

*На правах рукописи*

**Бациков Хайрула Абдулганиевич**

**РОЛЬ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА  
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОЙ  
КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**

*(экспериментально-клиническое исследование)*

**14.01.17 – хирургия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Махачкала 2018**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Магомедов Мухума Магомедович**

**Официальные оппоненты:**

**Топчиев Михаил Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом последипломного образования по хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Белик Борис Михайлович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «30» октября 2018 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.025.01 при ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте [www.dgtu.ru](http://www.dgtu.ru) ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (367000, г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1).

Автореферат разослан «30» августа 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**М.Р. Абдуллаев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Острая кишечная непроходимость (ОКН) является серьезной хирургической патологией и считается одной из ведущих причин urgentных хирургических вмешательств (Танюк Н.Д., Данилина Е.П. и др., 2016). Несмотря на развитие медицинских технологий, смертность в результате кишечной непроходимости остается довольно высокой и достигает 30% (Ерехин И.А., Петров В.П. и др., 2004; Гуляев А.А., 2016). При отсутствии лечения прогрессирование состояния влечет за собой летальный исход вследствие развития серьезных нарушений гемодинамики, перитонита, кишечной и полиорганной недостаточности (Власов А.П., Шибитов В.А. и др., 2014). Неуспех лечения пациентов с данной патологией тесно связан с пониманием патофизиологических основ развивающегося процесса (Ярема И.В., 2013).

Было установлено, что особую роль в патофизиологии острой кишечной непроходимости играет реперфузионный синдром (Петров Ю.В., 2011; Луика О.М., 2014). Влияние данного феномена на состояние тканей внутренних органов давно исследуется в мировом научном сообществе (Стяжкина С.Н. и соавт., 2015; Скрипко В.А. и др., 2017; Eltzschig Н.К., Collard С.Д., 2004). Возобновление кровотока в ишемизированной ткани ведет к ее морфофункциональным изменениям. Реперфузионный синдром, являясь сложным гуморальным и биохимическим процессом, влияет не только на развитие локальных изменений, но и системных. Несложно предположить, что реперфузионные процессы после длительной ишемии усугубляют эндогенную интоксикацию (Пермяков П.Е., Жидовинов А.А., Журнаджьянц В.А., 2010; Кубышкин А.В., Новоселов С.В. и др., 2017).

Известны исследования о значении реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда, ишемии нижних конечностей, нарушении мозгового кровотока (Magnoni F., Pedrini L. et al., 1996; Pan J., Konstas A.-A. et al., 2007; Turer A.T., Hill J.A., 2010). Однако очень мало работ, посвященных патофизиологическим основам острой кишечной непроходимости (ОКН). Изучение реперфузионного синдрома при ОКН является перспективным направлением, так как правильная оценка степени гипоксического поражения кишечной стенки, особенностей гемодинамики и гомеостаза позволили корригировать проводимую терапию и, как следствие, улучшить результаты лечения пациентов (Bagnenko S.F., Sinenchenko G.I., 2011; Tahir M., Arshid S. et al., 2015).

Таким образом, данная работа является одной из немногих, изучающих патофизиологические основы острой кишечной непроходимости, влияние синдрома ишемии-реперфузии на морфологию кишечной стенки

и на состояние гомеостаза. Полученные результаты исследования применены для создания алгоритма ведения пациентов с ОКН.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ.

Номер госрегистрации темы диссертации: АААА-А17-117092570007-7.

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения больных с реперфузионным синдромом при острой странгуляционной кишечной непроходимости.

**Задачи исследования.**

1. В эксперименте на модели острой странгуляционной кишечной непроходимости выявить особенности развития реперфузионного синдрома с морфологическими изменениями.

2. Изучить особенности течения реперфузионного синдрома в зависимости от патоморфологических изменений кишечника у экспериментальных животных с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью.

3. На основании изученных механизмов развития реперфузионного синдрома исследовать целесообразность включения в лечебный процесс умеренную гипотермию, антиоксидантную и антикоагулянтную терапию.

4. Определить способы прогнозирования и ранней диагностики реперфузионного синдрома.

**Научная новизна результатов исследования.**

Полученные в ходе экспериментального исследования данные расширяют представления клиницистов о сложных механизмах развития реперфузионного синдрома, о состоянии антиоксидантной системы крови в процессе активации перекисного окисления липидов и указывают новые пути их коррекции. Впервые экспериментально обосновано целесообразность применения умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия, цитофлавина и вессел дуэ ф для профилактики реперфузионного синдрома. Впервые было доказано, что содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сумме с содержанием лактата в крови и интраабдоминальным давлением (ИАД) являются основными диагностическими критериями развития и прогрессирования реперфузионного синдрома. В работе проведен сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных острой странгуляционной кишечной непроходимостью с проявлениями реперфузионного синдрома по общепринятым методам и по разработанному варианту.

**Практическая значимость результатов работы.**

Полученные данные об этапах острой ишемии, течении реперфузионного периода согласно патоморфологическим изменениям кишечника, характеру послеоперационных осложнений и летальности позволят хи-

ругам разработать более четкие алгоритмы послеоперационного ведения пациентов и прогнозировать послеоперационные осложнения при реперфузионном синдроме. Разработан и внедрен в клиническую практику метод комплексной коррекции реперфузионного синдрома, позволяющий стабилизировать метаболические процессы и уменьшить количество осложнений и летальность у пациентов ОКН. Полученные данные могут быть широко использованы в условиях общехирургических стационаров, а также на кафедрах хирургии в учебном процессе с клиническими ординаторами, слушателями факультета усовершенствования врачей.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. При экспериментальном ишемически-реперфузионном синдроме ОКН развитие эндотоксикоза сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты, которое возможно корригировать с использованием умеренной гипотермии охлажденным гипохлоритом натрия с введением антигипоксанта цитофлавина и антикоагулянта вессел дуэ ф.

2. Умеренная гипотермия с использованием охлажденного до 7°C гипохлорита натрия в комплексе с введением антигипоксанта цитофлавина 2 мг/кг, антикоагулянта вессел дуэ ф 600 ЛЕ способствует улучшению микроциркуляции, повышению парциального давления кислорода в кишечной стенке, препятствует разрушению ворсинок слизистой оболочки кишки.

