav Neurol*, 2011, vol. 4, no. 24, pp. 209–216. doi: 10.1097/WNN.0b013e31823f90c4

42. Bizot J.C., Herpin A., Pothion S., Pirot S., Trovero F., Ollat H. Chronic treatment with sulbutiamine improves memory in an object recognition task and reduces some amnesic effects of dizocilpine in a spatial delayed-non-match-to-sample task. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, vol. 29, no. 6, pp. 928–935. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.035
43. Harrison R.A., Vu T., Hunter A.J. Wernicke's encephalopathy in a patient with schizophrenia. *J Gen Intern Med*, 2006, vol. 12, no. 21, pp. 8–11. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00600.x
44. Sacks W., Esser A.H., Feitel B., Abbott K. Acetazolamide and thiamine: an ancillary therapy for chronic mental illness. *Psychiatry Res*, 1989, vol. 3, no. 28, pp. 279–288. doi: 10.1016/0165-1781(89)90208-4
45. Obrenovich M.E., Shamberger R.J., Lonsdale D. Altered heavy metals and transketolase found in autistic spectrum disorder. *Biol Trace Elem Res*, 2011, vol. 1-3, no. 144, pp. 475–486. doi: 10.1007/s12011-011-9146-2
46. Lonsdale D., Shamberger R.J., Obrenovich M.E. Dysautonomia in autism spectrum disorder: case reports of a family with review of the literature. *Autism Res Treat*, 2011, no 2011, pp. 129795. doi: 10.1155/2011/129795
47. Watanabe S., Yamakura S., Hirano K., Okumura Y., Aiba H. Case of infantile autism with pediatric Wernicke's encephalopathy due to severe eating disorder. *No To Hattatsu*, 2009, vol. 1, no. 41, pp. 43–46.
48. Lonsdale D., Shamberger R.J., Audhya T. Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuro Endocrinol Lett*, 2002, vol. 4, no. 23, pp. 303–308.
49. Simon N. Infantile autism and Wernicke's encephalopathy. *Med Hypotheses*, 1990, vol. 3, no. 32, pp. 169–172. doi: 10.1016/0306-9877(90)90119-y
50. Hills J.I., Golub M.S., Bettendorff L., Keen C.L. The effect of thiamin tetrahydrofurfuryl disulfide on behavior of juvenile DBA/2J mice. *Neurotoxicol Teratol*, 2012, vol. 2, no. 34, pp. 242–252. doi: 10.1016/j.ntt.2011.07.006.
51. Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesia: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabil*, 1982, vol. 5, no. 15, pp. 258–264. doi: 10.1177/002221948201500501
52. Vichnar M. Experience with the administration of group B vitamins in children with the hyperkinetic syndrome. *Cesk Psychiatr*, 1988, vol. 4, no. 84, pp. 237–244.
53. Tikal K. Discussion of the article by M. Vichnar: Experience with the administration of group B vitamins to children with hyperkinetic syndrome. *Cesk Psychiatr*, 1989, vol. 3, no. 85, pp. 204–206.
54. Ollat H., Laurent B., Bakchine S., Michel B.F., Touchon J., Dubois B. Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in ear-

- ly stage and moderate Alzheimer disease. *Encephale*, 2007, vol. 2, no. 33, pp. 211–215. doi: 10.1016/s0013-7006(07)91552-3
55. Mimori Y., Katsuoka H., Nakamura S. Thiamine therapy in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 1996, vol. 11, no. 1, pp. 89–94. doi: 10.1007/BF02080934
56. Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 2. С. 94–99.
57. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Усталость и ее проявления //Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 4. С. 282–286.
58. Хасанова Д., Мухутдинова Э., Житкова Ю. Энерион (сульбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома //Врач. 2008. № 7. С. 66-69.
59. Головина А.Г. Энерион в терапии астенических расстройств у подростков в амбулаторной психиатрической практике //Психиатрия. 2004. Т. 9. № 3. С. 43–49.
60. Михайлова Н.М. Применение энериона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике //Психиатрия. 2004. Т. 10. № 4. С. 65–75.
61. Гурак С.В., Парфенов В.А. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечении энерионом //Клиническая геронтология. 2005. Т. 11. № 8. С. 9–12.
62. Левин О.С., Слизкова Ю.Б. Применение энериона при лечении астенических расстройств у больных, перенесших легкую черепно-мозговую травму // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. №5. С. 44–48.
63. Вейн А.М., Федотова А.В., Гордеев С.А. Энерион – эффективное и безопасное средство для лечения астении у больных с психовегетативным синдромом //Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 10. С. 631–634.
64. Бутрина Л.В. Оптимизация фармакотерапии астенического синдрома у больных с соматической патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2004.
65. Божкова Е.Д. Динамика нервно-психических расстройств в процессе реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2006.
66. Сафронова Н.С., Найдич С.И., Полевик И.В. Влияние физических нагрузок и приема энериона на формирование неспецифических адаптационных реакций организма футболистов //Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского Серия «Биология, химия». 2009. Т. 22. № 4. С. 152–157.
67. Смирнов А.А. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации восстановительной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2006.



68. Бухановский А.О., Галкин К.Ю., Мирзаева Л.М., Бухановская О.А. Энерион (сульбутиамин) в лечении функциональной астении. Южно-российский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 26–29.
69. Бондарчук Е.Ю. Клинико-иммунологические и терапевтические аспекты невращения в зрелом возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2004.
70. Литвинович Е.Ф., Лангеман Т.И., Литвинович С.Ф. Применение сульбутиамина (энериона) в комбинированном лечении больных симптоматической фокальной эпилепсией //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006. № 2. С. 68–70.
71. Kiew K.K., Wan Mohamad W.B., Ridzuan A., Mafauzy M. Effects of sulbutiamine on diabetic polyneuropathy: an open randomised controlled study in type 2 diabetics. *Malays J Med Sci*, 2002, vol. 1, no. 19, pp. 21–27.
72. Линева О.И. Энерион в комплексной терапии больных с синдромом хронической тазовой боли //Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. №2. С. 41–43.
73. Manzardo A.M., He J., Poje A., Penick E.C., Campbell J., Butler M.G. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2013, vol. 2. no. 133, pp. 562–570. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035
74. Donovan A., Perelman M. BNF recommendations for the treatment of Wernicke’s encephalopathy: lost in translation? *Alcohol Alcohol*, 2013, vol. 6, no. 48, pp. 743. doi: 10.1093/alcalc/agt145
75. Dmitriev D.G., Gamidov S.I., Permiakova O.V. Clinical efficacy of the drug enerion in the treatment of patients with psychogenic (functional) erectile dysfunction. *Urologiia*, 2005, vol. 1, pp. 32–35.
76. Sobolevsky T., Rodchenkov G. Sulbutiamine in sports. *Drug Test Anal*, 2010, vol. 11-12, no. 2, pp. 643-646. doi: 10.1002/dta.183

### References

1. Inouye K., Katsura E. “Etiology and pathology of beriberi.” In: Shimazono N, Katsura E, editors. *Beriberi and Thiamine Igaku Shoin Ltd*, 1965, pp. 1–28.
2. Lonsdale D. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a little known therapeutic agent. *Med Sci Monit*, 2004, vol. 9, no. 10, pp. RA199-203.
3. Matsukawa T., Yurugi S., Matsuoka T. Products of the reaction between thiamine and ingredients of the plants of *Allium* genus: detection of allithiamine and its homologs. *Science*, 1953, vol. 3064, no.118, pp. 325–327. doi: 10.1126/science.118.3064.325

4. Lilly V.G., Barnett H.L., Anderson B.G. The effects of allithiamine on some thiamine-requiring organisms. *Science*, 1953, vol. 3071, no. 118, pp. 548–549. doi: 10.1126/science.118.3071.548
5. Asahi Y. Polarographic determination of ascorbic acid, riboflavin, pteroylglutamic acid, 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate, thiamine, niacinamide and thiamine propyl disulfide in multivitamin preparations. *J Vitaminol (Kyoto)*, 1958, vol. 2, no. 4, pp. 118–125. doi: 10.5925/jnsv1954.4.118
6. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2006, vol. 1, no. 3, pp. 49–59. doi: 10.1093/ecam/nek009
7. Murakami S., Arakawa T., Nakagawa M. Therapeutic effect of O-butyryl-thiamine disulfide (BuTDS) on cardiac function under general anesthesia – with reference to improvement of ECG findings. *Nihon Geka Hokan*, 1966, vol. 5, no. 35, pp. 879–904.
8. Tanaka H., Mizoguchi M., Fujimoto Y., Ishibe T. Clinical use of BuTDS in urological field. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 8, no. 12, pp. 811–822.
9. Gotoh K., Shinoda T., Kimura Y., Isogai K., Nishi M. Clinical experience with BuTDS in urological field. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 7, no. 12, pp. 709–712.
10. Tsuchida M., Kimura Y. Effects of BuTDS on postoperative intestinal paralysis. *Hinyokika Kyo*, 1966, vol. 8, no. 12, pp. 808–810.
11. Fujihira E., Taramoto Y., Ajioka M., Mori T., Nakazawa M. Analgesic effect of o-isobutyryl-thiamine disulfide on experimentally induced pain. *Yakugaku Zasshi*, 1973, vol. 3, no. 93, pp. 388–391.
12. Balestreri R., Bertolini S., Barban G. Effect of bis-(isobutyryloxy-2-ethyl)-1-N-(amino-4-methyl-2-pyrimidyl-5) methyl formamido-2-propene-1-yl disulfide (Sulbutiamin) in neurasthenic and neuroastheniform syndromes. *Arch Maragliano Patol Clin*, 1979, no. 35, pp. 19–34.
13. Morozov P.V. Novoe v lechenii astenii [News in therapy of asthenia]. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*, 2005, no. 3, pp. 154–159.
14. Bettendorff L., Weekers L., Wins P., Schoffeniels E. Injection of sulbutiamine induces an increase in thiamine triphosphate in rat tissues. *Biochem Pharmacol*, 1990, vol. 11, no. 40, pp. 2557–2560. doi: 10.1016/0006-2952(90)-90099-7
15. Gusev S.I., Trifonov O.I., Snigireva G.Y. Primenenie eneriona dlya lecheniya astenicheskikh sostoyanij v period dlitel'nyh remissij opijnoj narkomanii u osuzhdennyh podrostkov [The use of enerion for the therapy of asthenic states in opioid use disorder in remission in criminal adolescents]. *Voprosy narkologii*, 2005, no. 6, pp. 21–28.

