

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ У НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

Т.А. Карапетян, Н.А. Никифорова, Н.В. Доршакова, И.А. Виноградова

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки РФ, 185910 Петрозаводск, Республика Карелия

Проблема язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) является одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии. Несмотря на современные достижения терапии, это заболевание не поддается окончательному излечению. В последние годы роль мелатонина в организме человека привлекает к себе пристальное внимание ученых. С учетом его свойств, а также результатов многочисленных экспериментальных исследований, продемонстрированных язвопротективный эффект при различных моделях язв, не вызывает сомнений роль нарушений продукции мелатонина в механизмах возникновения и обострения ЯБ ДПК. В обзоре обобщены данные научных исследований об особенностях клинического течения ЯБ ДПК у населения Европейского севера, где наиболее выражены нарушения суточной и сезонной продукции мелатонина.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; мелатонин; север.

PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE OF DUODENAL ULCER IN THE POPULATION OF EUROPEAN NORTH

T.A. Karapetyan, N.A. Nikiforova, N.V. Dorshakova, I.A. Vinogradova

Petrozavodsk State University, Russia

Duodenal ulcer remains a serious challenge to gastroenterology due to the difficulty of its management despite recent progress in this field. The role of melatonin in human body has attracted much attention of researchers in the recent years. Disturbances of its production are widely recognized to be involved in pathogenesis of duodenal ulcer and its exacerbation. This review summarizes results of research on the clinical picture of the disease in the population of European North where circadian and seasonal variations in melatonin production are most strongly pronounced.

Key words: duodenal ulcer; melatonin; north.

Проблема язвенной болезни (ЯБ) остается одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии, несмотря на многочисленные длительные многофакторные исследования, посвященные этому заболеванию [1—12]. На сегодняшний день этим заболеванием страдает около 7—10% взрослого населения в мире [8], а распространенность ЯБ в развитых странах составляет от 700 до 1500 на 10 тыс. населения [13]. В Российской Федерации болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом занимают 8-е место среди всех причин временной нетрудоспособности, 7-е место в структуре причин первичного выхода на инвалидность и 5-е место среди причин смертности населения [14]. Под диспансерным наблюдением по поводу ЯБ ежегодно находится около 1 млн человек [13]. На это заболевание приходится 1% причин смерти взрослого населения в России [10], и это не случайно, так как язвы лежат в основе только 46—56% желудочно-кишечных кровотечений [15].

Городское население страдает ЯБ чаще, чем сельское. Рост заболеваемости в последние 80 лет связывают с урбанизацией: переезд жителей из сельской местности в город приводит к изменению темпа и ритма жизни, а следовательно, к чрезмерному эмоциональному напряжению, изменению характера питания и нерегулярному приему пищи, а также к дополнительному вредному воздействию шума, загрязненного воздуха. При этом на северных территориях доля урбанизированного населения традиционно велика и может составлять более

90% [16]. Чаще ЯБ выявляется в возрастном периоде между 25—40 годами, однако в последние десятилетия отмечается омоложение заболевания, когда оно начинает развиваться уже у подростков в возрасте 15 лет [16]. У женщин ЯБ встречается реже, чем у мужчин [16], что связано, в частности, с защитным действием эстрогенов [5, 17]. Обращает на себя внимание то, что соотношение больных по полу зависит от возраста [4]. Так, по данным Л.П. Ворониной [18], мужчины в целом болеют ЯБ в 2—7 раз чаще, чем женщины, однако в пожилом возрасте соотношение больных женщин и мужчин составляет 1,5:1.

Одним из этиологических факторов в развитии язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) является хеликобактериоз. *Helicobacter pylori* (HP) обнаруживают в 80—95% случаев ЯБ ДПК и в 50—70% случаев ЯБ желудка [19, 20]. При этом инфицированность взрослого населения России HP чрезвычайно высока и колеблется в зависимости от региона проживания от 70 до 92% [21]. Широко известны публикации об успешном влиянии антихеликобактерной терапии на состояние слизистой оболочки желудка. Так, по данным F. Zerbib и соавт. [22], успешная эрадикация HP приводит к нормализации состояния слизистой оболочки желудка в 51,2% случаев, атрофия исчезает в 51,2%. Результаты одногодичного наблюдения за пациентами показывают, что эрадикация HP предупреждает прогрессирование патологических изменений сли-

зистой оболочки желудка, способствует более частому уменьшению признаков хронического гастрита в основной группе больных по сравнению с контрольной, в которой антихеликобактерную терапию не проводили [2]. Результаты исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, свидетельствуют о том, что проведение эрадикационной терапии способствует значительному снижению заболеваемости и частоты осложнений ЯБ в большинстве экономически развитых стран. По данным J. Mopes и соавт. [22], противорецидивный эффект эрадикации в 10 раз сильнее обычного «традиционного» антисекреторного лечения ЯБ ДПК. Кроме того, уничтожение *HP*-инфекции уменьшает риск развития рака желудка некардиального типа [9], поэтому сегодня, согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology), разумным целевым уровнем эрадикации *HP* следует считать 80—90%, а действующие в России рекомендации гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *HP*-инфекции, основанные на III Маастрихтском соглашении, определяют, что эрадикация *HP*-инфекции должна быть достигнута как минимум в 80% случаев [24]. В то же время то, что хеликобактериоз — не единственный этиологический фактор в развитии ЯБ у человека, доказывает тот факт, что при наличии у многих людей обсемененности *HP* слизистой оболочки желудка вероятность возникновения язвы или рака желудка возможна лишь у 10—15% из них [2]. Кроме того, по J. Forbes и соавт. [25], отсутствует какая-либо разница в состоянии слизистой оболочки желудка у пациентов, у которых 7 лет назад была успешно проведена эрадикация *HP*, и у больных, у которых ее не выполняли.