3. Длительность ишемии прямо пропорциональна реперфузионным повреждениям, морфологическим и функциональным изменениям в периоперационном периоде, возникающим при развитии реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости.

4. Радикальное удаление ущемленного сегмента кишки вместе с брыжейкой является мерой профилактики реперфузионного синдрома.

**Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс.** Полученные результаты, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику в хирургических отделениях №1,2 и 3 ГБУ РД «Республиканская клиническая больница – Центр специализированной экстренной медицинской помощи» (Махачкала), используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре ИДПО хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, о чем имеются акты внедрения.

**Личное участие автора в получении результатов исследования, изложенных в диссертации.**

Личный вклад автора заключается в обследовании пациентов, заполнении медицинской документации и индивидуальных карт обследования пациентов, участии в проведении оперативных вмешательств, стати-

стической обработке полученных данных и их анализе, формулировке выводов и практических рекомендаций.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований представлены и обсуждены на: 63-й Научной конференции молодых ученых и студентов (Махачкала, 2015), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 30-летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА «Актуальные проблемы хирургии» (Махачкала, 2015), VII Республиканской научно-практической конференции «Новое в хирургии Дагестана» (Махачкала, 2015), Всероссийской конференции хирургов, посвященной 95-летию члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Рашида Пашаевича Аскерханова (Махачкала, 2015) IV съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2016).

Апробация диссертации состоялась 15 июня 2017 года (протокол № 21) на совместном заседании кафедр хирургии ФПК и ППС, общей хирургии с лучевой диагностикой, госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ с участием врачей ГБУ РД «Республиканская клиническая больница – Центр специализированной экстренной медицинской помощи»

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 4 работы – в рекомендуемых ВАК МОН РФ журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 249 источников, из них 95 отечественных и 154 зарубежных авторов. Содержит 21 таблицу, иллюстрирована 55 рисунками и графиками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Экспериментальная часть выполнена на базе Научно-исследовательского института экологической медицины Дагестанского государственного медицинского университета.

Клинический раздел основан на результатах анализа различных аспектов диагностики и хирургического лечения пациентов с острой кишечной непроходимостью, находившихся на стационарном лечении в ГБУ РД «РКБ-ЦСЭМП» с 2010 по 2017 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

**Экспериментальное исследование.** Эксперименты выполнены на 25 беспородистых собаках обоего пола, которые содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», все собаки получали стандартный корм и водопроводную воду.

До проведения экспериментов животных держали в виварии две недели для выбора здоровых особей.

Эксперименты выполнены с соблюдением правил «Проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., «Об утверждении правил лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267)), «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных и, соответствуют требованиям, используемым для экспериментов или в иных научных целях» и одобрены Этическим комитетом ДГМУ.

Животные были рандомизированно разделены на одну из трех экспериментальных групп:

В 1 группе 4 здоровые собаки служили контролем.

В 2 группе 10 здоровым собакам моделирован ишемически-реперфузионный синдром: 60 минут ишемии кишки, 120 минут ишемии, 180 минут ишемии, сопровождалась 1, 3, 6-часовой на 1, 3, 5, 7-е сутки реперфузией в условиях нормотермии.

В 3 группе 11 здоровым собакам моделирован ишемически-реперфузионный синдром: 60 минут ишемии кишки, 120 минут ишемии, 180 минут ишемии, которая сопровождалась 1, 3, 6-часовой на 1, 3, 5, 7 сутки реперфузией в условиях умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия, внутривенно-сулодексида 600 Ед и цитофлавина 2 мл/кг.

Для анестезии в качестве вводного наркоза использовался пропופол в дозе 6–8 мг/кг и золетил в дозе 4 мг/кг в/в. В качестве премедикации вводились дроперидол 0,25% – 2,0 + анальгин 50% – 2,0 + димедрол 1% – 1,0 + атропин 0,1% – 0,5 в/м.

Лактат венозной крови определяли анализатором экспресс-метода «Accutrend Plus» (Roche Diagnostics, Швейцария). Использовался специальный тест-полоска – Accutrend Lactat – для определения уровня молочной кислоты. Диапазон измерения от 0,8 до 21,7 ммоль/л.

При определении содержания деновых конъюгатов в плазме крови (ДКр1) использовали метод, разработанный Z. Placer [1968] в модификации В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной [1983], концентрацию малондиальдегида в плазме (МДАр1) – по М. Mihara с соавторами [1980]. В образцах крови оценивали активность следующих антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы (ГР) – на основе метода J. Tilbotson и H. Saubertlich [1971], каталазы (КАТ) – по N. Oshino с соавторами [1973], супероксиддисмутазы (СОД) – по методу, описанному М. Nishikimi с соавторами [1972]. Биохимические исследования плазмы крови проводили на автоматическом анализаторе открытого типа Labio-200. Оценивали антиоксидантный статус с использованием антиоксидантного индекса (АОИ<sub>1</sub>). Среднее арифметическое отношение показателей ПОЛ (содержание ДК и МДА в плазме и эритроцитах) к среднему значению этих показателей у

доноров было принято за 1.  $AOI_1 = (DKп/DKпn + DKэ/DKэn + MDAп/MDAпn + MDAэ/MDAэn)/4$ .

Интегральный индекс ферментативной антиоксидантной защиты (антиоксидантный индекс – 2,  $AOI_2$ ) вычисляли как среднее арифметическое отношение активностей антиоксидантных ферментов эритроцитов (СОД, КТ, ГПТ и ГТР), принятые за 1 у доноров:  $AOI_2 = (ГПТ/ГПТn + ГТР/ГТРn + СОД/СОДn + КТ/КТn)/4$ . Разность этих двух факторов ( $AOI = AOI_2 - AOI_1$ ) было предложено рассматривать как интегральный, отражающий общий антиоксидантный статус.

