

Ключевые звенья патогенеза токсической миокардиопатии

Бунятян Н.Д.^{1,3}, Власова Т.И.², Мышкина Н.А.², Власов А.П.²,
Полозова Э.И.², Лещанкина Н.Ю.², Прокофьев А.Б.^{1,3}, Гуревич К.Г.⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

² Мордовский государственный университет (МГУ) имени Н.П. Огарева
Россия, 430000, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

³ Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП)
Россия, 127051, г. Москва, б-р Петровский, 8/2

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) имени А.И. Евдокимова
Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить ключевые звенья патогенеза токсической миокардиопатии в условиях эндогенной интоксикации при перитоните.

Материалы и методы. Проведены экспериментальные исследования на собаках ($n = 24$). Смоделирован гнойный каловый перитонит. В динамике процесса исследовали содержание токсических продуктов в плазме крови, липидный состав, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 , супероксиддисмутазы, показатели гипоксии ткани миокарда. Оценивали трофику и электрогенез миокарда, изменения показателей электрокардиограммы. Проводили гистологическое исследование ткани миокарда.

Результаты. Развитие эндотоксикоза перитонеального генеза вызывает значительные нарушения метаболизма и функции сердца с развитием миокардиопатии. Ключевую роль в развитии и прогрессировании повреждений сердца при эндотоксикозе играет нарушение целостности биомембран и расстройство процессов, реализующихся с их участием. К числу основных среди них относят количественную и качественную модификацию фосфолипидов мембран кардиоцитов.

Заключение. Полученные факты свидетельствуют о ключевой роли сопряженности дислипидных явлений в исследованных клеточных структурах с интенсификацией перекисного окисления липидов, увеличением активности фосфолипазы A_2 , гипоксией, что подтверждает значимость данных процессов в дестабилизации фосфолипидной матрицы биомембран.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, перитонит, миокардиопатия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все исследования проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследования одобрено этическим комитетом Медицинского института им. Н.П. Огарева (г. Саранск) (протокол № 53 от 17.04.2015).

✉ Власов Алексей Петрович, e-mail: var.61@yandex.ru.

Для цитирования: Бунятян Н.Д., Власова Т.И., Мышкина Н.А., Власов А.П., Полозова Э.И., Лещанкина Н.Ю., Прокофьев А.Б., Гуревич К.Г. Ключевые звенья патогенеза токсической миокардиопатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 24–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-24-30>.

УДК 616.127-002-008-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-24-30>

Key elements of toxic myocardopathy pathogenesis

**Bunyatyan N.D.^{1,3}, Vlasova T.I.², Myshkina N.A.², Vlasov A.P.²,
Polozova E.I.², Leshchankina N.Yu.², Prokofiev A.B.^{1,3}, Gurevich K.G.⁴**

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

² National Research Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, 430000, Russian Federation

³ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products
8/2, Petrovsky Blv., Moscow, 127051, Russian Federation

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Goal. To identify key links in the pathogenesis of toxic myocardopathy in conditions of endogenous intoxication in peritonitis.

Materials and methods. Experimental studies were carried out on dogs ($n = 24$). The model of purulent fecal peritonitis. We studied the run-time content of toxic products in blood plasma, the lipid composition, the intensity of lipid peroxidation, the activity of phospholipase A₂ and superoxide dismutase, and hypoxia of myocardial tissue. We evaluated loss of water and proteins, electrogenesis of the myocardium cells and changes in the ECG parameters. We also performed histological examination of the myocardial tissue.

Results. Experimental studies in dogs showed that the development of endotoxemia of peritoneal origin is accompanied by significant metabolic disorders and cardiac malfunction leading to the development of myocardopathy. The most important role in the development and progression of myocardial damage in endotoxemia is played by biomembrane damage and disruption of associated processes. The main processes are quantitative and qualitative modifications of phospholipids in cardiac cell membranes.

Conclusion. The obtained data demonstrate the key role of the interrelation between dyslipidemia in the investigated cellular structures and intensification of lipid peroxidation, an increase in phospholipase A₂ activity, and hypoxia; which confirms the significance of these processes in destabilization of the phospholipid matrix of biomembranes.