Известно, что язвы ДПК обнаруживают в 4—13 раз чаще, чем язвы желудка [26]. Возникновение язвы луковицы ДПК на современном этапе развития медицинской науки рассматривают как результат нарушения равновесия между защитными механизмами слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и факторами агрессии с перевесом в пользу последних [1] на фоне существующей генетической предрасположенности к развитию заболевания. Образование язвенного дефекта в ДПК является заключительным этапом сложного мультифакторного заболевания, в патогенезе которого участвует микробная экспансия *HP*, а также центральная и вегетативная нервная система, биогенные амины и пептидные гормоны пищеварительного тракта [1] и ряд гормонов организма в целом.

Высокие показатели заболеваемости населения ЯБ ДПК, значительная частота случаев утраты трудоспособности по причине частых обострений заболевания, склонность осложненных его форм завершаться инвалидизацией и нередко летальным исходом обуславливают необходимость подходить к проблемам, связанным с оказанием медицинской помощи больным ЯБ ДПК, как к социально значимым [5, 27]. ЯБ имеет хронический рецидивирующий характер, развивается в молодом и трудоспособном возрасте, нередко являясь

основной причиной временной и стойкой утраты трудоспособности [28], и требует контроля на протяжении последующей жизни больного. Лечение пациентов с использованием современных средств фармакотерапии ЯБ позволяет добиться рубцевания дуоденальных язв в 95—97% наблюдений [29, 30]. Вместе с тем, по мнению В.М. Лобанкова [12], у значительного числа пациентов с ЯБ ДПК даже после проведенной в условиях гастроэнтерологических центров терапии рецидивы дуоденальной язвы возникают в течение ближайших месяцев после их выписки из медицинских учреждений. По данным P. Arkkila и соавт. [31], не менее чем в 18,5% случаев у больных, прошедших противорецидивное лечение по поводу ЯБ ДПК, в течение двух последующих лет наблюдения после рубцевания язвенного дефекта отмечается обострение заболевания. Даже постоянный прием больными поддерживающих противоязвенных медикаментозных препаратов не позволяет гарантировать безрецидивное течение ЯБ ДПК [31]. Так, в России обострения заболевания в течение 1—5 лет после проведения консервативной терапии развиваются более чем у 90% больных, значительно ухудшая их качество жизни [32].

Среди гуморальных факторов, способных регулировать работу органов ЖКТ, важнейшее значение принадлежит мелатонину, открытому в 1958 г. А. Lerner и соавт. [33] и обладающему совокупностью важных физиологических эффектов [34, 35]. Мелатонин синтезируется в эпифизе, контроль эндокринной функции которого осуществляется в значительной мере световым режимом. Световая информация, воспринимаемая глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного узла. В темное время суток сигналы от супрахиазматического ядра вызывают увеличение синтеза и высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалоцитов, стимулируя, таким образом, синтез мелатонина. Так как свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, его максимальный уровень в эпифизе и крови человека и животных наблюдается в ночные часы, тогда как минимальный — в утреннее и дневное время [36]. В организме человека присутствует и экстрапинеальный мелатонин, т. е. выработанный вне эпифиза. Российские ученые Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной в 1974 г. [37] обнаружили, что мелатонинсинтезирующей способностью обладают клетки червеобразного отростка. Позже было установлено, что мелатонин образуется и в других отделах ЖКТ, а также во многих органах (в печени, почках и надпочечниках, яичниках, тимусе и др.) и клетках (в лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиоцитах) [38]. Основными функциями мелатонина являются регуляция циркадных и сезонных ритмов организма, репродуктивной функции, антиоксидантная и противоопухолевая защита, а также антистрессорный эффект [36]. Проведенные в нашей стране за послед-

ние годы клинические исследования с использованием препарата синтетического мелатонина мелаксена (в таблетках по 3 мг) убедительно продемонстрировали возможность его эффективного применения в составе комплексной терапии при таких заболеваниях и состояниях, как острая и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия), болезнь Паркинсона, артериальная гипертензия, метаболический синдром, алкоголизм, ревматоидный артрит. Полученные в этих исследованиях данные также позволяют считать, что мелатонин играет существенную роль в физиологии ЖКТ и нарушение его секреции является причиной различных заболеваний органов пищеварения. Безусловный интерес вызывает изучение взаимодействия гастрин и мелатонина [39]. Сходство химической структуры мелатонина и антагониста гастринных рецепторов бензотрипта, учитывая противоположность влияния мелатонина и гастрин на моторику ЖКТ, клеточную пролиферацию и содержание цАМФ в клетках слизистой оболочки, позволяет полагать, что мелатонин может опосредовать свои эффекты в ЖКТ, как активируя собственные рецепторы, так и блокируя рецепторы гастрин [36]. Показано, что степень нарушения продукции мелатонина прямо коррелирует с тяжестью клинического течения заболевания; в эксперименте на крысах отчетливо продемонстрированы ulceroprotective эффекты мелатонина на модели язв, вызванных инверсией светопериода [11]. С учетом свойств мелатонина как на уровне организма (биоритмологические, антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты), так и на уровне органов ЖКТ (участие в механизмах моторики, микроциркуляции, пролиферации, цитопротекции), а также результатов экспериментальных исследований, продемонстрировавших язвoprotective эффекты мелатонина на различных моделях язв, сегодня не вызывает сомнений роль нарушений продукции мелатонина в патогенетических механизмах возникновения и обострения ЯБ ДПК [40].