16. Bettendorff L. The compartmentation of phosphorylated thiamine derivatives in cultured neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta*, 1994, vol. 1, no. 1222, pp. 7-14. doi: 10.1016/0167-4889(94)90019-1
17. Volvert M.L., Seyen S., Piette M., Evrard B., Gangolf M., Plumier J.C., Bettendorff L. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*, 2008, no. 8, pp. 10. doi: 10.1186/1471-2210-8-10
18. Novikova L.Y. Astenija – problema sovremennosti [Asthenia – a modern problem]. *Ural'skij meditsinskij zhurnal*, 2004, no. 1, pp. 22-26.
19. Micheau J., Durkin T.P., Destrade C., Rolland Y., Jaffard R. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985, vol. 2, no. 23, pp. 195–198. doi: 10.1016/0091-3057(85)90555-6
20. Parada-Turska J., Turski W.A. Excitatory amino acid antagonists and memory: effect of drugs acting at N-methyl-D-aspartate receptors in learning and memory tasks. *Neuropharmacology*, 1990, vol. 12, no. 29, pp. 1111–1116. doi: 10.1016/0028-3908(90)90034-o
21. Staubli U., Rogers G., Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, vol. 2, no. 91, pp. 777–781. doi: 10.1073/pnas.91.2.777
22. Puma C., Baudoin C., Bizot J.C. Effects of intraseptal infusions of N-methyl-D-aspartate receptor ligands on memory in an object recognition task in rats. *Neurosci Lett*, 1998, vol. 2, no. 244, pp. 97–100. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00137-2
23. Pussinen R., Sirviö J. Effects of D-cycloserine, a positive modulator of N-methyl-D-aspartate receptors, and ST 587, a putative alpha-1 adrenergic agonist, individually and in combination, on the non-delayed and delayed foraging behaviour of rats assessed in the radial arm maze. *J Psychopharmacol*, 1999, vol. 2, no. 13, pp. 171–179. doi: 10.1177/026988119901300210
24. Levin E.D., Bettogowda C., Weaver T., Christopher N.C. Nicotine-dizocilpine interactions and working and reference memory performance of rats in the radial arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, vol. 3, no. 61, pp. 335–340. doi: 10.1016/s0091-3057(98)00109-9
25. Floresco S.B., Phillips A.G. Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behav Neurosci*, 2001, vol. 4, no. 115, pp. 934–939.
26. Bettendorff L., Hennuy B., De Clerck A., Wins P. Chloride permeability of rat brain membrane vesicles correlates with thiamine triphosphate content. *Brain Res*, 1994, vol. 1, no. 652, pp. 1571–60. doi: 10.1016/0006-8993(94)90331-x

27. Majid A.S., Yin Z.Q., Ji D. Sulphur antioxidants inhibit oxidative stress induced retinal ganglion cell death by scavenging reactive oxygen species but influence nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 signalling pathway differently. *Biol Pharm Bull*, 2013, vol. 7, no. 36, pp. 1095–1110. doi: 10.1248/bpb.b13-00023
28. Kwag J., Majid A.S., Kang K.D. Evidence for neuroprotective effect of sulbutiamine against oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biol Pharm Bull*, 2011, vol. 11, no. 34, pp. 1759–1764. doi: 10.1248/bpb.34.1759
29. Kang K.D., Majid A.S., Kim K.A., Kang K., Ahn H.R., Nho C.W., Junge S.H. Sulbutiamine counteracts trophic factor deprivation induced apoptotic cell death in transformed retinal ganglion cells. *Neurochem Res*, 2010, vol. 11, no. 35, pp. 1828–1839. doi: 10.1007/s11064-010-0249-5
30. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
31. Balzamo E., Vuillon-Cacciuttolo G. Facilitation of a state of wakefulness by semi-chronic treatment with sulbutiamin (Arcalion) in *Macaca mulatta*. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 1982, vol. 4, no. 12, pp. 373–378. doi: 10.1016/s0370-4475(82)80029-4
32. Pan X., Gong N., Zhao J., Yu Z., Gu F., Chen J., Sun X., Zhao L., Yu M., Xu Z. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 2010, vol. 5, no. 133, pp. 1342–1351. doi: 10.1093/brain/awq069
33. Yang J., Li J.F., Zhao L. The Relationship Between GSK-3 and Mental Disorders. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2015, vol. 4, no. 46, pp. 250–254.
34. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*, 2015, vol. 6, no. 20, pp. 661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4
35. Kao C.Y., Hsu Y.C., Liu J.W., Lee D.C., Chung Y.F., Chiu I.M. The mood stabilizer valproate activates human FGF1 gene promoter through inhibiting HDAC and GSK-3 activities. *J Neurochem*, 2013, vol. 1, no. 126, pp. 4–18. doi: 10.1111/jnc.12292
36. Sümegi A. Quetiapine in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2008, vol. 5, no. 10, pp. 281–291.
37. Aubry J.M., Schwald M., Ballmann E., Karege F. Early effects of mood stabilizers on the Akt/GSK-3beta signaling pathway and on cell survival and proliferation. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, vol. 3, no. 205, pp. 419–429. doi: 10.1007/s00213-009-1551-2

38. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, no. 49, pp. 327–347. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634
39. Douzenis A., Michopoulos I., Lykouras L. Sulbutiamine, an ‘innocent’ over the counter drug, interferes with therapeutic outcome of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 2006, vol. 3, no. 7, pp. 183–185. doi: 10.1080/15622970500492616.
40. L o H., Poirier M.F., Ollat H., Elatki S. Effects of sulbutiamine (Arcalion 200) on psycho-behavioral inhibition in major depressive episodes. *Encephale*, 2000, vol. 2, no. 26, pp. 70–75.
41. McCormick L.M., Buchanan J.R., Onwuameze O.E., Pierson R.K., Paradiso S. Beyond alcoholism: Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with psychiatric disorders. *Cogn Behav Neurol*, 2011, vol. 4, no. 24, pp. 209–216. doi: 10.1097/WNN.0b013e31823f90c4
42. Bizot J.C., Herpin A., Pothion S., Pirot S., Trovero F., Ollat H. Chronic treatment with sulbutiamine improves memory in an object recognition task and reduces some amnesic effects of dizocilpine in a spatial delayed-non-match-to-sample task. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, vol. 29, no. 6, pp. 928–935. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.035
43. Harrison R.A., Vu T., Hunter A.J. Wernicke’s encephalopathy in a patient with schizophrenia. *J Gen Intern Med*, 2006, vol. 12, no. 21, pp. 8–11. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00600.x
44. Sacks W., Esser A.H., Feitel B., Abbott K. Acetazolamide and thiamine: an ancillary therapy for chronic mental illness. *Psychiatry Res*, 1989, vol. 3, no. 28, pp. 279–288. doi: 10.1016/0165-1781(89)90208-4
45. Obrenovich M.E., Shamberger R.J., Lonsdale D. Altered heavy metals and transketolase found in autistic spectrum disorder. *Biol Trace Elem Res*, 2011, vol. 1-3, no. 144, pp. 475–486. doi: 10.1007/s12011-011-9146-2
46. Lonsdale D., Shamberger R.J., Obrenovich M.E. Dysautonomia in autism spectrum disorder: case reports of a family with review of the literature. *Autism Res Treat*, 2011, no 2011, pp. 129795. doi: 10.1155/2011/129795
47. Watanabe S., Yamakura S., Hirano K., Okumura Y., Aiba H. Case of infantile autism with pediatric Wernicke’s encephalopathy due to severe eating disorder. *No To Hattatsu*, 2009, vol. 1, no. 41, pp. 43–46.
48. Lonsdale D., Shamberger R.J., Audhya T. Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuro Endocrinol Lett*, 2002, vol. 4, no. 23, pp. 303–308.
49. Simon N. Infantile autism and Wernicke’s encephalopathy. *Med Hypotheses*, 1990, vol. 3, no. 32, pp. 169–172. doi: 10.1016/0306-9877(90)90119-y

50. Hills J.I., Golub M.S., Bettendorff L., Keen C.L. The effect of thiamin tetrahydrofurfuryl disulfide on behavior of juvenile DBA/2J mice. *Neurotoxicol Teratol*, 2012, vol. 2, no. 34, pp. 242–252. doi: 10.1016/j.ntt.2011.07.006.
51. Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesis: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabil*, 1982, vol. 5, no. 15, pp. 258–264. doi: 10.1177/002221948201500501
52. Vichnar M. Experience with the administration of group B vitamins in children with the hyperkinetic syndrome. *Cesk Psychiatr*, 1988, vol. 4, no. 84, pp. 237–244.
53. Tikal K. Discussion of the article by M. Vichnar: Experience with the administration of group B vitamins to children with hyperkinetic syndrome. *Cesk Psychiatr*, 1989, vol. 3, no. 85, pp. 204–206.
54. Ollat H., Laurent B., Bakchine S., Michel B.F., Touchon J., Dubois B. Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease. *Encephale*, 2007, vol. 2, no. 33, pp. 211–215. doi: 10.1016/s0013-7006(07)91552-3
55. Mimori Y., Katsuoka H., Nakamura S. Thiamine therapy in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 1996, vol. 11, no. 1, pp. 89–94. doi: 10.1007/BF02080934
56. Pogosova G.V. Psikoemotsional'nye rasstrojstva u bol'nyh serdechno-sodudistymi zabolovanijami: voprosy lechenija [Psychoemotional disorders in patients with cardiovascular disorders: implications for therapy]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2006, vol. 5, no. 2, pp. 94–99.
57. Lebedev M.A., Palatov S.Yu., Kovrov G.V. Uсталost' i eje projavlenija [Tiredness and its manifestations]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2014, vol. 22, no. 4, pp. 282–286.
58. Khasanova D., Mukhutdinova E., Zhitkova Yu. Enerion (sulbutiamin) v lechenij postinsult'nogo astenicheskogo sindroma [Enerion (sulbutiamine) in the treatment of poststroke asthenia]. *Vrach*, 2008, no. 7, pp. 66–69.
59. Golovina A.G. Enerion v terapii astenicheskikh rasstrojstv u podrostkov v ambulatornoj psikiatricheskoj praktike [Enerion in the treatment of asthenic states in adolescents in ambulatory psychiatric practice]. *Psikhiatrija*, 2004, vol. 9, no. 3, pp. 43–49.
60. Mikhajlova N.M. Primenenie eneriona dlya lechenija astenicheskikh rasstrojstv v psikhogeriatricheskoj praktike [The use of enerion for the treatment of asthenic states in psycho-geriatric practice]. *Psikhiatrija*, 2004, vol. 9, no. 3, pp. 65–75.
61. Gurak S.V., Parfenov V.A. Astenija posle insul'ta i infarkta miokarda i ee lechenie enerionom [Post-stroke and post-infarction asthenia and its treatment with enerion]. *Klinicheskaja gerontologija*, 2005, vol. 11, no. 8, pp. 9–12.
62. Levin O.S., Slizkova Yu.B. Primenenie eneriona pri lechenii astenicheskikh rasstrojstv u bol'nyh, perenjsshih l'jgkiju cherepno-mozgovuju travmu [The