Key words: endogenous intoxication, peritonitis, myocardopathy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the ethics committee at National Research Ogarev Mordovia State University (Protocol No. 53 of 17.04.2015).

For citation: Bunyatyan N.D., Vlasova T.I., Myshkina N.A., Vlasov A.P., Polozova E.I., Leshchankina N.Yu., Prokofiev A.B., Gurevich K.G. Key elements of toxic myocardopathy pathogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 24–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-24-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиальная патология – осложнение многих заболеваний, в том числе хирургических, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации (ЭИ) [1]. Первостепенной задачей исследователей является изучение молекулярных механизмов расстройств морфофункционального состояния миокарда, что имеет не только академическое значение, но и представляет основу для осмысленных практических лечебных действий [2].

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы при синдроме эндогенной интоксикации определяются совокупностью ряда патогенетических механизмов. Анализ литературных данных не дает полного представления о патогенезе кардиотоксических повреждений, обусловленных эндогенной интоксикацией [3].

Цель исследования: выявить ключевые звенья патогенеза токсической миокардиопатии в условиях эндогенной интоксикации при перитоните.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все манипуляции с животными проводили под общим обезболиванием. Гнойный перитонит моделировали на 24 взрослых беспородных собаках путем инфузии каловой взвеси в брюшную полость (Власов А.П., 1991). Через 24 ч после моделирования с помощью срединной лапаротомии проводили оценку возникших патоморфологических изменений в брюшной полости. Затем выполняли ее санацию и ушивали брюшную стенку. На контрольных этапах наблюдения (1-, 3-, 5-е сут) животным производили релапаротомию, торакотомию, забор крови из бедренной и коронарных вен путем пункции, биопсию тканей левого желудочка сердца. Такого рода манипуляции проводили только один раз, поэтому каждый контрольный этап включал восемь особей. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде включала гентамицин внутримышечно из расчета 0,8 мг/кг массы тела, инфузионная терапия – 5%-й раствор глюкозы и 0,89%-й раствор хлорида натрия внутривенно из расчета 50 мл/кг массы животного.

Применялись следующие методики: световая микроскопия биоптатов ткани миокарда при окраске препаратов гематоксилином и эозином; определение уровня токсинов в плазме крови (среднемолекулярные пептиды определяли после реакции с трихлоруксусной кислотой с помощью спектрофотометра СФ-46 (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994); общую и эффективную концентрации альбумина в крови – с использованием анализатора АКЛ-01 «Зонд» (Грызунов Ю.А.,

Добрецов Г.Е., 1994)). В ходе операции регистрировали редокс-потенциал для оценки электрогенеза тканей миокарда с использованием ионометра ЭВ-74. Определяли коэффициент диффузии кислорода в тканях миокарда (Труфанов Л.А., 1991), выраженность процесса липопереокисления тканей миокарда по содержанию первичных (Ганстон Ф.Д., 1986) и вторичных продуктов (малонового диальдегида), активность супероксиддисмутазы (Гуревич В.С. и др., 1990) и фосфолипазы A_2 (Трофимов В. А., 1999). Определяли показатели гипоксии тканей миокарда: содержание пировиноградной кислоты (Кушманова О.Д., Ивченко Г.М., 1983); содержание молочной кислоты (Меньшиков В.В., 1987). Липиды из тканей миокарда экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью (Хиггинс Дж.А., 1990), фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д».

Данные обрабатывали методом медицинской статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона (<http://medstatistic.ru/index.php>, программы Excel 7.0 и Statistica 8.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острого гнойного перитонита в течение 24 ч у животных развивался синдром ЭИ. В течение первых 3 сут явления ЭИ прогрессировали, о чем свидетельствовала динамика показателей токсических продуктов в плазме крови. Уровень токсических продуктов гидрофильной природы (молекул средней массы MCM_{280} и MCM_{254}) в динамике болезни был повышен на 169,3–236,7% по сравнению с нормой. Гидрофильные токсические соединения, оцененные по общей и эффективной концентрации альбумина, – на 154,5–272,9% ($p < 0,05$).