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют изучению влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на организм человека и их роли в возникновении различных заболеваний, в том числе ЯБ [41]. Это особенно актуально для территорий Севера, где условия жизни отличаются высокой суровостью, что выражается в повышении требований к организму адаптирующегося человека [42]. Не случайно уровень заболеваемости у северян превышает средние показатели для России в 3—5 раз [43]. Север — своеобразная климатогеографическая зона, где организм проживающего человека испытывает неблагоприятное воздействие совокупности факторов, среди которых природные и антропогенные. Их воздействие на организм может привести к развитию нарушений функционирования основных физиологических систем и формированию патологии [44, 45]. Изучение течения ряда хронических заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем у человека на Севере позволило предположить, что основным пато-

генетическим механизмом возникновения и развития заболеваний в этих условиях является синдром полярного напряжения [46]. В приполярных регионах большинство патологических процессов развивается вследствие прогрессирующей регенераторно-пластической недостаточности, при формировании которой организм становится открытым для проникновения микроорганизмов, ксенобиотиков и прочих патогенных факторов, что в условиях сложившихся регуляторных механизмов оказывается непреодолимым. Повышенный уровень геофизически обусловленного негативного психоэмоционального напряжения у населения на Севере, усугубляемый действием существующего социального стресса, становится фактором риска прогрессирования патологических расстройств различных систем организма — нервной, дыхательной, эндокринной, сердечно-сосудистой и, безусловно, пищеварительной.

Заболевания ЖКТ в целом и ЯБ ДПК в частности являются индикаторной патологией жителей северных территорий: первичная заболеваемость превышает среднероссийский уровень в 1,1—1,4 раза, а в структуре смертности населения болезни органов пищеварения стабильно занимают пятую позицию с удельным весом 4,6—7% без тенденции к снижению. ЖКТ играет ключевую роль в адаптационном процессе: на Севере увеличивается потребность организма в энергетических субстратах и пластических веществах, необходимых для поддержания гомеостаза, что осуществляется посредством перестройки функционирования всего пищеварительного тракта и в первую очередь желудка [47]. Установлено, что при нахождении человека в условиях низких температур происходит угнетение секреторной функции желудка: уменьшается количество выделяемого секрета, а также свободной соляной кислоты и пепсина, замедляется эвакуация желудочного содержимого с развитием комплекса диспепсических расстройств [48].

Ранее проведенные на Севере исследования выявили особенности течения различных заболеваний органов пищеварения [49]. В.И. Хаснулин [50] отметил, что специфика функционирования организма человека в условиях Севера определяет более медленные, чем в средних широтах, процессы переваривания пищи, угнетение внешнесекреторной функции печени, моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря, заторможенные восстановительные процессы в органах пищеварения. Характерны увеличение продолжительности обострений и рецидивирующее течение заболеваний без формирования каких-либо особых симптомов и синдромов. При этом у коренных жителей Севера специфика клинических проявлений ЯБ, как и хронического гастрита, заключается в том, что болезнь протекает без ярко выраженных симптомов манифестации и постоянно рецидивирует [51]. При обследовании военнослужащих европейского Севера в клинической картине ЯБ показано доминирование классического сочетания болевого и диспепсического синдромов (с преобладанием желудочной диспепсии), а также жалоб

астеноневротического характера [7]. Рецидивирующее и осложненное течение заболеваний ЖКТ характерно в период от 30 лет и более проживания на Севере [8].

На Севере существует своя особая светопериодика: полярный день и полярная ночь, между которыми действует естественная для человека смена дня и ночи, определяющая привычную фотопериодику суток. Из-за этого нарушаются внутрисистемные и многочисленные межсистемные связи в организме, возникают десинхронозы, которые лежат в основе формирования хронопатологии у человека на Севере [52]. Во время полярной ночи развиваются признаки сенсорной депривации, возникают депрессивные состояния. В период полярного дня доминируют повышенная возбудимость центральной нервной системы, нарушение сна, раздражительность, различные вегетативные расстройства и т. д. На Севере часто встречается и играет важную роль развитие психосоматической патологии, к которой относят и ЯБ ДПК [53]. Кроме того, имеется четкая сезонная корреляция обострений патологического процесса и существующих у жителей Севера нарушений циркадных хроноритмов продукции мелатонина, возникающих в результате изменения фотопериодизма, что является неотъемлемым условием проживания на этих территориях.