- use of enerion in patients who have been suffered from mild brain trauma]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2007, no. 5, pp. 44–48.
63. Vein A.M., Fedotova A.V., Gordeev S.A. Enerion – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo dlya lechenija astenii u bol'nyh s psikhovegetativnym sindromom [Enerion – an effective and safe drug for the treatment of asthenia in patients with a psycho-vegetative syndrome]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2004, vol. 12, no. 10, pp. 631–634.
  64. Butrina L.V. Optimizatsija farmakoterapii astenicheskogo sindroma u bol'nyh s somaticheskoy patologiej [*The problem of optimal pharmacotherapy of asthenic syndromes in patients with various medical disorders*]. Candidate of medical sciences thesis, Volgograd, 2004.
  65. Bozhkova E.D. Dinamika nervno-psikhicheskikh rasstroistv v protsesse reabilitatsii patsientov v rannem vosstanovitel'nom periode insulta [*The dynamics of mental and psychological disorders in patients in early rehabilitation phase after stroke*]. Candidate of medical sciences thesis, Nizhny Novgorod, 2006.
  66. Safronova N.S., Naidich S.I., Polevik I.V. Vlijanie fizicheskikh nagruzok i priema eneriona na formirovanie nespetsificheskikh adaptatsionnyh reaktsij organizma futbolistov [The effect of physical activity and the use of enerion on the non-specific adaptive reactions of football players]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Serija "Biologija, khimija"*, 2009, vol. 22, no. 4, pp. 152–157.
  67. Smirnov A.A. *Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie optimizatsii vosstanovitel'noj terapii bol'nyh distsirkuljatornoj entsefalopatiej* [A clinical and experimental grounding for the optimization of rehabilitation therapy in patients with circulatory encephalopathy]. Candidate of medical sciences thesis, Ivanovo, 2006.
  68. Bukhanovskij A.O., Galkin K.Yu., Mirzaeva L.M., Bukhanovskaja O.A. Enerion (sul'butiamin) v lechenii funktsional'noj astenii [Enerion (sulbuthiamine) in the treatment of functional asthenic states]. *Juzhno-rossijskij meditsinskij zhurnal*, 2002, no. 5, pp. 26–29.
  69. Bondarchuk E.Yu. *Kliniko-immunologicheskie i terapevticheskie aspekty nevrasthenii v zrelom vozraste* [Clinical, immunological and therapeutic aspects of neurasthenia in adult life]. Candidate of medical sciences thesis, Chelyabinsk, 2004.
  70. Litvinovich E.F., Langeman T.I., Litvinovich S.F. Primenenie sul'butiamina (eneriona) v kombinirovannom lechenii bol'nyh s simptomaticheskoy fokal'noj epilepsiej [The use of sulbuthiamine (enerion) in the combined treatment of patients with symptomatic focal epilepsy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2006, no. 2, pp. 68–70.
  71. Kiew K.K., Wan Mohamad W.B., Ridzuan A., Mafauzy M. Effects of sulbutiamine on diabetic polyneuropathy: an open randomised controlled study in type 2 diabetics. *Malays J Med Sci*, 2002, vol. 1, no. 19, pp. 21–27.



72. Linjeva O.I. Enerion v kompleksnoj terapii bol'nyh s sindromom chronicheskoy tazovoj boli [Enerion in the combination therapy of patients with chronic pelvic pain syndrome]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 2006, no. 2, pp. 41–43.
73. Manzardo A.M., He J., Poje A., Penick E.C., Campbell J., Butler M.G. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2013, vol. 2. no. 133, pp. 562–570. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035
74. Donovan A., Perelman M. BNF recommendations for the treatment of Wernicke's encephalopathy: lost in translation? *Alcohol Alcohol*, 2013, vol. 6, no. 48, pp. 743. doi: 10.1093/alcalc/agt145
75. Dmitriev D.G., Gamidov S.I., Permiakova O.V. Clinical efficacy of the drug enerion in the treatment of patients with psychogenic (functional) erectile dysfunction. *Urologiia*, 2005, vol. 1, pp. 32–35.
76. Sobolevsky T., Rodchenkov G. Sulbutiamine in sports. *Drug Test Anal*, 2010, vol. 11-12, no. 2, pp. 643–646. doi: 10.1002/dta.183

#### ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Беккер Роман Александрович**, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве*  
б. Бен-Гурион, г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль  
*rbekker1@gmail.com*

**Быков Юрий Витальевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, педиатрический факультет  
*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»*  
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация  
*yubykov@gmail.com*

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Bekker Roman Alexandrovich**, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering



*Ben-Gurion University of the Negev*  
*bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel*  
*rbekker1@gmail.com*  
*ORCID: 0000-0002-0773-3405*

**Bykov Yuriy Vitalievich**, anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics  
*Stavropol State Medical University*  
*310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation*  
*yubykov@gmail.com*  
*ORCID: 0000-0003-4705-3823*

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-73-83

УДК 57.083.32

## АКТУАЛЬНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

*Давыдова А.Н., Шапошникова Н.Ф.,  
Маркелов В.В., Юрченко О.А.*

*Широкая распространённость и постоянный рост аллергических заболеваний, ассоциированных с пищеварительной системой у детей, остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. В развитых странах более 60% пациентов с пищевой аллергией имеют гастроинтестинальные расстройства. В большинстве исследований доказана первоочередная роль нарушений пищеварительного барьера в генезе аллергодерматозов, бронхиальной астмы, хронической крапивницы и т.п. Развитие аллергических реакций в желудочно-кишечном тракте является результатом иммунного ответа на различные антигенные структуры.*

***Ключевые слова:** пищевая аллергия; аллергодерматоз; хроническая крапивница; эозинофильный эзофагит.*

## THE RELEVANCE OF ALLERGIC LESIONS OF THE DIGESTIVE TRACT IN CHILDREN

*Davydova A.N., Shaposhnikova N.F.,  
Markelov V.V., Yurchenko O.A.*

*The widespread and constant growth of allergic diseases associated with the digestive system in children remains one of the most pressing problems of modern gastroenterology. In developed countries, more than 60% of patients with food allergies have gastrointestinal disorders. Most studies have proven the primary role of digestive barrier disorders in the genesis of allergic dermatoses, bronchial asthma, chronic urticaria, etc. The development of allergic reactions in the gastrointestinal tract is the result of an immune response to various antigenic structures.*

***Keywords:** food allergy; allergic dermatosis; chronic urticarial; eosinophilic esophagitis.*

### **Введение**

К факторам риска, которые провоцируют развитие аллергических состояний, относятся генетическая предрасположенность (на возникновение гастроинтестинальных аллергических заболеваний влияет, в первую очередь, наследственная предрасположенность к поражениям желудочно-кишечного тракта), гестозы, возникающие во время беременности, ухудшение экологической обстановки, курение родителей, незрелость системы пищеварения у новорожденных, несвоевременное введение прикормов (и очень раннее, и позднее), незрелые механизмы регуляции местного иммунитета, многочисленные эффекты материнских гормонов, высокая проницаемость слизистой оболочки ЖКТ.

Именно в этих слизистых начинается локальная тканевая реакция после попадания пищевого аллергена, что провоцирует включение слизистых оболочек пищеварительного тракта в иммунный процесс.

Иммунная система желудочно-кишечного тракта выполняет отбор основного спектра питательных компонентов, необходимых для развития ребенка и предотвращает запуск патологического восприятия белковых субстанций, который и проявляется аллергическими расстройствами. В большинстве случаев иммунная реакция к белкам не развивается из-за способности системы иммунитета формировать толерантность к пище. Практически 100 % пищевых белков при неповрежденном слизистом барьере ЖКТ и физиологическом полостном пищеварении подвергаются деградации и усвоению, и лишь незначительное их количество (менее 2%) всасывается в неизменном виде.

Гастроэнтерологические симптомы пищевой аллергии многообразны и зависят от вида и дозы аллергена, возраста пациента, степени и глубины поражения ЖКТ. Морфологическая основа клинических симптомов в большинстве случаев – иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей (если нет иных причин – паразитарных инвазий, новообразований, системных заболеваний, патологии сосудистого звена и воспалительных заболеваний кишечника). Эозинофильные поражения ЖКТ многочисленны: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильный проктит и прочие патологические состояния.

### **Обсуждение полученных результатов**

У здоровых детей эозинофильные клетки присутствуют во многих органах и системах – пищеварительном тракте, селезенке, лимфатических узлах, тимусе, и способствуют защите организма от паразитов и глист-

ных инвазий. В ЖКТ они встречаются в собственной пластинке слизистой оболочки практически всех отделов (желудок, тонкая и толстая кишки), пищевод является исключением. Нормальное содержание эозинофилов различно и зависит от отдела пищеварительной системы. Если количество эозинофильных клеток выше физиологической нормы, следует заподозрить эозинофильное поражение.

Разнообразные клинические формы повреждений пищеварительного тракта при гастроинтестинальной аллергии имеют особенности – по механизму возникновения, возрасту пациента (в котором манифестирует данная проблема), характеру течения, диагностической и лечебной тактике. Клинические проявления зависят от локализации поражения и глубины эозинофильной инфильтрации. Среди эозинофильных поражений ЖКТ у детей условно выделяют слизистую, мышечную и серозную формы (в связи с тем, что в рутинной практике специалистов часто встречаются смешанные формы, с различной степенью выраженности отдельных симптомов).

Наиболее распространенной является слизистая форма, которая проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. Симптомы при этой форме зависят от уровня поражения пищеварительной системы. Дисфагия и боли за грудиной – наиболее характерные жалобы при эозинофильном эзофагите; боли в эпигастрии и рвота – обычные проявления эозинофильного поражения желудка. Повреждение тонкой кишки характеризуется расстройством стула, сопровождается клиникой синдрома мальабсорбции, а при масштабном поражении происходит активная потеря белка с развитием гипоальбуминемии и появлением отеков. Поражение толстой кишки характеризуется наличием дизентериеподобного синдрома с большим количеством слизи и крови в каловых массах.

Повреждение при мышечной форме эозинофильной гастроэнтеропатии может иметь локальный или генерализованный характер. Наиболее активно в патологический процесс вовлекается антральная часть желудка, что сопровождается выраженным утолщением желудочной стенки, и проявляется клинической картиной обструктивного синдрома. У детей раннего возраста эта форма напоминает клиническую картину гипертрофического пилоростеноза. При поражении кишечника отмечается сегментарное или диффузное утолщение кишечной стенки, что требует проведения дифференциальной диагностики с болезнью Крона. Эозинофильное поражение аппендикса клинически напоминает течение острого аппендицита или обострение хронического.

В последние годы во всем мире отмечается значительный рост числа пациентов с эозинофильным эзофагитом как среди детского, так и среди

взрослого населения. Эозинофильный эзофагит диагностируется в любом возрасте. Международные исследования показывают, что частота встречаемости этой проблемы сопоставима с другими иммунопатологическими состояниями, например, такими как воспалительные заболевания кишечника.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это хроническое иммунное антигеносредствованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически выражающееся дисфункцией пищевода (дисфагией). В методических рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по лечению пищевой аллергии и анафилаксии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI; Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines) приводится практически аналогичное определение ЭоЭ. Акцент делается на клинических симптомах болезни, связанных с нарушением функционального состояния пищевода.