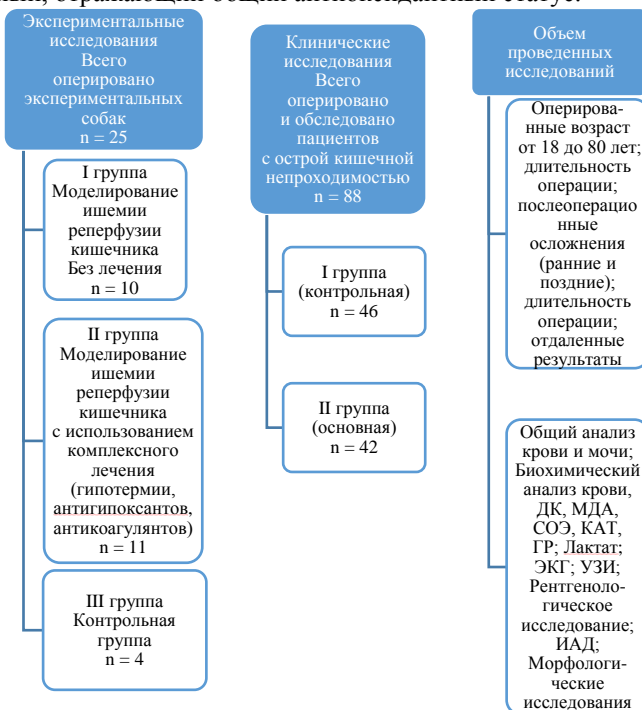


Рис. 1. Дизайн исследования

Для исследования реперфузионного синдрома оперировали собак второй и третьей групп. Морфологические изменения стенки тонкой кишки изучались на протяжении суток, интервалы времени 20 минут, 60 минут, 120 минут и 24 часа. Исследования проводили в динамике в разные сроки и стадии заболевания 1, 3, 5, 7-е сутки, а результаты исследования подвергли статистической обработке.

В эти периоды времени экспериментальные собаки подвергались полнотной операции и забирался материал стенки кишки, печени, легкого и



почек, для морфологического исследования. Морфологические исследования и интерпретация результатов проводились ГБУ РД "Республиканское патологоанатомическое бюро" и на кафедре патологической анатомии ДГМУ, консультативную помощь оказывала Беляева Т.В.

**Клинические исследования.** В данную работу были включены результаты клинического наблюдения и обследования 88 пациентов, оперированных с 2010 года по 2017 год по поводу острой кишечной непроходимости в Республиканской клинической больнице – центре специализированной экстренной медицинской помощи г. Махачкала. Возраст пациентов от 18 до 80 лет. Средний возраст составил  $49,5 \pm 3,86$  лет. Операции выполнялись при следующих видах патологии: странгуляционная кишечная непроходимость – 65, спаечная кишечная непроходимость – 15, обтурационная кишечная непроходимость – 8.

В первую группу (контроля) были включены 46 пациентов, у которых диагностирован синдром ишемии – реперфузии, при котором проводили традиционную общепринятую терапию.

Во вторую группу (основная) были включены 42 пациента, к традиционному лечению которых была включена умеренная гипотермия с использованием гипохлорита натрия с введением антигипоксанта цитофлавина и антикоагулянта сулодексидина.

Интраоперационно, после ликвидации острой кишечной непроходимости, производили блокаду брыжейки тонкой кишки 80,0 мл 0,5% раствором новокаина, в последующем производили интубацию тонкой кишки назоинтестинальным зондом собственной модификации. Назоинтестинальный зонд двухпросветный, отверстия одного канала локализовались на сегменте кишки, подвергшейся ишемии, для лаважа охлажденным гипохлоритом натрия, отверстия второго канала располагались на всем протяжении зонда до желудка, что служило для декомпрессии кишки. После декомпрессии тонкой кишки выполняли лаваж охлажденным раствором гипохлорита натрия до  $7^{\circ}\text{C}$  в последующие 20 минут, контроль температуры осуществлялся инфракрасным термометром. Назоинтестинальный зонд устанавливали сроком на 3 – 5 суток и первые 2-е суток каждые 3 часа кишечник промывали охлажденным раствором гипохлорита натрия. Эффект от проведенного лечения оценивался по клиническим и лабораторным данным. Интраоперационно назоинтестинальная интубация была выполнена 66 пациентам, а по техническим причинам, такие как массивный спаечный процесс верхнего этажа брюшной полости и др., такая интубация была невозможна. В таких случаях 12 пациентам выполнялось дренирование тонкой кишки через гастростому по Дедереру.

Распределение больных в основной группе по возрасту и полу было достаточно равномерным и идентичным группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов, оперированных по причине ОКН

Виды ОКН	Контроль (n=46)	Основная (n=42)	Всего
Странгуляционная кишечная непроходимость	29 (63,0%)	27 (64,3%)	56
Ущемленная грыжа, осложненная ОКН	9 (19,6%)	9 (21,4%)	18
Заворот тонкой кишки	4 (8,7%)	5 (11,9%)	9
Инвагинация	1 (2,2%)	1 (2,4%)	2
Мезентериальный тромбоз	3 (6,5%)	0 (0,0%)	3
$\chi^2 = 0,5567, df = 4$			
Уровень препятствия	Контроль (n = 46)	Основная (n = 42)	Всего
Низкий	38 (82,6%)	35 (83,3%)	73
Высокий	8 (17,4%)	7 (16,7%)	15
$\chi^2 = 0,9281, df = 1$			
Длительность заболевания, ч	Контроль (n = 46)	Основная (n = 42)	Всего
более 48	23 (50,0%)	16 (38,1%)	39
от 13 до 24	6 (13,0%)	5 (11,9%)	11
от 25 до 48	17 (37,0%)	21 (50,0%)	38
$\chi^2 = 0,4516, df = 2$			

**Примечание:**  $df$  – показатель статистики малых выборок;  $\chi^2$  – точный критерий Фишера.

Из таблицы 1 видно, что в большинстве случаев имелась странгуляционная кишечная непроходимость (63% случаев в группе контроля и 64,3% в основной группе) ( $\chi^2 = 0,5567, df = 4$ ). Причиной спаечной ОКН являлись ранее перенесенные операции по поводу колото-резаных ранений и травм живота (28%), осложнения перитонита (32%).

Особое значение имеет поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью, позднее 48 часов от начала заболевания обратилось 50,0% пациентов группы контроля и 38,1% пациентов основной группы ( $\chi^2 = 0,4516, df = 2$ ).