Северные территории, имея особенности распределения химических элементов в природных средах, представляют собой определенные биогеохимические провинции. Недостаток или избыток микроэлементов способствует формированию специфической для указанной территории патологии у человека, так, химические элементы не синтезируются в организме и поступают в него извне — в основном с питьевой водой и с пищей. Почти для всех северных территорий характерны бедные F, Se и I слабоминерализованные мягкие (содержат мало катионов Ca^{2+} и Mg^{2+}) поверхностные питьевые воды. Скудность микроэлементного состава почв на Севере (недостаток Ca, Co, K, P, Cu, I, Mo, Se и др.) отражается на минеральном составе выращиваемых культурных растений, употребляемых в пищу, что наряду с уменьшенным количеством микроэлементов в продуктах, доставляемых из других регионов и подвергающихся длительному хранению, ухудшает качественный состав питания местного населения. Микроэлементы участвуют во всех обменных процессах, так как входят в состав молекул ферментов как коферменты, гормоны. Так, повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} активирует фермент фосфокиназу C, которая стабилизирует фермент арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу, участвующую в превращении серотонина в N-ацетилсеротонин. В свою очередь для образования мелатонина из N-ацетилсеротонина в реакции метилирования необходимы Mg^{2+} и другие двухвалентные ионы, что в условиях описываемой у жителей Европейского севера гипомагниемии [54] может нарушать конечный этап этого процесса.

На современном этапе развития медицины, учитывая результаты многолетних исследований роли мелатонина в организме человека и его использование при

состояниях, связанных с рассогласованием биологических ритмов организма (десинхронозов), можно более оптимистично подходить к решению проблемы дезадаптации и возникающих на ее фоне патологических состояний [6]. Проблема десинхроноза чрезвычайно актуальна и сопровождает любое заболевание, причем степень его выраженности во многом зависит от тяжести патологии [55, 56]. В то же время десинхроноз сам по себе может явиться причиной возникновения многих болезней, в том числе заболеваний ЖКТ. Доказано, что мелатонин является не только мессенджером основного эндогенного ритма, но и его корректором относительно ритмов окружающей среды [57, 58], поэтому любые изменения продукции мелатонина, выходящие за рамки естественных физиологических колебаний, могут привести к рассогласованию биологических ритмов организма как между собой (внутренний десинхроноз), так и с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз). Это может как само по себе являться причиной сезонных обострений различных патологических состояний, так и сопровождать различные заболевания. Ярким примером значимости изменений продукции мелатонина при обострениях ЯБ, в том числе сезонных, являются данные Л.А. Вознесенской [59]. Показано, что у больных ЯБ ДПК в стадии обострения отмечаются временные нарушения суточной ритмики и уровня секреции мелатонина по сравнению с таковыми у здоровых людей, сглаживается разница между дневной и ночной продукцией мелатонина, а в стадии ремиссии заболевания по сравнению со стадией обострения суточный ритм продукции мелатонина сохраняется, но амплитуда секреции ниже за счет повышения дневной секреции в сравнении с контрольной группой [60]. Это свидетельствует о сохраняющихся нарушениях выделения мелатонина даже при ремиссии заболевания, т. е. о состоянии неустойчивого равновесия. Изменение продукции мелатонина у больных ЯБ ДПК отмечается во все сезоны года как по ритму, так и по количеству; при этом наиболее выраженные нарушения возникают осенью. С клинической точки зрения это чрезвычайно важно и свидетельствует о том, что при хронических заболеваниях полного выздоровления не бывает — отсутствие изменения продукции мелатонина в период ремиссии прогностически неблагоприятно и создает предпосылки для последующего развития обострения [61].

Несмотря на то что в рамках доказательной медицины проведены многочисленные исследования и разработаны схемы лечения ЯБ ДПК [61, 62], показатель заболеваемости населения Севера по-прежнему не имеет тенденции к снижению, что придает особое значение вопросам первичной и вторичной профилактики этого заболевания. Результаты использования существующих схем эрадикационной терапии не в полной мере удовлетворительны. С одной стороны, это связано с появлением штаммов микроорганизмов, резистентных к антибиотикам (так, в Северной Европе резистентность *HP* к кларитромицину, например, находится на уровне 5—15%). С другой стороны, мощная антибактериаль-

ная терапия может служить причиной развития антибиотикоассоциированного колита, пищевода Барретта, рака пищевода, дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, в результате чего происходит реинфицирование *HP* и возникает необходимость в смене антибиотиков [4]. До настоящего времени не определено место омепразола в противорецидивной терапии, что связано, вероятно, с описываемым в опытах на животных «карциноидным синдромом» после длительного применения препарата [63]. Перед началом лечения необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при ЯБ желудка), так как проводимая терапия может маскировать симптоматику. Препарат следует назначать на непродолжительный срок, так как при длительном применении (в течение нескольких лет) возможны развитие узелковой гиперплазии эндокринных клеток слизистой оболочки желудка, вырабатывающих гастрин, и гипергастринемия [64]. Поскольку H_2 -рецепторы гистамина представлены как в желудке, так и в других органах и тканях, наблюдается и внежелудочное действие H_2 -гистаминоблокаторов при их применении в терапии язвенной болезни. Ранитидин и фамотидин мало влияют на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и показатели ЭКГ, но имеются сообщения, что указанные лекарственные препараты уменьшают ударный и минутный объем