Большинство авторов сходится во мнении, что у детей от рождения до шестилетнего возраста с эозинофильным поражением пищевода наиболее часто развиваются неспецифические симптомы, которые вызывают определенные сложности при кормлении (рвота, регургитация или отказ от пищи), в результате чего ребенок начинает отставать в физическом развитии.

В клинической картине у детей старше шестилетнего возраста и взрослых пациентов преобладают жалобы на ощущение «комка в горле», поперхивания и другие признаки нарушенного глотания, изжогу, боли в груди. А у детей раннего возраста, как отмечалось выше, преобладают другие симптомы: срыгивания, тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, раздражительность и беспокойство. Клиническая и эндоскопическая картины эозинофильного эзофагита неспецифичны и, в основном, не отличаются от «классического» эзофагита. При диагностике эозинофильного поражения пищевода мало помогают исследование уровня общего IgE, который часто остается в пределах нормы или слегка повышен; увеличение количества эозинофилов в периферической крови необязательно, а результаты скарификационных проб часто отрицательны. На мысль об аллергопатологии наводит резистентность к традиционной медикаментозной терапии и отсутствие эффекта от хирургической коррекции. Такие пациенты часто имеют осложненный аллергологический анамнез и отягощенную наследственность по атопическим состояниям.

Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с обязательным морфологическим подтверждением. В отличие от «классического» рефлюкс-эзофагита эозинофильный эзофагит редко

связан с ГЭР. Характерный признак – поражение пищевода на всём его протяжении, а не только дистального отдела.

При гистологическом исследовании биопсийного материала слизистой пищевода выявляются эозинофильная инфильтрация с участками Т-клеточной активации в слизистой и подслизистой слоях, гипертрофия папиллярной и базальной зоны. Морфологические изменения ограничиваются только пищеводом и не выявляются в других отделах пищеварительного тракта. Эозинофильная инфильтрация иногда может отмечаться и при гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, но её уровень незначительный и не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при эозинофильном эзофагите она достигает 15–25 клеток в поле зрения. Правильность диагноза эозинофильного поражения пищевода подтверждается выраженным эффектом элиминационной (с удалением из рациона всех видов аллергенов) или элементной диет, а также эффективностью системных или топических стероидных препаратов.

Алгоритм обследования детей и подростков при подозрении на эозинофильный эзофагит подробно описанных в методических рекомендациях ESPGHAN 2014.

Цель лечения эозинофильного эзофагита – устранение симптомов и восстановление физиологической эндоскопической и гистологической картины.

Для исключения действия пищи как причинно-значимого фактора в развитии эозинофильной реакции разработаны различные варианты элиминационных диетических рационов. Замечено, что эффективность таких диет у детей значительно выше, чем у взрослых, поэтому на современном этапе ограничение и/или исключение потребления отдельных продуктов (значимых аллергенов) в обязательном порядке рекомендуется всем детям с данной патологией.

В настоящее время у больных с эозинофильным эзофагитом изучена эффективность трех диетических режимов:

- элементная диета (аминокислотная формула);
- таргетная (целевая, индивидуально ориентированная) элиминационная диета с исключением продуктов, вызывающих аллергическую реакцию у конкретного пациента;
- эмпирическая элиминационная диета с исключением из рациона продуктов, являющихся доказанными или вероятными триггерами аллергических реакций.

Согласно алгоритму, у ребенка с подтвержденным диагнозом эозинофильного эзофагита необходимо оценить аллергоanamнез и результаты тестов к

пищевым аллергенам (если таковые проводились). С учетом этих данных проводится выбор вариантов терапевтической коррекции – диета и/или глюкокортикостероиды. Известно, что пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетотерапию и требуют проведения медикаментозной терапии. У части пациентов могут возникать сезонные обострения, вызванные воздушными, пылевыми, пыльцевыми аллергенами. В этих случаях необходимо выявить провоцирующие факторы (аэроаллергены), и рекомендовать в полном объеме диетическую коррекцию и топические глюкокортикостероиды для предотвращения обострения заболевания.

Топические и системные глюкокортикостероиды показали высокую эффективность в достижении ремиссии эозинофильного эзофагита независимо от возраста пациентов. Потенциальные побочные эффекты и токсичность при длительном применении системных препаратов, в частности, флутиказонапропионата и будесонида, привели к назначению топических глюкокортикостероидов с нарушением рекомендаций утвержденной инструкции к лекарственным средствам (off-label).

Высокая эффективность данной группы лекарственных препаратов в терапии эозинофильного эзофагита обусловлена их ярко выраженной способностью подавлять синтез факторов роста эозинофилов и вызывать апоптоз эозинофилов.

Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии после так называемого «тестового» лечения ингибиторами протонной помпы. Эти препараты хорошо переносятся пациентами (в том числе, детьми); их основными побочными эффектами являются кандидоз и герпетическая инфекция полости рта и пищевода (но возникают они, как правило, при длительном использовании). Однако следует учитывать, что назначение других групп лекарственных препаратов (ввиду отсутствия их доказанной эффективности) в настоящее время невозможно.

### **Заключение**

Эозинофильный эзофагит является хронической проблемой, соответственно, сохраняется и у взрослых людей. Тем не менее, трансформации в другие заболевания пищеварительного тракта (гиперэозинофильный синдром, пищевод Барретта, аденокарциному пищевода) не происходит, что доказано результатами длительных клинических наблюдений. Воспалительный процесс не распространяется за пределы пищевода, что обеспечивает благоприятный прогноз для жизни пациентов с эозинофильным эзофагитом.

*Список литературы*

1. Chitkara D.K., Camilleri M., Zinsmeister A.R. et al. Gastricsensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr.* 2005;146:500-505.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-1261.
3. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150:1456-1468.
4. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Eigenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May; 27 Suppl 23:1-250.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bind-slev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, VliegBoerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25.
6. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
7. Rabinowitz Simon S., Goli Sridhar, Xu Jiliu, Zhang Xuchen, Nicastr Anthony, Anderson Virginia, StefanovDimitre G., Schwarz Steven M. Lack of correlation between obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) in a pediatric cohort // *Open Journal of Pediatrics.* 2013. Vol. 3, №4. P. 317–323.
8. Schwarz S., Hebra A. Gastroesophageal Reflux // *eMedicine*, Last Updated: 06 May 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/930029-overview>



9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., и др. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2016. 52 с.
10. Беляева И.А., Макарова С.Г. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей: новые аспекты диагностики и лечения // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т.15(2). С. 212–214.
11. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН; 2013. 80 с.
12. Кешишян Е.С., Бердникова Е.К., Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Практика педиатра. 2012. №9. С. 12–16.
13. Кильдиярова Р.Р., Гурова М.М. Функциональные гастроинтестинальные нарушения у детей: аспекты диагностики и лечения // Фарматека. 2018. Т.2(355). С. 36–42.
14. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е издание. Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. Москва, МИА, 2015, 718 с.
15. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник РАМН. 2015; 1: 41–46.
16. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
17. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение). Учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. 136 с.

### References

1. Chitkara D.K., Camilleri M., Zinsmeister A.R. et al. Gastricsensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr.* 2005;146:500-505.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-1261.
3. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150:1456-1468.
4. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough

- HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Eigenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May; 27 Suppl 23:1-250.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bind-slev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, VliegBoerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
  6. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
  7. Rabinowitz Simon S., Goli Sridhar, Xu Jiliu, Zhang Xuchen, Nicastr Anthony, Anderson Virginia, StefanovDimitre G., Schwarz Steven M. Lack of correlation between obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) in a pediatric cohort. *Open Journal of Pediatrics*. 2013. Vol. 3, №4, pp. 317–323.
  8. Schwarz S., Hebra A. Gastroesophageal Reflux. *eMedicine*, Last Updated: 06 May 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/930029-overview>
  9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. *Protokol vedeniya detey s pishchevoy allergiyey. Klinicheskie rekomendatsii Soyuzu pediatrov Rossii* [Protocol for the management of children with food allergies. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia]. M.: Pediatr, 2016. 52 p.
  10. Belyaeva I.A., Makarova S.G. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016. V.15(2), pp. 212–214.
  11. Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O. *Eozinofil'nyy ezofagit. Uchebnoe posobie dlya vrachey* [Eosinophilic esophagitis. A manual for doctors]. M.: AISPI RAN; 2013. 80 p.
  12. Keshishyan E.S., Berdnikova E.K., Khavkin A.I. *Praktika pediatria*. 2012. №9, pp. 12–16.

13. Kil'diyarova R.R., Gurova M.M. *Farmateka*. 2018. V.2(355), pp. 36–42.
14. *Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical dietetics of childhood. A guide for doctors]. Ed. T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moskva, MIA, 2015, 718 p.
15. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Gevorkyan A.K., Alekseeva A.A., Petrovskaya M.I. *Vestnik RAMN*. 2015; 1: 41–46.
16. Namazova-Baranova L.S. *Allergiya u detey: ot teorii k praktike*. M.: Soyuz pediatrov Rossii. 2010-2011. 668 s.
17. Privorotskiy V.F., Luppova N.E. *Kislotozavisimye zabolevaniya u detey (klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie)* [Acid-dependent diseases in children (clinical presentation, diagnosis, treatment)]. SPb.: Izd. dom SPbMAPO, 2005. 136 p.

#### ДАнные ОБ АВТОРАХ

**Давыдова Альбина Николаевна**, доцент, кандидат медицинских наук  
*Волгоградский Государственный Медицинский Университет*  
*пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация*  
*dr.a.davydova@gmail.com*

**Шапошникова Наталья Федоровна**, доцент, кандидат медицинских наук  
*Волгоградский Государственный Медицинский Университет*  
*пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация*  
*nataliashaposhnikova1957@gmail.com*

**Маркелов Вадим Владиславович**, студент  
*Волгоградский Государственный Медицинский Университет*  
*пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация*  
*vadim.911@mail.ru*

**Юрченко Олеся Алексеевна**, студент  
*Волгоградский Государственный Медицинский Университет*  
*пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация*  
*olesya.yurchenko.97@mail.ru*

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Davydova Albina Nikolaevna**, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences  
*Volgograd State Medical University*  
*1, Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russian Federation*  
*dr.a.davydova@gmail.com*

---

**Shaposhnikova N Natalya Fedorovna**, Associate Professor, Candidate of  
Medical Sciences

*Volgograd State Medical University*

*1, Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russian Federation*

*nataliashaposhnikova1957@gmail.com*

**Markelov Vadim Vladislavovich**, student

*Volgograd State Medical University*

*1, Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russian Federation*

*vadim.911@mail.ru*

**Yurchenko Olesya Alekseevna**, student

*Volgograd State Medical University*

*1, Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russian Federation*

*olesya.yurchenko.97@mail.ru*

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-84-88

УДК 796/799

## ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЯХ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ

*Николаева Т.М., Голубева Е.К.*

*Проведено исследование интенсивности кровотока в сегменте «плечо-предплечье» при дозированной физической нагрузке на велоэргометре. Для изучения особенностей регионального кровообращения использовался метод реовазографии. Выявлено снижение тонуса артериальных сосудов верхних конечностей и увеличение кровенаполнения при мощности физической нагрузки, составляющей 2 Вт/кг.*

*Ключевые слова:* физическая нагрузка; периферический кровоток; реовазография.