**Статистическая обработка результатов исследования.** Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием прикладных программ «Биостат» (StatSoft, США), Microsoft Excel 2013. Сравнимые группы имели нормальное распределение, что оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные параметры оценивались в виде средней арифметической величины различных параметрических показателей ( $X$ ) и их стандартных отклонений ( $\sigma$ ), которые представлены в виде  $X \pm \sigma$ . Статистическую значимость различий, исследуемых выборочных данных при нормальном распределении с учетом равен-

ства/неравенства дисперсий групп, оценивали при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ) для независимых выборок. Уровень значимости  $p < 0,05$  считался достоверным. Качественные и количественные данные анализированы при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера и  $\chi^2$ . Для определения силы связи между анализируемыми признаками был проведен корреляционный анализ Пирсона и Спирмена.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Экспериментальные исследования. Модель острой странгуляционной кишечной непроходимости была вполне адекватной для достижения поставленной цели и решения задач.

Для оценки развития реперфузионного синдрома маркерами были приняты содержание продуктов ПОЛ и ферменты АОС, а также лактат крови и интраабдоминальное давление. При увеличении лактата более чем на  $9,5$  ммоль/л и ИАД  $24$  мм рт. ст. можно говорить о развитии реперфузионного синдрома и его прогрессировании. Данный показатель в сумме с окислительным стрессом является основным диагностическим критерием развития и прогрессирования реперфузионного синдрома.

Активность антиоксидантной системы у экспериментальных животных при развитии реперфузионного синдрома оценивали по активности антиоксидантных ферментов и содержанию продуктов перекисного окисления липидов в крови.

В норме уровень лактата крови у экспериментальных животных составляет  $2,34 \pm 0,2$  ммоль/л. После 2-часовой ишемии показатель уровня лактата крови составил  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л, во время реперфузии через 30 минут –  $3,4 \pm 0,04$  ммоль/л, через 60 минут –  $4,8 \pm 0,07$  ммоль/л, через 120 минут –  $6,3 \pm 0,08$ , через 180 минут –  $9,4 \pm 0,09$  ммоль/л. На первые сутки уровень лактата составил  $10,6 \pm 0,24$  ммоль/л, на вторые –  $11,7 \pm 0,45$  ммоль/л, на третьи –  $13,9 \pm 0,68$  ммоль/л.

Средний уровень ИАД у экспериментальных животных после 2-часовой ишемии составил  $9,9 \pm 0,54$  мм рт. ст., через 30 минут реперфузии –  $12,4 \pm 0,47$  мм рт. ст., через 60 минут реперфузии –  $16,8 \pm 0,33$  мм рт. ст., через 120 минут реперфузии –  $19,4 \pm 0,23$  мм рт. ст., через 180 минут реперфузии –  $21,3 \pm 0,36$  мм рт. ст. На 1 сутки ИАД составил  $24,6 \pm 0,58$  мм рт. ст., на 2 сутки ИАД –  $26,8 \pm 0,58$  мм рт. ст. (рис. 2). При развитии реперфузионного синдрома отмечается стойкое повышение ИАД, которое сопровождается повышением лактата крови. При одновременном повышении ИАД и лактата крови можно судить о развитии реперфузионного синдрома и его прогрессировании.

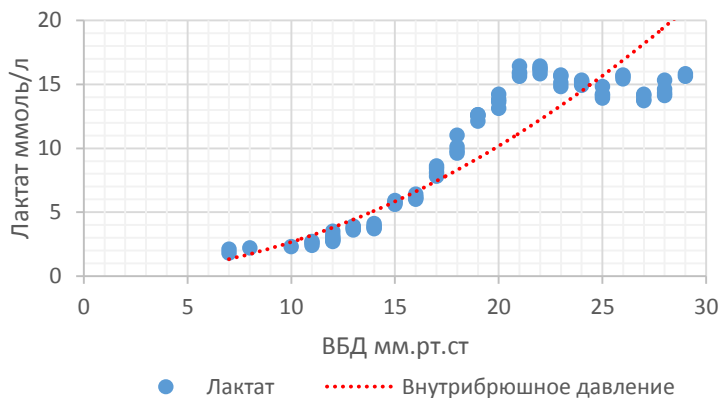


Рис. 2. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

Содержание ДК в крови у экспериментальных животных основной группы через 12 часов после оперативного лечения составляло  $0,4 \pm 0,2$ , через 24 часа  $-0,7 \pm 0,1$ , через 48 часов  $-0,9 \pm 0,2$ . Наибольший пик роста ДК отмечался через 48 часов реперфузионного периода  $-2,1 \pm 0,11$  мкмоль/л. Таким образом, содержание ДК в основной группе не достигает таких высоких цифр, как в контрольной группе (табл. 2).

Концентрация МДА при развитии реперфузионного синдрома ОКН через 12 часов после умеренной гипотермии и лекарственной коррекции составляла  $0,6 \pm 0,1$  мкмоль/л, через 24 часа  $-0,8 \pm 0,12$ , а через 48 часов  $-1,2 \pm 0,2$  мкмоль/л. Мы видим, что содержание МДА в основной группе не имеет тенденций к росту (табл. 2).

Содержание в крови СОД у экспериментальных животных основной группы через 12 часов после оперативного лечения составляло  $1282 \pm 53,3$ , через 24 часа  $1353,0 \pm 39,6$ , через 48 часов  $1468,0 \pm 54,6$ . Как видно из таблицы 2, активность СОД в основной группе остается на достаточно высоком уровне, по сравнению с контрольной группой  $p = 0000$ .