кровообращения. Циметидин, оказывая антиандрогенное действие, усиливает секрецию пролактина, вытесняет тестостерон из мест его связывания и повышает концентрацию указанного гормона в сыворотке, способствует уменьшению массы семенников и простаты. Показано его ингибирующее влияние на цитохром P-450, который необходим для окисления ксенобиотиков, в частности многих лекарственных веществ, метаболизирующихся в печени [63]. Кроме того, применение H_2 -гистаминоблокаторов может осложняться такими побочными эффектами, как диарея, головная боль, головокружение, усталость, изменение функциональных проб печени (а иногда и развитием токсического гепатита). Редки, но возможны побочные реакции сердечно-сосудистой (брадикардия, снижение артериального давления, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала Q—T и даже остановка сердца при быстром внутривенном введении) и нервной (спутанность сознания, депрессия и галлюцинации) систем, системы крови (панцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения). Возможно также развитие реакции гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, анафилаксия), гинекомастии и импотенции [64]. Таким образом, современный уровень знаний диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных путей лечения ЯБ в дополнение к существующим подходам.

Сведения об авторах:

Петрозаводский государственный университет

Кафедра семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф

Карапетян Татьяна Алексеевна — д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры; e-mail: kara@karelia.ru

Доршакова Наталья Владимировна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Никифорова Надежда Александровна — аспирант кафедры.

Кафедра фармакологии, организации и экономики фармации, микробиологии и гигиены

Виноградова Ирина Анатольевна — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Лечение язвенной болезни: новый век — новые достижения — новые вопросы. *Русский медицинский журнал*. 2002; 4 (1): 20—4.
2. Васильев Ю.В. Патогенетические аспекты терапии язвенной болезни. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (28): 1761—5.
3. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова П.И., Рыбникова С.Н., Постникова Л.И., Пархоменко И.Е. Антихеликобактерные эффекты мелатонина. *Клин. мед.* 2007; 85 (3): 40—3.
4. Жернакова Н.И., Медведев Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация*. 2010; 10 (81): 12—6.
5. Лазебник Л.Б. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2007; 79 (2): 12—5.
6. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Вознесенская Л.А., Веттерберг Л. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны. *Клин. мед.* 2003; 9: 17—9.
7. Яценко Е.Ю., Попов В.В., Яценко Ю.Д., Сениюков И.А. Клинические особенности язвенной болезни у военнослужащих Европейского Севера России. *Экология человека*. 2005; 2: 3—6.
8. Николаев Ю.А., Пальцев А.И., Кузнецова Т.В. Особенности клинического течения заболеваний органов пищеварения у прошлого населения на севере. *Бюллетень Сибирского отделения Российской АМН*. 2006; 3 (121): 122—5.
9. De Vries A., Kuipers E.J. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26 (2): 25—35.
10. Kusters J.G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (3): 449—90.
11. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Судаков К.В., Сосновский А.С., Певцов С.С. и др. Язвотропный эффект мелатонина при искусственно смоделированном десинхронозе у крыс. *Вестник Российской АМН*. 2000; 8: 21—5.
12. Лобанков В.М. Язвенная болезнь: концепция популяционной хирургической активности. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2010; 3: 29—37.
13. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2004.
14. Жигалова Н.И., Саркисов К.А. Медицинская экспертиза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Заместитель главного врача*. 2007; 8 (15): 50—7.
15. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *Русский медицинский журнал*. 2001; 9 (13): 602—7.
16. Шепетихина Н.Н., Османов Э.М., Деникин А.Ю. К вопросу об оценке трудоспособности больных язвенной болезнью. *Вестник Тамбовского гос. ун-та*. 2012; 17 (1): 273—6.
17. Лаптев А.А. *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: патогенетическая роль дисбаланса половых гормонов и дифференцированное применение иглорефлексотерапии*. Дис. Екатеринбург; 2007.
18. Воронина Л.П. Язвенная болезнь в практике гериатра. *Медицинские новости*. 2008; 15: 28—32.
19. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. Медицинская кафедра. 2005; 1: 4—17.
20. Hasnulin V. I. Geophysical perturbations as the main cause of northern human stress. *Alaska Med.* 2007; 49 (2 Suppl.): 237—44.
21. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Хронобиология и хрономедицина*. М.: Триада-Х; 2000.