## FEATURES OF BLOOD CIRCULATION IN THE UPPER LIMBS WITH DOSED BICYCLE ERGOMETRY

*Nikolaeva T.M., Golubeva E.K.*

*A study was made of the intensity of blood flow in the segment of the "shoulder-forearm" at a dosed physical load on the bicycle meter. The rheovasography method was used to study the features of regional blood circulation. A decrease in the tone of the arterial vessels of the upper extremities and an increase in blood supply were detected with a physical load of 2 W / kg.*

*Keywords:* physical activity; peripheral blood flow; rheovasography.

### **Актуальность**

Воздействие физических нагрузок на организм приводит к изменениям адаптивного характера во всех звеньях системы кровообращения, что определяет функциональную устойчивость организма. Поэтому актуальным является изучение региональной гемодинамики при адаптации сосудистой системы в условиях воздействия мышечных нагрузок. Известно,

что физическая нагрузка сопровождается перераспределением кровотока в пользу работающих мышц [1]. Большинство исследований посвящено изучению регионального кровообращения в нижних конечностях у профессиональных спортсменов, которые испытывают регулярное воздействие физических нагрузок только в этом сегменте [2, 4]. Однако, возможные гемодинамические изменения в сосудах, непосредственно не участвующих в кровоснабжении работающих мышц и находящихся на значительном удалении от них, практически не исследованы.

### **Цель работы**

Выявить особенности кровотока в верхних конечностях при велоэргометрии с различной мощностью нагрузки.

### **Материалы и методы**

В исследовании приняли участие 10 мужчин-добровольцев, имеющие нормальное физическое развитие и нормальный двигательный режим (средний возраст –  $19,40 \pm 0,3$  лет). Дозированная физическая нагрузка моделировалась с помощью велоэргометра. Мощность нагрузки составляла 1 Вт/кг и 2 Вт/кг массы тела при скорости вращения педалей 50 оборотов в минуту. Для исследования регионального кровотока на участках «плечо», «предплечье» применяли реографический аппаратно-программный комплекс «Рео-Спектр» компании «Нейрософт» (Иваново) [3]. Определяли следующие параметры: базовое сопротивление тела (Zбазов.), максимальная амплитуда артериальной компоненты (Аарт.), реографический индекс (РИ), амплитудно-частотный показатель (АЧП), максимальная скорость быстрого наполнения ( $V_{\text{макс.}}$ ), средняя скорость медленного наполнения ( $V_{\text{ср.}}$ ). Статистическая обработка полученных результатов производилась в электронных таблицах Excel с расчетом среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, ошибки среднего. Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Анализ параметров артериального и венозного кровотока в верхних конечностях (плечо-предплечье) после физической нагрузки мощностью 1Вт/кг массы тела показал отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с контролем.

Физическая нагрузка 2Вт/кг сопровождается снижением базового сопротивления во всех исследуемых участках (табл. 1). Базовое сопротивление дает наиболее полное представление о пульсовых колебаниях электрического сопротивления. Чем больше кровенаполнение, тем меньше сопротивление исследуемой области. Одновременно происходит снижение РИ в левом плече и в правом предплечье. Реографический индекс зависит от частоты сердечных сокращений, артериального давления, величины ударного объема крови, а также от состояния тонуса сосудистой стенки и, как правило, имеет тенденцию к уменьшению при снижении Z базового.

Таблица 1.

**Изменение показателей РВГ верхних конечностей  
при велоэргометрии (мощность нагрузки – 2 Вт/кг)**

Показатель	Контроль	Опыт
Збазов. левое плечо	168,00±14,39	148,20±6,33* (p=0,03)
Збазов. правое плечо	197,70±9,25	172,80±5,5* (p=0,04)
Збазов. левое предплечье	203,10±11,81	168,70±5,43* (p=0,02)
Збазов. правое предплечье	174,90±4,97	151,10±4,28* (p=0,002)
РИ левое плечо	0,23±0,02	0,11±0,02* (p=0,001)
РИ правое плечо	0,26±0,07	0,20±0,04
РИ левое предплечье	0,22±0,05	0,20±0,02
РИ правое предплечье	0,20±0,03	0,12±0,02* (p=0,04)
Аарт. левое плечо	0,02±0,003	1,10±0,22* (p=0,001)
Аарт. правое плечо	0,03±0,04	3,19±0,39* (p=0,00002)
Аарт. левое предплечье	0,03±0,05	2,60±0,16* (p=0,000001)
Аарт. правое предплечье	0,02±0,002	1,24±0,18* (p=0,0001)

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ).

Во всех исследуемых сегментах верхних конечностей наблюдается увеличение амплитуды артериальной компоненты, свидетельствуя об увеличении пульсового кровенаполнения в условиях увеличения силы сокращения сердца. В правом плече отмечается статистически значимое увеличение АЧП до  $0,46 \pm 0,04$  при  $0,33 \pm 0,05$  в контроле ( $p=0,004$ ). Амплитудно-частотный показатель отражает интенсивность артериального кровотока в исследуемом сегменте в зависимости от ЧСС, которая увеличивается после физической нагрузки.

Контрольный показатель средней скорости медленного наполнения в правом предплечье составляет  $0,19 \pm 0,02$ , а после физической нагрузки 2Вт/кг  $V_{ср}$  уменьшается до  $0,13 \pm 0,01$  ( $p=0,04$ ). Это может быть связано

со снижением тонуса средних и мелких артерий. Наблюдаемое при этом снижение  $V_{\max}$  в правом плече до  $0,59 \pm 0,05$  при  $0,64 \pm 0,09$  в контроле ( $p=0,04$ ), указывает на уменьшение тонуса крупных сосудов.

Таким образом, физическая нагрузка мощностью 1 Вт/кг не вызывает существенных изменений реовазографических показателей в сегменте плечо-предплечье. Повышение мощности нагрузки до 2 Вт/кг приводит к увеличению степени кровенаполнения сосудов обеих верхних конечностей при снижении скорости кровенаполнения справа, указывающем на уменьшение тонуса артериальных сосудов.

### **Список литературы**

1. Баранова Е.А. Физиологическая адаптация системы внешнего дыхания и регионарного кровотока спортсменов к интенсивным физическим нагрузкам. Томск, 2014. 103 с.
2. Дратцев, Е.Ю., Викулов, Л.Д., Мельников, А.А., Алехин, В.В. Состояние регионального кровообращения у спортсменов высокой квалификации // Вестник спортивной науки, 2008, №3. С. 32–35.
3. Комплекс реографический «Рео–Спектр»: методические указания. Иваново: ООО «Нейрософт», 2010. 152 с.
4. Кудря О.Н., Кирьянова М.А., Капилевич Л.В. Особенности периферической гемодинамики спортсменов при адаптации к нагрузкам различной направленности // Бюллетень сибирской медицины, № 3, 2012. С. 48–52.

### **References**

1. Baranova E.A. *Fiziologicheskaya adaptatsiya sistemy vneshnego dykhaniya i regionarnogo krovotoka sportsmenov k intensivnym fizicheskim nagruzkam* [Physiological adaptation of the system of external respiration and regional blood flow of athletes to intense physical exertion]. Tomsk, 2014. 103 p.
2. Drattsev, E.Yu., Vikulov, L.D., Mel'nikov, A.A., Alekhin, V.V. *Vestnik sportivnoy nauki*, 2008, №3, pp. 32–35.
3. *Kompleks reograficheskiiy «Reo-Spektr»: metodicheskie ukazaniya* [Complex reographic “Reo-Spectrum”: guidelines]. Ivanovo: ООО «Neyrosoft», 2010. 152 p.
4. Kudrya O.N., Kir'yanova M.A., Kapilevich L.V. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, № 3, 2012, pp. 48–52.

### **ДАнные ОБ АВТОРАХ**

**Николаева Татьяна Михайловна**, ассистент  
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России



*пр-т Шереметевский, 8, г. Иваново, Ивановская область, 153012,  
Российская Федерация  
Tania020480@yandex.ru*

**Голубева Елена Константиновна**, д. м. н., доцент

*ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России  
пр-т Шереметевский, 8, г. Иваново, Ивановская область, 153012,  
Российская Федерация  
elkgol@yandex.ru*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Nikolaeva Tatyana Mikhaylovna**, assistant

*Ivanovo State Medical Academy  
8, Sheremetevsky, Ivanovo, Ivanovo Region, 153012, Russian Federation  
Tania020480@yandex.ru*

**Golubeva Elena Konstantinovna**, Doctor of Medicine, Associate Professor

*Ivanovo State Medical Academy  
8, Sheremetevsky, Ivanovo, Ivanovo Region, 153012, Russian Federation  
elkgol@yandex.ru*

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-89-92

УДК 616.12

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

*Павлова Н.И., Кожевникова А.Д., Жданов Г.Н., Ягункина О.Г.*

*Изучена этиология, особенности клинической картины и тяжести течения сердечной недостаточности, причины ее прогрессирования у больных пожилого и старческого возраста. Дана оценка качества и эффективности проводимой амбулаторно терапии. Показано, что пациентам данной категории свойственна высокая коморбидность и сердечная недостаточность у них имеет многофакторный характер, что затрудняет выбор оптимальной и безопасной терапии. Основными причинами декомпенсации являются неадекватная терапия, девиация доз лекарственных препаратов и отсутствие приверженности больных к лечению.*

**Ключевые слова:** кардио-гериатрический синдром; сердечная недостаточность; коморбидность; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертония; фибрилляция предсердий; эхокардиография.

## FEATURES OF THE COURSE OF HEART FAILURE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

*Pavlova N.I., Kozhevnikova A.D., Zhdanov G.N., Yagunkina O.G.*

*The etiology, features of the clinical picture and severity of heart failure, the causes of its progression in elderly and senile patients were studied. The quality and effectiveness of outpatient therapy is evaluated. It is shown that patients in this category are characterized by high comorbidity and heart failure has a multifactorial character, which makes it difficult to choose the optimal and safe therapy. The main causes of decompensation are inadequate therapy, deviation of drug doses and lack of adherence of patients to treatment.*

**Keywords:** cardio-geriatric syndrome; heart failure; comorbidity; ischemic heart disease; arterial hypertension; atrial fibrillation; echocardiography.

Возраст является важнейшим фактором риска развития сердечной недостаточности (СН). Известно, что в общей популяции распространенность СН составляет 2%, тогда как у лиц старше 65 лет она достигает 15 %. СН в 21 веке является кардио-гериатрическим синдромом. Она связана с плохим прогнозом для жизни. Риск внезапной смерти у больных в 5 раз выше, чем в популяции, а пятилетняя выживаемость меньше 50% (1, 2, 3, 4).