Таблица 2

**Динамика изменения антиоксидантного статуса в условиях гипотермии и лекарственной коррекции в комплексе по группам**

Показатель	М ± S, До операции	М ± S, 12ч (%)	М ± S, 24ч (%)	М ± S, 48ч (%)
<b>Контроль</b>				
ДК в крови, мкмоль/л	0,2 ± 0,03	1,1 ± 0,09 <b>p=0.2958</b>	2,05 ± 0,11 p=0.00	3,5 ± 0,2 p=0.00
МДА, нмоль/мл	0,40 ± 0,06	1,27 ± 0,11 p=0.07	3,2 ± 0,35 p=0.00	4,3 ± 0,5 p=0.00
СОД, ед/м	1 243 ± 32,4	986 ± 20,4 p=0.0001	851 ± 17 p=0.00	624 ± 52 p=0.00
КАТ, тыс. ед/мл	352 ± 13,2	179 ± 18 p=0.0009	152 ± 5,4 p=0.0003	136 ± 22 p=0.0003
ГР, Мкмоль/мин	2,4 ± 0,2	1,9 ± 0,2 p=0.02	0,9 ± 0,1 p=0.07	0,75 ± 0,14 p=0.05
<b>Основная</b>				
ДК в крови, мкмоль/л	0,21 ± 0,0	0,79 ± 0,27 <b>p=0.2958</b>	0,6 ± 0,1 p=0.00	1,3 ± 0,1 p=0.00
МДА, нмоль/мл	0,44 ± 0,06	0,83 ± 0,2 p=0.07	0,9 ± 0,1 p=0.00	1,0 ± 0,3 p=0.00
СОД, ед/м	1 233 ± 32,4	1 282 ± 53,3 p=0.0001	1 353 ± 39,6 p=0.00	1 468 ± 54,6 p=0.00
КАТ, тыс. ед/мл	355 ± 13	316 ± 28,4 p=0.0009	444 ± 60 p=0.0003	463,8 ± 64,7 p=0.0003
ГР, Мкмоль/мин	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2 p=0.02	1,9 ± 0,5 p=0.07	2,08 ± 0,6 p=0.05

Примечание: p - показатель критерия достоверности.

В основной группе в первые сутки также идет снижение активности каталазы: в первые 12 часов после операции на 4,4%, через 24 часа сократилась на 12% и достигла своего минимального значения  $444,0 \pm 32,6$ , через 48 часов выросла до  $463,8 \pm 64,7$ , идет рост активности каталазы по сравнению с контрольной группой  $p = 0000$  (табл. 2).

В основной группе в первые сутки также идет снижение активности ГР: в первые 12 часов после операции – на 13,2%, через 24 часа сократилась на 42,5% и достигла своего минимального значения –  $1,9 \pm 0,2$ , через 48 часов достигла максимального значения –  $2,1 \pm 0,3$ , отмечается рост активности ГР по сравнению с контрольной группой  $p = 0000$  (табл. 2).

Общий АОИ предложено рассматривать как разность  $АОИ_1$  и  $АОИ_2$ .  $АОИ_1$  – это суммарное среднее изменение активности антиоксидантных ферментов,  $АОИ_2$  – это концентрация в крови продуктов ПОЛ. Общий АОИ выявил наличие сопоставимых по амплитуде отклонений у обеих парциальных индексов, что позволило использовать их в клинической практике.

В контрольной группе анализ общего интегрированного индекса давал полноценную информацию о состоянии АОС в стадии реперфузии.

Так, через 12 часов после начала реперфузии отмечалось достоверное снижение индекса АОИ<sub>2</sub> (примерно на 55–60 %), которая сохранялась на протяжении всей стадии реперфузионного синдрома и возрастала к 3 суткам до 74%. Отрицательное значение общего интегрированного индекса указывало на декомпенсацию системы антиокислительной защиты, которая сопровождалась выраженной активизацией перекисного окисления липидов. В основной группе анализ интегрированного индекса показал по отношению к контролю более стабильный показатель АОИ<sub>2</sub>, который снижался только на 13 %, на 3 сутки – 3%, в среднем соответственно + 8. Положительное значение общего интегрированного индекса указывало на компенсацию системы антиокислительной защиты (табл. 3).

Таким образом, установлено, что при развитии реперфузионного синдрома наступает декомпенсация антиоксидантной системы, также на 3 и 5 сутки реперфузионного синдрома отмечается тенденция к усилению окислительного стресса.

Содержание лактата и интраабдоминальное давление у экспериментальных животных в условиях умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия и лекарственной коррекции в комплексе доказывают положительное влияние изменения гомеостаза при экспериментальной странгуляционной кишечной непроходимости.

Таблица 3

Общий интегральный антиоксидантный индекс

Группа		АОИ <sub>1</sub> , %	АОИ <sub>2</sub> , %	АОИ (АОИ <sub>1</sub> -АОИ <sub>2</sub> ), %
Контроль	12 часов	72 ± 2,4 p = 0,00	127 ± 3,4 p = 0,00	- 55,8 ± 5,12
Основная		93 ± 0,4 p = 0,00	104 ± 0,9 p = 0,00	+ 8 ± 0,6
Контроль	24 часа	68,6 ± 1,4 p = 0,00	133,2 ± 3,33 p = 0,00	- 64,6 ± 3,2
Основная		98,3 ± 2,2 p = 0,00	102,4 ± 2,28 p = 0,00	+ 4,1 ± 0,3
Контроль	3 сутки	63,2 ± 1,2 p = 0,00	138,1 ± 3,2 p = 0,00	- 74,9 ± 1,8
Основная		99 ± 0,2 p = 0,00	102 ± 0,19 p = 0,00	+ 3 ± 0,4

**Примечание:** p – показатель критерия достоверности.

При использовании предложенной для профилактики реперфузионного синдрома схемы содержание лактата после 2-часовой ишемии составило 2,8±0,2 ммоль/л, во время реперфузии через 30 минут – 3,2±0,03 ммоль/л, через 60 минут – 3,5±0,03 ммоль/л, через 120 минут – 3,8±0,09, через 180 минут – 4,3±0,02 ммоль/л. На первые сутки уровень лактата составил 4,6±0,16 ммоль/л, на вторые – 4,2 ±0,43 ммоль/л, на третьи – 2,9±0,47 ммоль/л.

Средний уровень ИАД у экспериментальных животных через 30 минут реперфузии составил  $8,4 \pm 0,38$  мм рт. ст., через 60 минут реперфузии –  $9,8 \pm 0,24$  мм рт. ст., через 120 минут реперфузии –  $11,4 \pm 0,36$  мм рт. ст., через 180 минут реперфузии –  $12,4 \pm 0,38$  мм рт. ст. На 1 сутки ИАД составил  $15,8 \pm 0,61$  мм рт. ст., на 2 сутки ИАД –  $10,6 \pm 0,46$  мм рт. ст (рис. 3). При использовании предложенной схемы профилактики реперфузионного синдрома отмечалось невыраженное повышение ИАД, которое сопровождается незначительным повышением уровня лактата крови по сравнению с контрольной группой.