Синдром ЭИ характеризовался изменением микроструктуры ткани миокарда, которое можно определить как дисметаболическую кардиомиопатию. Были выявлены явления дистрофии (белковой, липидной и вакуольной), атрофии кардиомиоцитов. Зарегистрированы отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы миокарда. Встречался некроз отдельных кардиомиоцитов, а также признаки микроциркуляторных нарушений (расширение и полнокровие капилляров и венул, микроварикозы, умеренный и очаговый

диапедез эритроцитов, набухание стенок мелких интрамуральных и субэндокардиальных артерий, спазмирование отдельных артериол).

Известно, что значимым пусковым фактором патогенеза различных заболеваний является расстройство липидного метаболизма [4]. Нами проведен анализ основных липидов тканевых структур миокарда.

Установлено, что в сердечной мышце показатели липидного обмена подвержены существенной модификации. Отмечалось по сравнению с нормой уменьшение уровня эстерифицированного холестерина на 17,5% ($p < 0,01$) и количества суммарных фосфолипидов (СФЛ) на 11,7% ($p < 0,01$), фракционный состав которых также изменялся. Показано уменьшение по сравнению с нормой уровня сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозита (ФИ) на 9,7; 21,2 и 11,5% соответственно ($p < 0,05$).

При этом регистрировали повышение относительно нормы уровня моноацилглицерола (МАГ) на 17,8% ($p < 0,05$), диацилглицерола (ДАГ) на 12,0% ($p < 0,01$), триацилглицерола (ТАГ) на 11,6% ($p < 0,05$) и фракции свободных жирных кислот (СЖК) на 19,1% ($p < 0,01$), существенное повышение количества лизофосфолипидов (ЛФЛ) на 312,9% ($p < 0,001$).

Через 1 сут после создания модели перитонита изменения в спектре липидов нарастали. В сердечной мышце отмечено увеличение уровня МАГ на 78,5% ($p < 0,001$), ДАГ – на 24,5% ($p < 0,001$), ТАГ – на 22,9% ($p < 0,001$), холестерина – на 14,7% ($p < 0,05$), СЖК – на 37,7% ($p < 0,001$), ЛФЛ – на 522,6% ($p < 0,001$). Спектр СФЛ представлен еще большим снижением уровня СМ на 22,1% ($p < 0,001$), фосфатидилхолина (ФХ) – на 17,5% ($p < 0,001$), ФС – на 37,4% ($p < 0,001$), при достоверном увеличении ФИ на 22% ($p < 0,001$), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) – на 21,7% ($p < 0,001$).

В ткани миокарда на 3-и сут эксперимента регистрировали повышение уровня МАГ на 98,2% ($p < 0,001$), ДАГ – на 15,5% ($p < 0,001$), ТАГ – на 25,2% ($p < 0,01$), СЖК – на 121,6% ($p < 0,001$), ЛФЛ – на 445,2% ($p < 0,001$) и снижение количества эстерифицированного холестерина на 45,6% ($p < 0,001$), СФЛ – 20,1% ($p < 0,001$), в спектре которых снижалось содержание СМ, ФХ, ФС на 19,1; 20,8; 44,4% ($p < 0,001$) соответственно, повышалась доля ФИ на 31,8 и ФЭА – на 31,2% ($p < 0,001$) соответственно.

Проводя анализ результатов исследований липидного состава тканевых структур миокарда на конечном этапе наблюдения, выявлено повыше-

ние содержания МАГ на 87,7% ($p < 0,001$), ДАГ – на 30,6% ($p < 0,001$), СЖК – на 169,8% ($p < 0,001$), холестерина – на 10,2% ($p < 0,05$), ЛФЛ – на 367,7% ($p < 0,001$), при достоверном уменьшении уровня ЭХС на 43,3% ($p < 0,001$) и СФЛ – на 14,5% ($p < 0,01$), в спектре которых выявлено снижение уровня СМ на 14,6% ($p < 0,01$), ФХ – на 15,3% ($p < 0,001$), ФС – на 60,3% ($p < 0,001$) при увеличении уровня ФИ на 24,8% ($p < 0,01$), ФЭА – на 20,4% ($p < 0,001$).