### **Цель исследования**

Изучение этиологии, особенностей клинической картины, тяжести течения сердечной недостаточности, причин госпитализации больных с данной патологией, а также оценка качества и эффективности проводимой амбулаторно терапии у лиц пожилого и старческого возраста.

### **Материалы и методы**

Обследовано 30 мужчин и 25 женщин в возрасте 65–85 лет с СН 2А-2Б стадии, II-III ФК (NYHA) и длительностью заболевания от года до 5 лет. У всех больных помимо клинического обследования, анализировали показатели крови, электрокардиограммы и эхокардиографии.

### **Результаты**

Установлено, что основной причиной развития СН была ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) у – 33 (60%) пациентов. Гипертоническая и ишемическая болезни выявлены у – 14 (25%), сочетание ИБС, артериальной гипертонии и фибрилляции предсердий обнаружено у шести пациентов (10%). У одного больного диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких с декомпенсированным легочным сердцем, еще один имел аортальный порок сердца. Среди ассоциированных заболеваний наиболее часто встречались сахарный диабет и ожирение (ИМТ >30). Обычно возрастные пациенты жаловались на сухой кашель, особенно в горизонтальном положении и ночью, а также после физической нагрузки, одышку, отеки, слабость и выраженную усталость. На ЭКГ у них выявлялись рубцовые изменения миокарда, нарушения ритма по типу экстрасистолии и фибрилляции предсердий, а также внутрижелудочковые блокады, чаще левой ножки пучка Гиса. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка была снижена у всех больных и составляла от 45 до 30%. У половины пациентов выявлена легочная гипертензия (45–50 мм.рт.ст.). Ретроспективный анализ амбулаторных медицинских карт и данные анамнеза свидетельствовали о том, что регулярно принимали адекватную комплексную

терапию только 17 (30%) больных. При этом основной причиной госпитализации у большинства пациентов явилось прогрессирование СН. В стационаре на фоне терапии, включавшей ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона,  $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды и диуретики, состояние большинства больных улучшилось. Выписаны с индивидуальными рекомендациями под наблюдение участкового врача.

### **Выводы**

Таким образом, у пациентов старших возрастных групп наиболее частыми причинами сердечной недостаточности являются ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония и фибрилляция предсердий. Больным пожилого и старческого возраста свойственна высокая коморбидность. Сердечная недостаточность у них имеет многофакторный характер, что затрудняет выбор оптимальной и безопасной терапии. Основными причинами декомпенсации были неадекватная терапия, девиация доз лекарственных препаратов, а также отсутствие приверженности больных к лечению.

### **Список литературы**

1. Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты) / Под редакцией проф. Л.Б. Лазебника. Москва, 2002. С. 141–150.
2. Провоторов В.М., Бурлова Е.С. Диагностика хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2007, т.13, №6. С. 57–62.
3. Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н. Пожилой возраст как фактор риска развития сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда // Успехи геронтологии. 2008, т.21, №2. С. 265–269.
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного // Клиническая геронтология. 2019, №1-2. С. 4–9.

### **References**

1. *Prakticheskaya geriatriya (izbrannyye klinicheskie i organizatsionnye aspekty)* [Practical geriatrics (selected clinical and organizational aspects)] / Ed. prof. L.B. Lazebnik. Moscow, 2002, pp. 141–150.
2. Provotorov V.M., Burlova E.S. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007, V.13, №6, pp. 57–62.
3. Bershteyn L.L., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. *Uspekhi gerontologii*. 2008, V.21, №2, pp. 265–269.

4. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019, №1-2, pp. 4–9.

#### **ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Павлова Наталья Ивановна**, кандидат медицинских наук  
*Тверской государственной медицинской университет*  
*ул. Советская, 4, г. Тверь, 170100, Российская Федерация*  
*natnicpav@gmail.com*

**Кожевникова Александра Дмитриевна**, заведующая терапевтическим отделением  
*ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Тверь»*  
*ул. Арсения Степанова, 2а, г. Тверь, 170001, Российская Федерация*

**Жданов Геннадий Николаевич**, заместитель главного врача по лечебной работе  
*ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Тверь»*  
*ул. Арсения Степанова, 2а, г. Тверь, 170001, Российская Федерация*

**Ягункина Ольга Геннадьевна**, заведующая дневным стационаром  
*ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Тверь»*  
*ул. Арсения Степанова, 2а, г. Тверь, 170001, Российская Федерация*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Pavlova Natalya Ivanovna**, candidate of medical sciences  
*Tver State Medical University*  
*4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russian Federation*  
*natnicpav@gmail.com*

**Kozhevnikova Alexandra Dmitrievna**, head of the therapeutic department  
*Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Tver*  
*2a, Arseniy Stepanov Str., Tver, 170001, Russian Federation*

**Zhdanov Gennady Nikolaevich**, deputy chief physician for medical work  
*Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Tver*  
*2a, Arseniy Stepanov Str., Tver, 170001, Russian Federation*

**Yagunkina Olga Gennadievna**, head of the day hospital  
*Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Tver*  
*2a, Arseniy Stepanov Str., Tver, 170001, Russian Federation*

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-93-105

УДК 616.72-002.772

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

*Хусаинова Д.И., Бакиров Б.А., Зарипова Г.Р., Хусаинова Л.Н.,  
Аитова Э.М., Баянова И.Л., Музаева И.Л., Хакамова Г.А.*

*Сочетанная патология у пациентов с ревматоидным артритом. Выявление взаимосвязи с эффектом от медикаментозной терапии.*

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит; коморбидная патология; генно-инженерные биологические препараты.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH COMBINED PATHOLOGY

*Khusainova D.I., Bakirov B.A., Zaripova G.R., Khusainova L.N.,  
Aitova E.M., Bayanova I.L., Muzaeva I.L., Khakamova G.A.*

*Combined pathology in patients with rheumatoid arthritis. Identification of the relationship with the effect of drug therapy.*

*Keywords:* rheumatoid arthritis; comorbid pathology; genetic engineering biological preparations.

### Введение

Распространенность РА составляет 0,5–2% [5]. По данным Стародубцевой И.А. и соавторов (2016), частота встречаемости вторичного остеопороза у пациентов с Р составляет 100%. Помимо патологии ОДА у пациентов также преобладали артериальная гипертензия (38,3%), ИБС (10,1%), заболевания ЖКТ (55%). У больных РА диагностировано 2 и более коморбидных заболевания (58,6%) [9].

Имеется прямая взаимосвязь между активностью воспаления при РА и риском ССЗ. Так, например, пациенты с высокими показателями активности по основному заболеванию характеризовались более выраженной скоростью прогрессирования атеросклероза. Данная взаимосвязь с патогенетической точки зрения может быть обусловлена изменением структуры

проатерогенных липопротеинов вследствие хронического воспаления, а также уменьшением синтеза и биодоступности NO.

В дебюте ИБС, в свою очередь, имеет значение индукция факторов адгезии и агрегации тромбоцитов, экспрессия тканевого фактора, индуцированная воспалительными цитокинами. Клиническая манифестация ИБС редко проявляет себя в классическом болевом варианте. Чаще всего дебютом ИБС на фоне РА является безболевая ишемия миокарда либо уже развившиеся более серьезные осложнения [8, 16].

Риск ишемического инсульта у пациентов с РА в среднем на 30% превышает таковой у основной популяции. Независимым фактором риска при этом выступает артериальная гипертензия как в роли сопутствующей патологии, так и в качестве макрососудистого осложнения РА.

По данным Панафидиной ТА и соавторов кардиоваскулярная патология встречается у 22% пациентов и преимущественно представлена ИБС. Частота АГ варьирует в диапазоне 18–70%, а частота сахарного диабета порядка 15–19%. Данное явление, по мнению автора, может быть связано с более высокой частотой манифестации атеросклероза на фоне хронического воспаления, побочных эффектов противоревматической терапии и недостаточным охватом профилактикой ССЗ. При этом около 81% коморбидных по АГ пациентов получают регулярную гипотензивную терапию. При этом частота приема статинов не достигает 30%, а дезагрегантов с профилактической целью – не более 9,5%.

У пациентов с РА за несколько лет до манифестации основного заболевания обнаруживаются предикторы атеросклеротических процессов в виде повышения уровня атерогенных фракций липидов [7, 20].

**Цель настоящего исследования** – изучить частоту встречаемости коморбидной патологии при РА.

### **Объект и методы исследования**

С целью выявления характера коморбидной патологии у пациентов с РА и ее взаимосвязей с эффектом от медикаментозной терапии РА в условиях специализированного стационара нами проанализирована медицинская документация 163 пациента, госпитализированных в терапевтическое отделение Клиники ФГБОУ ВО БГМУ за период с 2015 года по 2018 гг.

Для верификации диагноза использовались Классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria). Для определения рентгенологической стадии ис-

пользовали модифицированную классификацию РА по Штейнброчеру. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов (в модификациях с применением СОЭ и СРБ) по формуле для вычисления DAS28:  $DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln COЭ + 0,014003B$ . Оценка функционального класса осложнений проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2013 г). Титр РФ определяли методом латекс-агглютинации, титр анти-ЦЦП-методом иммуноферментного анализа.

У всех обследуемых при поступлении в Клинику и в некоторых случаях в динамике, помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования (ЭКГ, ОАК, ОАМ), определяли биохимические показатели (АсАТ, АлАТ, общий белок, липидный профиль, мочевина, креатинин, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, глюкоза крови, РФ, АЦЦП).

### Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика госпитализированных пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

#### Демографические показатели исследуемых пациентов

Признак	Показатель
Средний возраст, лет	54,63
Мужчины (%)	36 (22,09%)
Женщины (%)	127 (77,91%)
Средняя продолжительность заболевания, лет	9,56

Таблица 2.

#### Клинические характеристики пациентов

Признак	Стадия	Частота встречаемости
Стадия заболевания	Очень ранняя стадия	0
	Ранняя стадия	49 (30,3%)
	Развернутая стадия	74 (45,7%)
	Поздняя стадия	40 (24%)
Форма заболевания	Суставная (без системных проявлений)	117 (71,78%)
	Системные проявления	46 (28,22%)



Окончание табл. 2.

Серо-принадлежность	Серопозитивный	147 (90,18%)
	Серонегативный	16 (9,82%)
	Не определена	0
Рентген-стадия	I	6 (3,68%)
	II	81 (49,69%)
	III	69 (42,34%)
	IV	7 (4,29%)
Активность заболевания	1	3 (1,84%)
	2	78 (47,85%)
	3	82 (50,31%)
Индекс DAS (среднее значение)	5,23	
Иммунологическая характеристика	АЦЦП-позитивный	143 (87,73%)
	АЦЦП- негативный	12 (7,54%)
	АЦЦП не опред	8 (4,73 %)
Функциональный класс (НФС) осложнений	0	3 (1,84%)
	I	8 (4,9%)
	II	128 (78,53%)
	III	24 (14,72%)

Средний возраст пациентов составил 54,63 года. Продолжительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 30 лет (среднее значение – 9,56 лет). Среди госпитализированных пациентов преобладали больные с суставной формой РА (71,78%), преимущественно в развернутой стадии заболевания (45,7 %). Среди пациентов с установленным диагнозом РА преобладали представители женского пола (77,91%) .