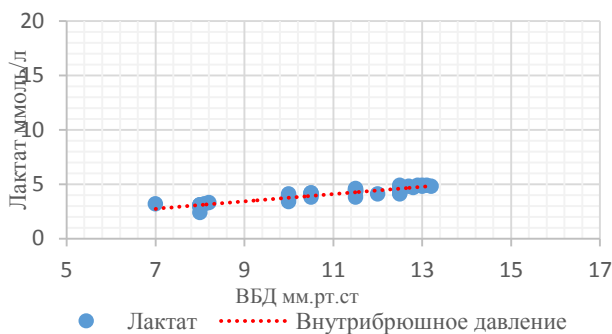


Рис. 3. Соотношение содержания лактата и ИАД

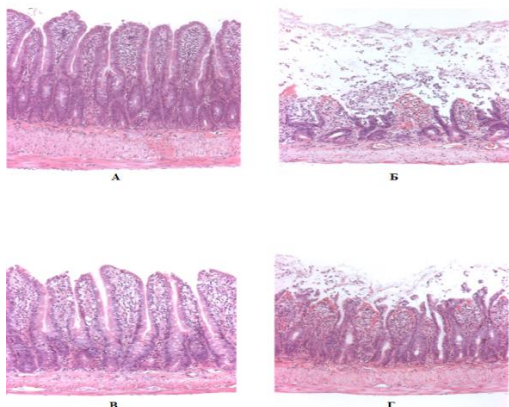


Рис. 4. Контрольная группа [А]; ишемия – реперфузия нормотермии [Б]; контрольная группа гипотермии [В]; ишемия – реперфузия гипотермии [Г]. (Через 3 часа реперфузии). Окраска гематоксилин – эозином ОК x 100

Морфологическая структура тонкой кишки при комплексном применении гипотермии с введением лекарственных препаратов способствовало частичной защите от повреждения слизистой оболочки кишечной стенки

у экспериментальных животных с реперфузионным синдромом. При использовании предложенной схемы профилактики повреждение кишечной стенки было ограничено кончиками или ядром ворсинок, не включая крипты или основу ворсинок, также несущественными кровоизлияниями незначительным скоплением лейкоцитов в подслизистой основе стенки кишки (рис. 4).

**Результаты клинических исследований.** Нами изучена эффективность лечения 88 пациентов. Все пациенты были распределены на 2 группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту и степени выраженности основного заболевания. Всем пациентам проводилась комплексная терапия, включающая в себя: хирургическое вмешательство, инфузионную и дезинтоксикационную терапию.

Для определения эффективности лечения во всех группах регистрировали количество осложнений, вычисляли среднее пребывание пациентов в стационаре, летальность. Также основным индикатором эффекта лечения являлась активность ПОЛ и АОС, с помощью которых рассчитывали общий антиоксидантный статус организма, лактат крови и ИАД.

Изучение активности системы ПОЛ и АОС, лактата крови, ИАД является основным фактором, индикатором эффективности предложенного метода коррекции реперфузионного синдрома.

Таким образом, содержание продуктов перекисного окисления липидов у пациентов с реперфузионным синдромом в контрольной группе отмечается резкое увеличение, по сравнению с основной группой, где не наблюдается такая тенденция. А активность антиоксидантной системы в основной группе остается в пределах нормы или идет повышение активности АОС, по сравнению с контрольной группой, где наблюдается снижение активности АОС (табл. 5).

Таблица 4

Параметры, характеризующие изменения в процессах ПОЛ и АОС

	Контрольная группа			Основная группа		
	12 часов после опера- ции	48 часов после операции	5–7 сутки после операции	12 часов после операции	48 часов после опера- ции	5– 7 сутки после операции

	Контрольная группа			Основная группа		
	12 часов после опера- ции	48 часов после операции	5–7 сутки после операции	12 часов после операции	48 часов после опера- ции	5– 7 сутки после операции
СОД, ед/мл	1239,5±58, 0	848±23,5 p=0,000000	634,0±39,8 p=0,000000	1528,0±53 p = 0,00420	1357±34,1 p=0,000000	1451±26,0 p=0,000000
ГР, Мкмоль/ (мин x мл)	2,4±0,3	0,87±0,17 p=0,051820	0,74±0,13 p=0,000000	1,8±0,15 p = 0,07720	2,1±0,6 p=0,05182	2,5±0,20 p=0,000000
КАТ, тыс. ед/мл	352±11	236,4±18,2 p=0,000961	198±16,1 p=0,000000	363±28,4 p = 0,71886	466±64,6 p=0,00096	476±14,1 p=0,000000
ДКпл., нмоль/мл	0,33±0,0 1	2,08±0,11 p=0,000000	3,40±0,18 p=0,000000	0,44±0,02 p = 0,00004	0,86±0,12 p=0,00000 0	0,67±0,12 p=0,000000
МДАпл., нмоль/мл	0,59±0,1	2,13±0,2 p=0,000226	1,75±0,3 p=0,012763	0,57±0,1 p = 0,887872	1,3±0,4 p=0,00022 6	0,98±0,04 p=0,012763



Динамика анализа исследования антиоксидантного статуса у пациентов с острой кишечной непроходимостью рассматривалась в два периода: показатели окислительного стресса первые 6–12 часов после операции и на 3–7 сутки в период восстановления при использовании предложенного метода лечения, что не наблюдалось в группе больных с традиционными методами лечения.

У пациентов в основной группе после лечения выявлено снижение процессов ПОЛ, мы расцениваем это как положительный результат, тем более, что в это время мы наблюдали возрастание активности АОС.

Контроль внутрибрюшного давления выполнялась от 3 до 5 раз в сутки.