Исследования показали, что в ткани сердечной мышцы при остром перитоните интенсифицируется процесс липоперекисления (рис. 1). Об этом свидетельствует достоверное увеличение на всех этапах исследования по сравнению с нормой уровня диеновых конъюгатов на 52,2–104,3% ($p < 0,05$), триеновых конъюгатов – на 100,0–121,4% ($p < 0,05$), малонового диальдегида – на 50,6–56,9% ($p < 0,05$), а также активности фосфолипазы A_2 на 92,3–197,6% ($p < 0,05$). Регистрировали уменьшение активности супероксиддисмутазы на 48,8–50,7% ($p < 0,05$).

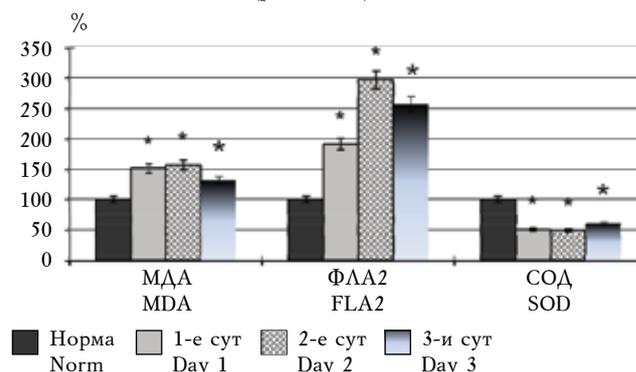


Рис. 1. Показатели уровня малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и фосфолипазы A_2 (ФЛА $_2$) в ткани миокарда при гнойном перитоните на фоне инфузионной терапии. Здесь и в рис. 2, 3: * достоверность отличия по отношению к исходу при $p < 0,05$

Fig. 1. The levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and phospholipase A_2 (PLA $_2$) in the myocardial tissue under purulent peritonitis against the background of infusion therapy. Here and in Fig. 2, 3: * statistical significance of the differences is shown with respect to the outcome at $p < 0.05$.

При остром воспалении брюшины, как показали наши исследования, развивалась тканевая гипоксия сердца, что подтверждалось увеличением в тканях левого желудочка содержания молочной и пировиноградной кислот на 127,1–167,4 и 147,8–456,5% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными до воспроизведения у животных перитонита (рис. 2).

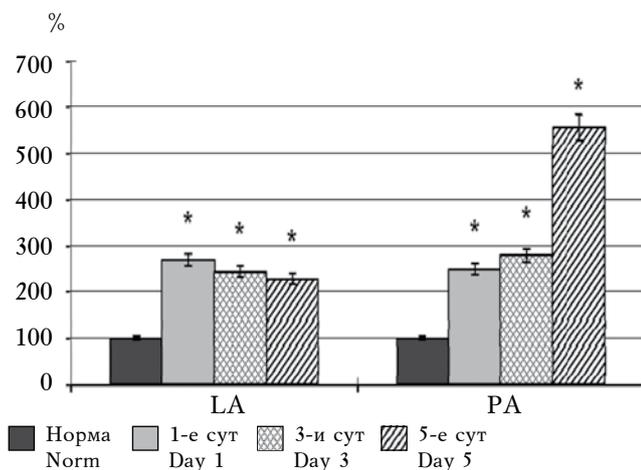


Рис. 2. Динамика изменений содержания молочной кислоты (МК) и пировиноградной кислоты (ПВК) в ткани сердца при остром гнойном перитоните на фоне инфузионной терапии

Fig. 2. The dynamics of the changes in the level of lactic acid (LA) and pyruvic acid (PA) in the myocardial tissue under acute purulent peritonitis against the background of infusion therapy