Серопозитивный РА диагностирован у 148 (90,18) пациента, серонегативный – у 12 (9,22%) пациентов . Активность заболевания расценивалась как 3 у пациентов с РА более, чем в половине случаев (50,31%).

Положительный результат по АЦЦП установлен у 143 (87,73%) пациентов.

Нарушение функции суставов соответствовало в большинстве случаев II функциональному классу – 128 (78,53%) Среди осложнений основного заболевания превалировал вторичный остеоартроз ( 41,49%), а также вторичный остеопороз (16%) и контрактура суставов (12,77%).

У 46 (28,22%) пациентов определяли внесуставные проявления РА. Структура осложнений ревматоидного артрита представлена в таблице 3.

Таблица 3.

**Частота осложнений ревматоидного артрита**

Признак	Частота выявлений
Остеоартроз вторичный	39
Асептический некроз головки бедра	7
Гормонозависимость	18
Контрактура суставов	12
Остеопороз	15
Патологический перелом	3
Протезирование сустава	5
Сакроилеит	1
Ревматические узелки	21
Лихорадка	15
Потеря массы тела	5
Кардит, перикардит	3
Нейропатия	3
Ксеростомия	2
Нефрит	2
Пневмонит	1
Увеит	1
Васкулит	1
Пневмофиброз	1

По результатам исследования наличие сопутствующей патологии выявлено у 103 пациентов (63,2%). Количество сопутствующей патологии коррелировало с возрастом пациентов, что представлено в таблице 4.

Таблица 4.

**Количество нозологий у пациента с ревматоидным артритом  
в зависимости от возраста**

Возраст	Число нозологий
35	1,5
50	1,389
60	1,957
70	3,488
85	3,0

Коморбидная патология была представлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (39,09%) (рис 1).

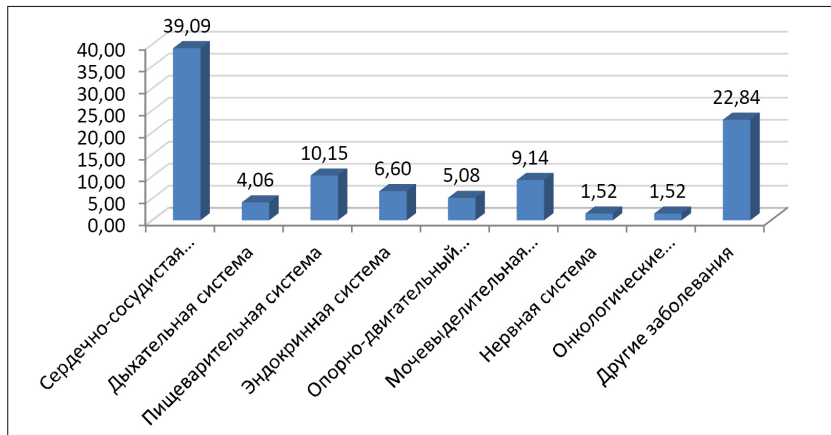


Рис. 1. Поражение различных систем у пациентов с ревматоидным артритом

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с РА составила от 1 до 4 заболеваний у одного пациента.

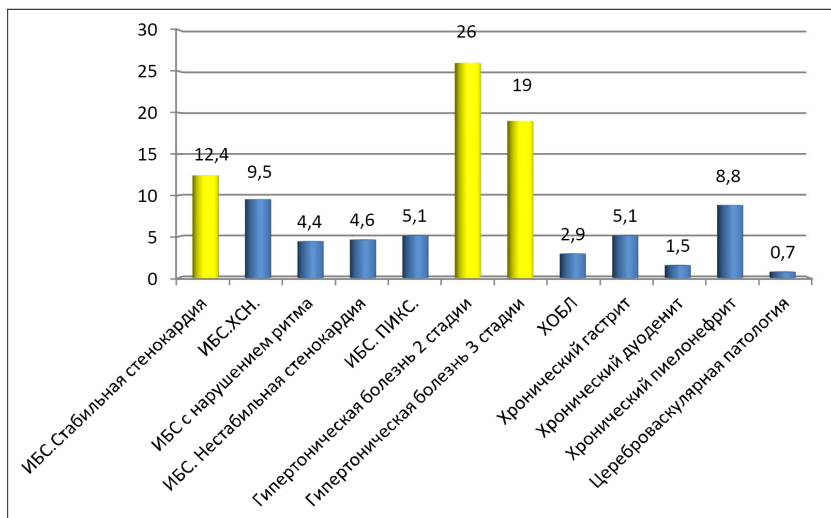


Рис. 2. Частота сопутствующей патологии у больных с ревматоидным артритом

Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента с РА было представлено следующим образом: у 32 пациента диагностировано 1 сопутствующее заболевание, у 16 пациентов – 2 сопутствующих заболевания, у 9 пациентов – 3 сопутствующих заболевания, у 5 пациентов – 4 сопутствующих заболевания. Количество нозологий у одного пациента было различным в зависимости от возраста. Наибольшим количеством сопутствующих заболеваний характеризовалась группа пациентов в возрасте 60–70 лет (1,9–3,4). Из сопутствующих заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом наиболее часто сочетались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Частота сопутствующей патологии представлена на рисунке 2.

При сравнении группы с коморбидным состоянием и без у пациентов с ревматоидным артритом достоверных различий в клинической характеристике не выявлено, кроме увеличения количества назначенных препаратов.

Таблица 5.

**Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах сравнения**

Показатель	Группа пациентов с коморбидными состояниями (сопутствующими)		Группа пациентов без коморбидных состояний (сопутствующих)		Вся выборка	
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
Всего (абс, % к общему числу случаев)	103	63,2	60	36,8	163	100
Женщины (абс, % к группе)	75	72,8	52	86,7	127	77,91
Мужчины (абс, % к группе)	28	27,18	8	13,33	36	22,09
Возраст (средний)	59,12		46,95		54,64	
Продолжительность РА	9,5		9,95		9,67	
Серопозитивные по РФ	93	90,3	54	90,0	147	90,18
Серопозитивные по АЦЦП	87	84,5	56	93,33	143	87,73
DAS 28 (среднее значение)	5,27		5,50		5,35	
Наличие системных проявлений	33	32,04	33	55,0	66	40,5
Среднее количество назначенных препаратов (предшествующая терапия)	4,94		2,90		3,93	
Среднее количество назначенных препаратов (основное заболевание)	5,09		4,38		4,6	
Среднее количество назначенных препаратов (БПВП)	1,68		2,03		1,81	

Однако по лабораторным и клиническим проявлениям, более выраженная симптоматика активности процесса была в группе пациентов с коморбидным фоном. Данные показатели представлены в таблице 6.

Таблица 6.

**Динамика клинико-лабораторных показателей в группах сравнения**

Показатель	Группа пациентов с коморбидными состояниями (сопутствующими)		Группа пациентов без коморбидных состояний (сопутствующих)		Вся выборка	
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
Без динамики	5	5	1	0,02	6	3,7
Болевой синдром	28	28	16	22,22	44	26,99
Динамика СОЭ	37	37,0	14	22,22	51	31,29
Объём движения сустава	44	44,0	31	49,21	75	46,01
Покраснение в области суставов	44	44,0	29	46,03	73	44,79
Припухлость суставов	69	69,0	49	77,78	118	72,39
Сила мышц в суставах	28	28,0	12	19,05	40	24,54
Динамика СРБ	16	16,0	5	7,94	21	12,88
Скованность суставов	5	5,0	10	15,87	15	9,2
Всего	2,94		2,65		2,72	

Медикаментозная терапия во всех случаях включала базисные противовоспалительные препараты (БПВП): основным препаратом был метотрексат (назначен в 42 % случаев). Терапия ГИБП применялась в 27 % случаев, представлена в таблице 7

Не получали терапию БПВП 1 пациент

Таблица 7.

**Базисная терапия основного заболевания**

п/п	МНН	Общее к-во случаев	
		Число	%
1	Тоцилизумаб	6	2,21
2	Абатацепт	19	7,01
3	Адалimumаб	12	4,43
4	Голimumаб	4	1,47
5	Лефлуномид	14	5,17
6	Метилпреднизолон	35	12,92
7	Метотрексат	114	42,07

*Окончание табл. 7.*

8	Преднизолон	2	0,74
9	Ритуксимаб	8	2,95
10	Сульфасалазин	1	0,37
11	Церголизумаб пэгол	24	8,86
12	Этанерцепт	31	11,44
13	Базисную терапию не получил	1	0,36

### **Обсуждение**

Установлено, что при ревматоидном артрите значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в частности инфаркта миокарда. Риск развития инфаркта миокарда у больных ревматоидным артритом сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом [1, 16, 17, 18]. Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом отмечается раннее развитие атеросклероза, тромбоза, не ишемических сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день становится очевидным, что традиционные принципы лечения больных ревматоидным артритом с коморбидными заболеваниями требуют пересмотра. Подход к лечению таких больных ранее подразумевал только снижение активности патологии. Однако анализ данных исследований показывает, что достижение ремиссии ревматоидного артрита не приводит к улучшению общего состояния пациентов. Кроме того, частота развития сопутствующих заболеваний может нарастать в геометрической прогрессии [3, 6]. Поэтому ключевым моментом современной стратегии лечения ревматоидного артрита является принцип «лечим больного, а не болезнь», то есть с учетом мультиморбидного окружения. Проводимая терапия должна не только приводить к снижению активности ревматоидного артрита, но и способствовать достижению ремиссии сопутствующих заболеваний. Интерес к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на выбор тактики лечения, эффективность и безопасность терапии, возможность достижения ремиссии, являющейся ключевым моментом современной стратегии лечения РА до достижения цели – Treat to Target (T2T) [22].

Согласно современной концепции лечения ревматоидного артрита, его надо начинать сразу после постановки диагноза, используя рекомендованные дозы синтетических БПВП [4, 22]. Целью лечения является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. В реальной практике не всегда возможно достигнуть данной цели. В нашем исследовании только у 40% больных, обследованных в динамике, констатировано достижение целевых показателей. Наличие коморбидной патологии наряду с поздней диагностикой и обращаемостью за медицинской помощью является причи-

ной низкой эффективности лечения. Наличие сопутствующих заболеваний, согласно проведенному исследованию, выявленных у 63% больных РА, создает дополнительные трудности при подборе терапии, является причиной полипрагмазии и увеличивает риск развития неблагоприятных реакций.

### **Заключение**

У больных РА отмечена высокая частота коморбидной патологии. В структуре коморбидных состояний преобладают артериальная гипертензия и остеоартроз, а обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей часто затрудняет подбор базисной терапии, является причиной полипрагмазии.