22. Zerbib F., Lenk C., Sawan B., Cayla R., Broutet N., Carles B. et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. *Eur. J. Gastr.* 2000; 12 (7): 719—25.
23. Mones J., Rodrigo L., Sancho F. et al. Erradicacion de *Helicobacter pylori* versus tratamiento de mantenimiento durante un ano: eficacia sobre la recidiva y la gastritis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2001; 93 (6): 372—80.
24. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 5: 113—8.
25. Forbes G. *Helicobacter pylori*. Current issues and new directions. *Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12: 419—24.
26. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. *Consilium Medicum*. 2004; 1: 6—11.
27. Сугоняко Е.А., Цуканов В.В. Частота осложнений язвенной болезни в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005; 15 (50): 37.
28. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни. *Клин. мед.* 2004; 82 (1): 57—60.
29. Avgerinos A. Duodenogastric reflux before and after surgical or medical therapy for duodenal ulcer. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 85: 2: 150—3.
30. Malfertheiner P., Megraud F. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maasticht III consensus report. *Gut*. 2007; 56: 772—81.
31. Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U. et al. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17 (1): 93—101.
32. Оноприев В.И., Корочанская Н.В., Бендер Л.В., Клименко Л.И. Критерии качества жизни в хирургическом лечении и медикаментозной реабилитации больных с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Краснодар; 2001.
33. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin the pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 2587.
34. Karasek M., Winczyk K., Melatonin in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 (Suppl. 5): 19—39.
35. Рапопорт С.И., Голицынов В.А. *Мелатонин. Теория и практика*. М.: Медпрактика; 2009.
36. Анисимов В.Н. *Мелатонин роль в организме, применение в клинике*. СПб.: Издательство «Система»; 2007.
37. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Просветляющее действие экстракта слизистой червеобразного отростка человека на меланофоры кожи лягушки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1974; 8: 114—6.
38. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Вознесенская Л.А., Шаров А.А., Веттерберг Л. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные стадии течения заболевания. *Клин. мед.* 1998; 76 (3): 15—8.
39. Lewinski A., Rybicka I., Wajs E., Pawlikowski M. Influence of pineal indoleamines on the mitotic activity of gastric and colonic mucosa epithelial cells in the rat: interaction with omeprazole. *J. Pineal Res.* 1991; 10: 104—8.
40. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S. J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J. Pineal. Res.* 2005; 38 (2): 73—83.
41. Циганкова Ю.В. *Язвенная болезнь у жителей Тюменской области: распространенность, принципы лечения и профилактики*. Дис. Тюмень; 2012.
42. Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболический механизм развития иммунной недостаточности при адаптации в условиях Крайнего Севера. *Бюллетень Сибирского отделения Российской АМН*. 2003; 2 (108): 98—101.
43. Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Особенности патологии жителей севера. *Экология человека*. 2004; 6: 48—52.
44. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. *Патология человека на Севере*. М.: Медицина; 1985.
45. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; 1: 3—11.
46. Казначеев В.П. Современные проблемы синтетической экологии: «Синдром полярного напряжения». *Бюллетень Сибирского отделения Российской АМН*. 1997; 1: 6—10.
47. Хаснулин В.И., Надточий Л.А., Хаснулин П.В. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс. В кн.: *Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы VI Восточно-сибирской гастроэнтерологической конференции*. Красноярск; 2006: 39—40.
48. Цель В.Ф., Сидоренков О.К. Влияние профессионального охлаждения и влажности на функцию желудка. В кн.: *Адаптация человека: Тезисы докладов VI симпозиума*. Якутск; 1974: 111—3.
49. Цуканов В.В. *Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского севера*: Дис. Томск; 1996.
50. Хаснулин В.И. *Введение в полярную медицину*. Новосибирск: СО РАМН; 1998.
51. Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Баркалов С.В. *Эпидемиология язвенной болезни*. Красноярск; 2004.
52. Панин Л.Е., Соколов В.П. *Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении*. Новосибирск: Наука; 1981.
53. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). *Бюллетень Сибирского отделения Российской АМН*. 2010; 30 (3): 6—11.
54. Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Ширикин С.В. Характеристика элементного статуса пациентов с внебольничной пневмонией в Карелии. *Пульмонология*. 2009; 1: 33—8.
55. Борисенков М.Ф. Хронотип человека на севере. *Физиология человека*. 2010; 36 (3): 117—22.
56. Бурдин В.Н., Мотов И.В., Гребенникова В.В. Десинхронизация больных эссенциальной гипертензией. *Международный журнал экспериментального образования*. 2009; 3: 45—7.
57. Колесников Д.Б., Вознесенская Л.А., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний. *Клин. мед.* 2010; 1: 5—9.
58. Мерденова Л.А., Созаева З.Ю., Хетагурова Л.Г. Мелатонин — межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2008; 8 (14): 34—40.
59. Вознесенская Л.А. *Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки*: Дис. Москва; 1998.
60. Рапопорт С.И. Биологические ритмы, мелатонин и его биологическая роль в клинике внутренних болезней. В кн.: Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. *Хронобиология и хрономедицина: Руководство*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012.
61. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: *Руководство для практикующих врачей*. Под общ. ред. акад. В.Т. Ивашкина. М.: Литтера; 2003.
62. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 5: 113—8.
63. Бакумов П.А. *Актуальные вопросы лечения язвенной болезни*. Available at: www.volgadmin.ru/vorma/archiv/2/1.htm
64. Чучалин А.Г., Вялков А.И., Белоусов Ю.Б., Ясницов В.В., ред. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. М.; 2004; вып. V.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Treatment of ulcer disease: new age — new achievements, new questions. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 4 (1): 20—24 (in Russian).
2. Vasil'ev Yu.V. Pathogenetic aspects of treatment of a stomach ulcer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 19 (28): 1761—5 (in Russian).
3. Malinovskaya N.K., Rapoport S.I., Zhernakova P.I., Rybnikova S.N., Postnikova L.I., Parkhomenko I.E. Antihelicobaktornye effects of melatonin. *Klin. med.* 2007; 85 (3): 40-43 (in Russian).
4. Zhernakova N.I., Medvedev D.S. Clinical and epidemiological features of peptic ulcer disease in different age groups. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2010; 10 (81): 12—6 (in Russian).
5. Lazebnik L.B. Epidemiology of gastric ulcer and duodenal ulcer. *Ter. arkhiv*. 2007; 79 (2): 12—5 (in Russian).
6. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Voznesenskaya L.A., Vetterberg L. Melatonin: stomach ulcer and seasons. *Klin. med.* 2003; 9: 17—9 (in Russian).
7. Yatsenko E.Yu., Popov V.V., Yatsenko Yu.D., Senyukov I.A. Clinical features of peptic ulcer disease among soldiers of the European North of Russia. *Ekologiya cheloveka*. 2005; 2: 3—6 (in Russian).
8. Nikolaev Yu.A., Pal'tsev A.I., Kuznetsova T.V. Peculiarities of clinical course of diseases of the digestive system in alien population in the North. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006; 3 (121): 122—5 (in Russian).
9. De Vries A., Kuipers E. J. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26 (2): 25—35.
10. Kusters J.G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (3): 449—90.

11. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Sudakov K.V., Sosnovskiy A.S., Pevtsov S.S. et al. Yazvoprotektivnyy effect of melatonin with the artificially simulated desinkhronoze in rats. *Vestnik RAMN*. 2000; 8: 21—5 (in Russian).
12. Lobankov V.M. Ulcer disease: the concept of population surgical activity. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2010; 3: 29—37 (in Russian).
13. Grigor'ev P.Ya., Yakovenko A.V. *Clinical gastroenterology*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004 (in Russian).
14. Zhigalova N.I., Sarkisov K.A. Medical examination when ulcers stomach and duodenal ulcer. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2007; 8 (15): 50—7 (in Russian).
15. Lapina T.L. Treatment of erosive ulcerous lesions of the stomach and duodenum. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 9 (13): 602—7 (in Russian).
16. Shepetikhina N.N., Osmanov E.M., Denikin A.Yu. The Ottomans Э.М., А. Denikin on evaluation of the disability of patients with peptic ulcer. *Vestnik Tambovskogo universiteta*. 2012; 17 (1): 273—6 (in Russian).
17. Laptev A.A. *The duodenal ulcer: pathogenetic role of imbalance of sex hormones and differentiated use of acupuncture*: Diss. Ekaterinburg; 2007 (in Russian).
18. Voronina L.P. Ulcerous disease in geriatric practice. *Meditsinskie novosti*. 2008; 15: 28—32 (in Russian).
19. Ivashkin V.T. Helicobacter pylori: a revolution in gastroenterology. *Meditsinskaya kafedra*. 2005; 1: 4—17 (in Russian).
20. Hasnulin V.I. Geophysical perturbations as the main cause of northern human stress. *Alaska Med*. 2007; 49 (2, Suppl.): 237—44.
21. Komarov F.I., Rapoport S.I. *Chronobiology and Chronomeditsina*. Moscow: Triada-Kh; 2000 (in Russian).
22. Zerbib F., Lenk C., Sawan B., Cayla R., Broutet N., Carles B. et al. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. *Eur. J. Gastr.* 2000; 12 (7): 719—25.
23. Mones J. Rodrigo L., Sancho F. et al. Erradicacion de Helicobacter pylori versus tratamiento de mantenimiento durante un ano: efectiveness sobre la recidiva y la gastritis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2001; 93 (6): 372—80.
24. Standards for the diagnosis and treatment of acid and associated with H. pylori infection diseases (4th Moscow agreement). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 5: 113—8 (in Russian).
25. Forbes G. Helicobacter pylori. Current issues and new directions. *Gastroenterol. Hepatol*. 1997; 12: 419—24.
26. Maev I.V., Samsonov A.A. The duodenal ulcer: different approaches to the modern conservative therapy. *Consilium Medicum*. 2004; 1: 6—11 (in Russian).
27. Sugonyako E.A., Tsukanov V.V. Frequency of complications of peptic ulcer disease in Russia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005; 15 (50): 37 (in Russian).
28. Sheptulin A.A. Modern algorithm for the treatment of peptic ulcer. *Klin. med.* 2004; 82 (1): 57—60 (in Russian).
29. Avgerinos A. Duodenogastric reflux before and after surgical or medical therapy for duodenal ulcer. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 85 (2): 150—3.
30. Malfertheiner P., Megraud F. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maasticht III consensus report. *Gut*. 2007; 56: 772—81.
31. Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U. et al. H. pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005; 17 (1): 93—101.
32. Onopriev V.I., Korochanskaya N.V., Bender L.V., Klimenko L.I. *Criteria of the quality of life in the surgical treatment and medical rehabilitation of patients with complicated duodenal ulcer*. Krasnodar; 2001 (in Russian).
33. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin in the pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 2587.
34. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 (Suppl. 5): 19—39.
35. Rapoport S.I., Golichenov V.A. Melatonin. *Theory and practice*. Moscow: Medpraktika; 2009 (in Russian).
36. Anisimov V.N. *Melatonin role in the body, use in the clinic*. St. Petersburg: Izdatel'stvo «Sistema»; 2007 (in Russian).
37. Raykhlin N.T., Kvetnoy I.M. Antireflexion effect of the extract of the mucous appendix man on melanophores of frog skin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1974; 8: 114—6 (in Russian).
38. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Voznesenskaya L.A., Sharov A.A., Vetterberg L. The production of melatonin in patients with duodenal ulcer in the different stages of the disease. *Klin. med.* 1998; 76 (3): 15—8 (in Russian).