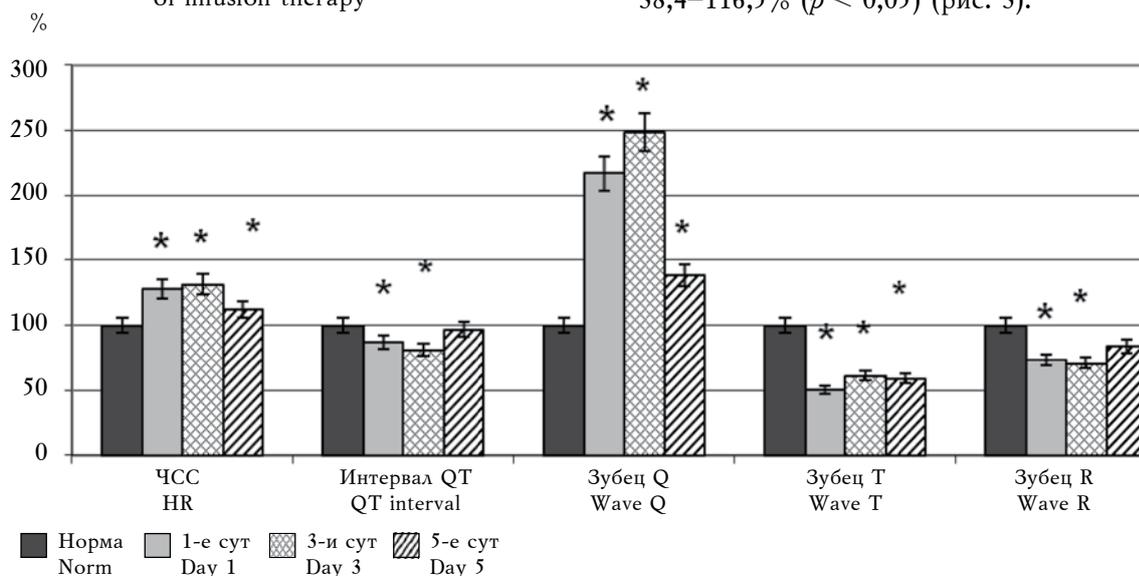


Рис. 3. Динамика изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), высоты зубцов и длительности интервалов электрокардиограммы (ЭКГ) при остром гнойном перитоните в условиях инфузионной терапии

Fig. 3. The dynamics of the changes in the heart rate (HR), ECG wave height and interval duration (ECG) under acute purulent peritonitis in conditions of infusion therapy

На фоне развивающегося эндотоксикоза регистрировалось увеличение эктопической активности миокарда в виде нарушений ритма сердца, которые возникали у 18 (75%) из 24 животных и были представлены преимущественно наджелудочковой экстрасистолией, реже – желудочковой бигеминией. У 6 (25%) из 24 животных были зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST.

Одним из уровней реализации патологических эффектов токсемии в условиях перитонита являются генерализованные макро- и микроциркуляторные нарушения. В сердце выявлены изменения транскапиллярного обмена, электрогенеза тканей и их диффузионной способности для кислорода. Это подтверждалось падением окислительно-восстановительного (редокс) потенциала, уменьшением коэффициента диффузии кислорода, повышением продукции капиллярного фильтра и белка. Зарегистрировано и увеличение кровенаполнения миокарда.

Полученные нами фактические данные свидетельствуют о нарушении электрофизиологических параметров сердечной мышцы на фоне эндотоксикоза, которые были зарегистрированы в виде изменения интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение частоты сердечных сокращений, уменьшение длительности интервалов RR, PQ, QT и амплитуды основных зубцов на ЭКГ: S и T. Амплитуда зубца Q, напротив, возрастала на 38,4–116,5% ($p < 0,05$) (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные факты с акцентом на установление ключевых звеньев в патогенезе токсической кардиомиопатии, представляется возможным заключить, что при ЭИ перитонеального генеза в миокарде формируются существенные нарушения трофики тканей, что обуславливает падение их электрогенетической активности и, как следствие, нарушение электрофизиологиче-

ских параметров сердечной мышцы. Необходимо отметить, что максимальное нарушение метаболических и электрических показателей сердца происходило на 3-и сут, что сопряжено с динамикой ЭИ. Проведение корреляционного анализа продемонстрировало тесную корреляционную связь ($r = 0,70-0,99$; $p < 0,05$) ЭИ с изменением состава основных фракций липидов тканей сердечной мышцы, интенсивностью перекисного окисления мембранных липидов и активностью фосфолипидных систем (на примере фосфолипазы A_2), а также электрической активностью миокарда.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В., Новиков Ю.А., Гусев А.В., Малахов Н.Б. Перитонит. Владимир: Издательство ВлГУ, 2014: 144. [Abdullaev E.G., Babyshin V.V., Novikov Ju.A., Gusev A.V., Malakhov N.B. Peritonitis. Vladimir: Izdatelstvo VIGU Publ., 2014: 144 (in Russ.).]
2. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кузнецов Е.В., Титаренко Б.Ф. Морфологическое обоснование формирования самостоятельного варианта токсической кардиомио-

патии при хронической интоксикации опиатами и этанолом. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (1–2): 30–33. [Novoselov V.P., Savchenko S.V., Kuznetsov E.V., Titarenko B.F. Morphological substantiation of the formation of an independent variant of toxic cardiomyopathy with chronic intoxication with opiates and ethanol. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26 (1–2): 30–33 (in Russ.).]