У пациентов основной группы с острой кишечной непроходимостью изменение ИАД и лактата крови составили: до оперативного лечения ИАД –  $18,24 \pm 0,31$  мм рт. ст., лактат крови –  $2,9 \pm 0,05$  ммоль/л., через 1 час – ИАД –  $16,4 \pm 0,26$  мм рт. ст., лактат крови –  $3,1 \pm 0,07$  ммоль/л., через 12 часов ИАД –  $14,8 \pm 0,12$  мм рт. ст., лактат крови –  $2,9 \pm 0,1$  ммоль/л., через 24 часа ИАД –  $13,2 \pm 0,42$  мм рт. ст., лактат крови –  $2,6 \pm 0,13$  ммоль/л., через 72 часа – ИАД  $11,3 \pm 0,36$  мм рт. ст., лактат крови –  $1,9 \pm 0,04$  ммоль/л. Корреляционный анализ выявил умеренную зависимость содержания лактата крови от цифр ИАД. Так, в контрольной группе наблюдались высокие цифры лактата крови, вместе с этим повышалось и ИАД, что пагубно отражалось на всех процессах и приводило к послеоперационным осложнениям. Такую тенденцию в основной группе мы не наблюдали (рис. 5).

Ведущее место в структуре послеоперационных осложнений в контрольной группе занимала перфорация тонкой кишки, которая приводила к тяжелым последствиям. В основной группе нагноение послеоперационной раны встречалось у одного пациента (4,7%), а в контрольной группе у 3 пациентов (6,5%). В основной группе пациентов в послеоперационном периоде не было отмечено такого грозного осложнения, как перфорация кишки, тогда как в контрольной группе такое осложнение наблюдалось в 3 случаях (6,5%), это объясняется прогрессированием реперфузионного синдрома в контрольной группе. У пациентов основной группы не было послеоперационного абсцесса и инфильтрата брюшной полости, тогда как в контрольной группе данное осложнение наблюдалось у 4 пациентов (8,7%). Характер осложнений в основной и контрольной группе сравнения пациентов представлены в таблице 5.

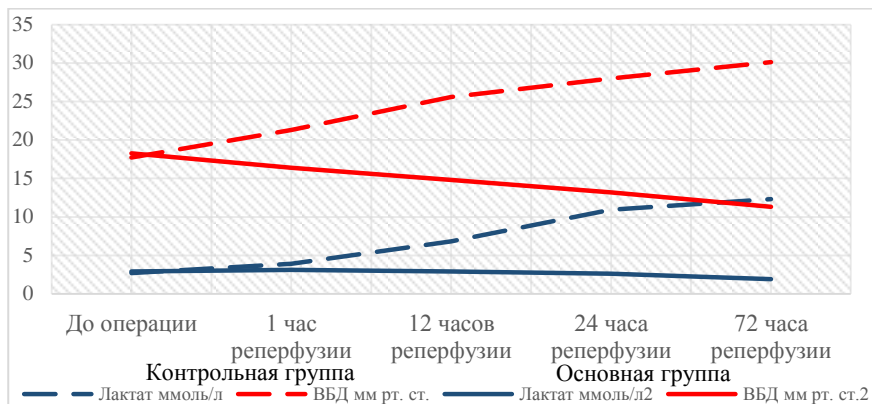


Рис. 5. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

Как видно из данных таблицы 5, в основной группе пациентов с ОКН общее количество послеоперационных осложнений составило 14,2%, тогда как в группе контроля – 41,3%.

Таблица 5  
Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений у пациентов с ОКН в обеих группах

Характер осложнений	Число пациентов Основная группа	Число пациентов Контрольная группа
Абсцессы и инфильтраты брюшной полости	–	4 (8,7%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (4,7%)	3 (6,5%)
Перфорация тонкой кишки	–	3 (6,5%)
Эвентрация	–	2 (4,3%)
ОСОН	1 (2,4%)	–
Отек легких	–	1 (2,2%)
Пневмония	1 (2,4%)	2 (4,3%)
Серома послеоперационной раны	2 (4,7%)	4 (8,7%)
Всего	6 (14,2%)	19 (41,3%)

Таблица 6  
Летальность пациентов при ОКН

Общее количество пациентов		Число умерших, в %	
Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
42	46	4 (9,5%)	9 (19,6%)

Применение в комплексе лечения реперфузионного синдрома при ОКН умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом сулодексидом оказывает выраженный положительный эффект. Прогрессивно снижаются, а затем нормализуются показатели ДК, МДА, также ЛИИ, повышается активность АОС, быстро нормализуется дисбаланс ПОЛ – АОС, что говорит о положительном эффекте данного метода лечения. При развитии реперфузионного синдрома также отмечается стойкое повышение ИАД, которое сопровождается повышением лактата крови. При одновременном повышении ИАД и лактата крови можно судить о развитии реперфузионного синдрома и его прогрессировании. При увеличении лактата более чем на 9,5 ммоль/л и ИАД – 24 мм рт. ст. можно говорить о развитии реперфузионного синдрома, а при увеличении данных показателей – о его прогрессировании. Данный показатель в сумме с окислительным стрессом является основным диагностическим критерием развития и прогрессирования реперфузионного синдрома и индикатором положительного эффекта профилактики по предложенной автором схеме.

Таким образом, на основании результатов экспериментальных исследований разработана и внедрена в клиническую практику эффективная методика профилактики реперфузионного синдрома при ОКН. Благодаря применению данного метода профилактики реперфузионного синдрома удалось сократить пребывание пациентов в стационаре в среднем с  $14,4 \pm 2,6$  до  $10,1 \pm 1,3$  койко-дней, а также добиться снижения летальности (табл. 6). Разработанная новая методика профилактики реперфузионного синдрома позволяет проводить более эффективное лечение пациентов с ОКН, сопровождающейся ишемией кишечника.

### ***ВЫВОДЫ***

1. У оперированных экспериментальных животных с моделью странгуляционной кишечной непроходимости в первые часы наблюдаются морфологические изменения слизистой оболочки катарального характера, а спустя более 24 часов изменения некротического характера.

2. Реперфузионный период после операции с ухудшением морфологических структур продолжается в течение первых двух суток, а период восстановления морфологических структур приходится на 3–5-е сутки.

3. Результаты экспериментальной модели странгуляционной кишечной непроходимости показали, что разрешение странгуляционной кишечной непроходимости не сопровождается быстрым обратимым развитием патоморфологических изменений и реперфузия тонкой кишки ведет к дальнейшему прогрессированию некротических процессов со стороны слизистой оболочки тонкой кишки с морфологическими изменениями печени, почек и легких.