39. Lewinski A., Rybicka I., Wajs E., Pawlikowski M. Influence of pineal indoleamines on the mitotic activity of gastric and colonic mucosa epithelial cells in the rat: interaction with omeprazole. *J. Pineal Res.* 1991; 10: 104—8.
40. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S. J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J. Pineal Res.* 2005; 38 (2): 73—83.
41. Tsigankova Yu.V. *Ulcers disease of inhabitants of the Tyumen region: prevalence, principles of treatment and prevention*: Diss. Tyumen'; 2012 (in Russian).
42. Savchenko A.A., Manchuk V.T. Metabolic mechanism of development of the immune deficiency of adaptation in conditions of the far North. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2003; 2 (108): 98—101 (in Russian).
43. Dorshakova N.V., Karapetyan T.A. Features of pathology residents of the North. *Ekologiya cheloveka*. 2004; 6: 48—52 (in Russian).
44. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. *Pathology of the person in the North*. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
45. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern understanding of the mechanisms of formation of the Northern stress from the man in the high latitudes. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 1: 3—11 (in Russian).
46. Kaznacheyev V.P. Modern problems of synthetic ecology «syndrome polar tension». *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 1997; 1: 6—10 (in Russian).
47. Khasnulin V.I., Nadtochiy L.A., Khasnulin P.V. Pathology of digestive organs and environmentally induced North stress. In: *Clinico-epidemiological and ethnoecological problems of digestive diseases: Proceedings of the VI East Siberian gastroenterological conference*. Krasnoyarsk; 2006: 39—40 (in Russian).
48. Tsel' V.F., Sidorenkov O.K. Impact of vocational cooling and humidity on the function of the stomach. In: *Adapting people: Abstracts. Dokl. VI symposium*. Yakutsk; 1974: 111—3 (in Russian).
49. Tsukanov V.V. *Clinical and biochemical characteristics of the biliary diseases among the population of the Asian North*: Diss. Tomsk; 1996 (in Russian).
50. Khasnulin V.I. *Introduction to the polar medicine*. Novosibirsk: Sibirskoe otdelenie RAMN; 1998 (in Russian).
51. Tsukanov V.V., Shtygashva O.V., Barkalov S.V. *Epidemiology of stomach ulcer*. Krasnoyarsk; 2004 (in Russian).
52. Panin L.E., Sokolov V.P. *Psychosomatic relations with chronic emotional stress*. Novosibirsk: Nauka; 1981 (in Russian).
53. Panin L.E. Homeostasis and problems of polar medicine (methodological aspects of adaptation). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2010; 30 (3): 6—11 (in Russian).
54. Karapetyan T.A., Dorshakova N.V., Shirinkin S.V. Characteristics of elemental status of patients with community-acquired pneumonia in Karelia. *Pul'monologiya*. 2009; 1: 33—8 (in Russian).
55. Borisenkov M.F. Hronotip of person in the North. *Fiziologiya cheloveka*. 2010; 36 (3): 117—22 (in Russian).
56. Burdin V.N., Motov I.V., Grebennikova V.V. Desinkhronoz in patients essentialna hypertension. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2009; 3: 45—7 (in Russian).
57. Kolesnikov D.B., Voznesenskaya L.A., Rapoport S.I. Role of melatonin in the development of psikhosomaticheskikh diseases. *Klin. med.* 2010; 1: 5—9 (in Russian).
58. Merdenova L.A., Sozaeva Z.Yu., Khetagurova L.G. Melatonin — intercellular нейроэндокринный regulator life of the organism. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2008; 8 (14): 34—40 (in Russian).
59. Voznesenskaya L.A. *Production of melatonin in patients with duodenal ulcer*: Diss. Moscow; 1998 (in Russian).
60. Rapoport S.I. Biological rhythms, melatonin and its biological role in the clinic of internal diseases. In: Rapoport S.I., Frolov V.A., Khetagurova L.G. *Chronobiology and chronomedicin: Manual*. Moscow: OOO «Med. inform. agent.»; 2012 (in Russian).
61. Ivashkin V.T., Lapina T.L. et al. *Rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system: a Guide for practitioners*. Moscow: Littera; 2003 (in Russian).
62. Standards for the diagnosis and treatment of acid and associated with Helicobacter pylori infection diseases (4th Moscow agreement). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 5: 113—8 (in Russian).
63. Bakumov P.A. *Actual problems of treatment of a stomach ulcer*. Available at: www.volgadmin.ru/vorma/archiv/2/1.htm (in Russian).
64. Chuchalin A.G., Vyalkov A.I., Belousova Yu.B., Yasnitsov V.V., eds. *Federal guidelines for the use of medicines*. Moscow; 2004; part V (in Russian).

Поступила 10.12.13