3. Смирнов В.В., Розанов В.Е., Болотников А.И., Пискалов В.П., Хайкин И.В. Эндогенная интоксикация в механизмах формирования патологии сердца при тяжелой сочетанной травме. *Современное состояние естественных и технических наук*. 2014; XV: 120–126. [Smirnov V.V., Rozanov V.E., Bolotnikov A.I., Piskalov V.P., Khaikin I.V. Endogenous intoxication in the mechanisms of formation of the heart pathology in severe combined trauma. *Current State of the Natural and Technical Sciences*. 2014. XV: 120–126 (in Russ.).]
4. Савельев В.С., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: руководство для врачей. М.: МАКСПресс, 2010: 660. [Savelyev V.S., Petukhov V.A. Lipid distress syndrome: a guide for doctors. Moscow: MAXPress Publ., 2010: 660 (in Russ.).]

Вклад авторов

Бунятян Н.Д. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Власова Т.И. – проведение экспериментальной и аналитической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Мышкина Н.А. – проведение экспериментальной части работы, биохимические исследования. Власов А.П. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Полозова Э.И. – статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация. Лещанкина Н.Ю. – проведение практической части исследования (биохимический анализ), анализ и интерпретация данных. Прокофьев А.Б. – анализ и интерпретация данных, редактирование статьи. Гуревич К.Г. – редактирование и оформление статьи.

Authors contribution

Bunyatyanyan N.D. – analysis and interpretation of data, writing the manuscript of the article, the final approval for the publication of the manuscript. Vlasova T.I. – experimental and analytical part of the study, data analysis and interpretation, writing the manuscript. Mishkina N.A. – carrying out the experimental part of this work, biochemical studies. Vlasov A.P. – development of the concept and design, writing the manuscript of the article, the final approval for the publication of the manuscript. Polozova E.I. – statistical processing of the results and their interpretation. Leschankina N.Yu. – conducting the practical part of the study (biochemical analysis), data analysis and interpretation. Prokofiev A.B. – data analysis and interpretation, article editing. Gourevitch K.G. – editing and preparation of the manuscript.

Сведения об авторах

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии, Институт фармации, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; гл. науч. сотрудник, Центр клинической фармакологии, НЦЭСМП, г. Москва.

Власова Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD 0000-0002-2624-6450.

Authors information

Bunyatyanyan Natalia D., DM, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chief Researcher, Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation.

Vlasova Tatyana I., DM, Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Мышкина Нина Алексеевна, ассистент, кафедра госпитальной терапии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

Власов Алексей Петрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, детской хирургии и урологии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD 0000-0003-4731-2952.

Полозова Элла Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID iD 0000-0003-2693-420X.

Лещанкина Нина Юрьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; директор Центра клинической фармакологии, НЦЭСМП, г. Москва.

Гуревич Константин Георгиевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва.

(✉) **Власов Алексей Петрович**, e-mail: vap.61@yandex.ru.

Myshkina Nina A., Assistant, Department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Vlasov Aleksey P., DM, Professor, Head of the Department of Intermediate Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Polozova Ella I., DM, Professor of the Department of Advanced Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Leshchankina Nina Yu., DM, Head of the Department of Advanced Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Prokofiev Alexey B., DM, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Introduction in Internal Diseases of the Sechenov University; Director of the Center for Clinical Pharmacology, Moscow, Russian Federation.

Gurevich Konstantin G., DM, Professor, Head of the Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Vlasov Aleksey P.**, e-mail: vap.61@yandex.ru.

Received 03.05.2018

Accepted 14.12.2018

Поступила в редакцию 03.05.2018

Подписана в печать 14.12.2018