### **Список литературы**

1. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. и др. Коморбидность. Вестник семейной медицины. 2011;(3):40–7.
2. Гаспарян А.А., Меньшикова И.В., Каневская М.З. Коморбидность при ревматоидном артрите: особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2016; 94(10). С. 745–753.
3. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51 (6):609–22.
5. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАРМедиа; 2010. 752 с.
6. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. №1'15. 39–43.
7. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–289.
8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное стояние проблемы. Consilium medicum. 2008;10(11):128–35.
9. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Оценка переносимости и безопасности комплексной терапии вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом с учетом коморбидной патологии. Медицинский совет, №5, 2016. С. 120–123.

10. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1734–9. doi:http://dx.doi.org/10.1002/art.20306
11. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
12. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265
13. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229. doi 10.1186/ar2669
14. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–8. doi: 10.1002/art.10705
15. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional diseasemodifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):523–33. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.006
16. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:408–10. doi: 10.1136/ard.2003.007526
17. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:607–13. doi: 10.1093/rheumatology/keg175
18. Levy L, Fautrel B, Barnette T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:673–9.
19. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722–32. doi: 10.1002/art.20878
20. Osiri M, Sattayasombun Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):608–12. doi:10.1016/j.jbspin.2013.01.013
21. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
22. Sattar N, McCrory DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;108:2957–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
23. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919



24. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

### References

1. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. et al. *Vestnik semeynoy meditsiny*. 2011;(3):40–7.
2. Gasparyan A.A., Men'shikova I.V., Kanevskaya M.Z. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94(10), pp. 745–753.
3. Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):362–5.
4. Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51 (6):609–22
5. Nasonov E.L. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. Moskva: GEOTARMedia; 2010. 752 p.
6. Nikitina N.M., Afanas'ev I.A., Romanova T.A., Rebrov A.P. *Sovremennaya revmatologiya*. №1'15. P. 39–43.
7. Panafidina T.A., Kondrat'eva L.V., Gerasimova E.V. et al. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):283–289.
8. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35.
9. Starodubtseva I.A., Vasil'eva L.V. *Meditsinskiy sovet*, №5, 2016. P. 120–123
10. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20306>
11. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
12. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265
13. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi 10.1186/ar2669
14. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54–8. doi: 10.1002/art.10705
15. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):523–33. doi:10.1016/j.berh.2011.10.006

16. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:408–10. doi: 10.1136/ard.2003.007526
17. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:607–13. doi: 10.1093/rheumatology/ keg175
18. Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:673–9.
19. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowsoon CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722–32. doi: 10.1002/art.20878
20. Osiri M, Sattayasomboon Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):608–12. doi:10.1016/j.jbspin.2013.01.013
21. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
22. Sattar N, McCrey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;108:2957–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
23. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
24. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

#### ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Хусайнова Д.И., Бакиров Б.А., Зарипова Г.Р., Хусайнова Л.Н., Аитова Э.М., Байанова И.Л., Музаева И.Л., Хакамова Г.А.**  
*Башкирский государственный медицинский университет  
ул. Ленина, 3, Уфа, Респ. Башкортостан, 450008, Российская Федерация  
dianochka.xusainova@mail.ru*

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Khusainova D.I., Bakirov B.A., Zaripova G.R., Khusainova L.N., Aitova E.M., Bayanova I.L., Muzaeva I.L., Khakamova G.A.**  
*Bashkir State Medical University  
3, Lenin Str., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russian Federation  
dianochka.xusainova@mail.ru*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(<http://discover-journal.ru/guidelines.html>)

Научно-практический рецензируемый журнал **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture** издается с целью пропаганды фундаментальных и фундаментально-прикладных региональных достижений в области медицины, химии, биологии, сельского хозяйства и смежных дисциплин на территории Российской Федерации и за рубежом.

### Требования к оформлению статей

Объем рукописи	7-24 страницы формата А4, включая таблицы, иллюстрации, список литературы; для аспирантов и соискателей ученой степени кандидата наук – 7-10.
Поля	все поля – по 20 мм
Шрифт основного текста	Times New Roman
Размер шрифта основного текста	14 пт
Межстрочный интервал	полуторный
Отступ первой строки абзаца	1,25 см
Выравнивание текста	по ширине
Автоматическая расстановка переносов	включена
Нумерация страниц	не ведется
Формулы	в редакторе формул MS Equation 3.0
Рисунки	по тексту
Ссылки на формулу	(1)
Ссылки на литературу	[2, с.5], цитируемая литература приводится общим списком в конце статьи в порядке упоминания

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ  
ССЫЛКИ-СНОСКИ ДЛЯ УКАЗАНИЯ  
ИСТОЧНИКОВ**

---

---

### Обязательная структура статьи

#### УДК

#### ЗАГЛАВИЕ (на русском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на русском языке)

**Аннотация** (на русском языке)

**Ключевые слова:** отделяются друг от друга точкой с запятой  
(на русском языке)

#### ЗАГЛАВИЕ (на английском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на английском языке)

**Аннотация** (на английском языке)

**Ключевые слова:** отделяются друг от друга точкой с запятой  
(на английском языке)

Текст статьи (на русском языке)

1. Введение.
2. Цель работы.
3. Материалы и методы исследования.
4. Результаты исследования и их обсуждение.
5. Заключение.
6. Информация о конфликте интересов.
7. Информация о спонсорстве.
8. Благодарности.

#### Список литературы

Библиографический список по ГОСТ Р 7.05-2008

#### References

Библиографическое описание согласно требованиям журнала

**ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Фамилия, имя, отчество полностью**, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: улица, дом, город, индекс, страна (на русском языке)

*Электронный адрес*

*SPIN-код в SCIENCE INDEX:*

**DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Фамилия, имя, отчество полностью**, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: дом, улица, город, индекс, страна (на английском языке)

*Электронный адрес*

## AUTHOR GUIDELINES

(<http://discover-journal.ru/en/guidelines.html>)

**Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture** is a multi-field dedicated peer reviewed scientific journal designed to promote both fundamental and applied regional achievements in the field of medicine, chemistry, biology, agriculture and related sciences on the territory of the Russian Federation and abroad.

### Requirements for the articles to be published

Volume of the manuscript	7-24 pages A4 format, including tables, figures, references; for post-graduates pursuing degrees of candidate and doctor of sciences – 7–10.
Margins	all margins –20 mm each
Main text font	Times New Roman
Main text size	14 pt
Line spacing	1.5 interval
First line indent	1,25 cm
Text align	justify
Automatic hyphenation	turned on
Page numbering	turned off
Formulas	in formula processor MS Equation 3.0
Figures	in the text
References to a formula	(1)
References to the sources	[2, p.5], references are given in a single list at the end of the manuscript in the order in which they appear in the text

DO NOT USE FOOTNOTES  
AS REFERENCES

### Article structure requirements

**TITLE** (in English)

Author(s): surname and initials (in English)

**Abstract** (in English)

**Keywords:** separated with semicolon (in English)

Text of the article (in English)

**1. Introduction.**

**2. Objective.**

**3. Materials and methods.**

**4. Results of the research and Discussion.**

**5. Conclusion.**

**6. Conflict of interest information.**

**7. Sponsorship information.**

**8. Acknowledgments.**

### References

References text type should be Chicago Manual of Style

### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Surname, first name (and patronymic) in full**, job title, academic degree, academic title

Full name of the organization – place of employment (or study) without compound parts of the organizations' names, full registered address of the organization in the following sequence: street, building, city, postcode, country

*E-mail address*

*SPIN-code in SCIENCE INDEX:*

## СОДЕРЖАНИЕ

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ  
НА ЛЕЙКОГРАММУ КРОВИ ЦЫПЛЯТ  
**Присный А.А., Моисеева А.А., Скворцов В.Н.** ..... 11

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

- «ВЕРБЛЮЖЬИ» АНТИТЕЛА: ОСОБЕННОСТИ ИХ СТРОЕНИЯ,  
ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ  
**Андреев А.А., Лопина Н.П., Бордина Г.Е., Некрасова Е.Г.** ..... 25
- СУЛЬБУТИАМИН В ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ, НЕВРОЛОГИИ  
И ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)  
**Беккер Р.А., Быков Ю.В.** ..... 41
- АКТУАЛЬНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ  
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ  
**Давыдова А.Н., Шапошникова Н.Ф., Маркелов В.В.,  
Юрченко О.А.** ..... 73
- ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЯХ  
ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ  
**Николаева Т.М., Голубева Е.К.** ..... 84
- ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У  
БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
**Павлова Н.И., Кожевникова А.Д., Жданов Г.Н., Ягункина О.Г.** ..... 89
- ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ  
СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ  
**Хусаинова Д.И., Бакиров Б.А., Зарипова Г.Р., Хусаинова Л.Н.,  
Антова Э.М., Баянова И.Л., Музаева И.Л., Хакамова Г.А.** ..... 93
- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 106



## CONTENTS

### STUDIES IN PHYSIOLOGY

- THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT  
OF FLUOROQUINOLONES ON CHICK BLOOD LEUKOGRAM  
**Prisnyi A.A., Moiseeva A.A., Skvortsov V.N.** ..... 11

### SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

- “CAMEL” ANTIBODIES: FEATURES OF THEIR STRUCTURE,  
PREPARATION AND APPLICATION  
**Andreev A.A., Lopina N.P., Bordina G.E., Nekrasova E.G.** ..... 25

- SULBUTHIAMINE IN PSYCHIATRY, ADDICTION MEDICINE,  
NEUROLOGY AND GENERAL MEDICINE (SCIENTIFIC REVIEW)  
**Bekker R.A., Bykov Yu.V.** ..... 41

- THE RELEVANCE OF ALLERGIC LESIONS OF THE DIGESTIVE  
TRACT IN CHILDREN  
**Davydova A.N., Shaposhnikova N.F., Markelov V.V.,  
Yurchenko O.A.** ..... 73

- FEATURES OF BLOOD CIRCULATION IN THE UPPER LIMBS  
WITH DOSED BICYCLE ERGOMETRY  
**Nikolaeva T.M., Golubeva E.K.** ..... 84

- FEATURES OF THE COURSE OF HEART FAILURE IN ELDERLY  
AND SENILE PATIENTS  
**Pavlova N.I., Kozhevnikova A.D., Zhdanov G.N., Yagunkina O.G.** ..... 89

- TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS  
WITH COMBINED PATHOLOGY  
**Khusainova D.I., Bakirov B.A., Zaripova G.R., Khusainova L.N.,  
Aitova E.M., Bayanova I.L., Muzaeva I.L., Khakamova G.A.** ..... 93

- RULES FOR AUTHORS ..... 106



Подписано в печать 30.06.2020. Дата выхода в свет 10.07.2020. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 8,12. Тираж 5000 экз. Свободная цена. Заказ SJLSA113/019. Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Издательство «Авторская Мастерская». Адрес типографии: ул. Пресненский Вал, д. 27 стр. 24, г. Москва, 123557 Россия.