4. Развитие реперфузионного синдрома является сложным процессом, включающим множество разнообразных патологических звеньев, вследствие чего наибольший эффект от терапии достигается при подключении умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06%, цитофлавина и вессел дуэ ф.

5. В плане диагностики реперфузионного синдрома наиболее высокой чувствительностью, специфичностью обладает лактат крови, интраабдоминальное давление, и разработанный прогностический индекс позволяет четко выделить группы пациентов с повышенным риском развития реперфузионного синдрома.

6. Профилактика и лечение реперфузионного синдрома у пациентов с острой кишечной непроходимостью дали возможность снизить летальность на 10,1 %.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработанная методика интенсивной терапии с применением антигипоксантов, антикоагулянтов и умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия 0,06% может быть рассмотрена как наиболее перспективный метод профилактики реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости.

2. Всем пациентам после разрешения ишемии при острой кишечной непроходимости в первые часы реперфузии необходимо начать полноценную комплексную терапию, направленную на профилактику реперфузионного синдрома.

3. Для профилактики ишемически – реперфузионного синдрома раннем послеоперационном периоде в патологически измененной кишке следует применить умеренную гипотермию с использованием гипохлорита натрия 0,06%, антигипоксант и антикоагулянт.

4. Назоинтестинальная интубация тонкой кишки является наиболее удобным и безопасным методом для достижения умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия для профилактики реперфузионного синдрома.

5. Применение теплых растворов для определения жизнеспособности ущемленного отдела кишки является нецелесообразным в связи с ускорением скорости мезентерального кровотока, которое вызывает усиление общей интоксикации.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. *Магомедов М.М., Бациков Х.А.* Оптимизация комплексного лечения острой кишечной непроходимости // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5204.pdf>.

2. *Магомедов М. М., Иманалиев М. Р., Бациков Х. А.* Регионарная лимфотропная терапия и иммунокоррекция у больных при острой кишечной непроходимости // Хирург. 2015. № 5/6. С. 31–40.
3. *Магомедов М.М., Бациков Х.А., Иманалиев М.Р., Дамадаев Д.М.* Роль окислительного стресса как компонента реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6.  
URL: <https://science-ducation.ru/ru/article/view?id=25746>.
4. *Бациков Х.А., Магомедов М.М.* Реперфузионный синдром при острой кишечной непроходимости // Новости хирургии. 2017. № 4. Т. 25. С. 404–411. URL: [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2017\\_4\\_10\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2017_4_10_ft.pdf).
5. *Магомедов М.М., Бациков Х.А., Иманалиев М.Р., Дамадаев Д.М.* Роль и место окислительного стресса как компонента реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости // Актуальные вопросы хирургии. 4-й съезд хирургов Юга России с международным участием. Россия. Пятигорск, 2016. С 312 - 313.
6. *Бациков Х.А., Дамадаев Д.М., Магомедов М.М.* Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного повреждения кишечника // V Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 2016. Баку. С. 116.
7. *Бациков Х.А., Магомедов М.М., Дамадаев Д.М.* Регионарная холоддовая перфузия в профилактике реперфузионного синдрома // V Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 2016. Баку. – С. 108.
8. *Магомедов М.М., Бациков Х.А.* Роль и место кишечного лаважа в лечении пациентов с острой кишечной непроходимостью // Актуальные вопросы хирургии. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого. 2015. № 2. С. 135.
9. *Магомедов М.М., Бациков Х.А.* Коррекция энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости // Актуальные вопросы хирургии. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого 2015. № 2. С. 134.
10. *Бациков Х.А., Магомедов М.М., Нурмагомедова П.М., Дамадаев Д.М.* Динамика изменений цитокинового профиля в процессе лечения у пациентов с острой кишечной непроходимостью // VII Республиканская научно-практическая конференция «Новое в хирургии Дагестана». 2015. Махачкала. С. 61.
11. *Бациков Х.А., Магомедов М.М., Нурмагомедова П.М., Дамадаев Д.М.* Диагностика показателей энтеральной дисфункции при острой кишечной непроходимости // VII Республиканская научно-практическая конференция «Новое в хирургии Дагестана». 2015. Махачкала. С. 61.

12. *Магомедов М.М., Бациков Х.А., Нурмагомедова П.М.* Роль и место острой кишечной непроходимости в структуре ургентной хирургии // Сборник научных трудов по материалам IV Международной научно-практической конференции. 2014. Белгород. С. 33–35.
13. *Магомедов М.М., Бациков Х.А., Нурмагомедова П.М.* Обоснование выбора критериев тяжести острой кишечной непроходимости с позиции системного воспаления // Сборник научных трудов по материалам IV Международной научно-практической конференции. [Статья]. 2014. Белгород. С. 29-32.
14. *Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В. Бациков Х.А.* Определение жизнеспособности кишки и необходимых пределов резекции при обтурационной кишечной непроходимости // Актуальные проблемы хирургии: сборник тезисов по материалам научно – практической конференции, посвященной 30 – летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА. Махачкала, 2015. С. 57.
15. *Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В. Бациков Х.А.* Спектрометрическая оценка флюоресценции в определении жизнеспособности кишки при странгуляционной кишечной непроходимости осложненный реперфузионным синдромом // Актуальные проблемы хирургии: сборник тезисов по материалам научно – практической конференции, посвященной 30 – летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА. Махачкала, 2015. С. 52.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система  
АОИ – антиоксидантный индекс  
ГР – глутатионредуктаза  
ГАГ – гликозаминогликан  
ГП – глутатионпероксидаза  
ИАД – интраабдоминальное давление  
КАТ – каталаза  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
МДА – малоновый диальдегид  
НИИ – назоинтестинальная интубация  
НИЗ – назоинтестинальный зонд  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТВ – протромбиновое время  
ОКН – острая кишечная непроходимость  
ОСКН – острая спаечная кишечная непроходимость  
СОД – супероксиддисмутаза  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ЭИ – эндогенная интоксикация

Подписано в печать  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman». Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 1,5  
Тираж 100. Заказ № 91  
Отпечатано 30.08.2018г.  
Издательско-полиграфический центр ДГМУ  
г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1.