

УДК 616.33-002.44:615.835.3

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОЛЬШОЙ АУТОГЕМОТЕРАПИИ С ОЗОНОМ

© 2006 С.В. Шахов¹, В.Г. Подковкин², С.Г. Кочетков³

Нами обследовано 160 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. 100 больных наряду с трехкомпонентной эрадикационной терапией получали большую аутогемотерапию (БАТ) с озоном 5 сеансов через день. 60 больных получали только эрадикационную терапию. В группе больных, получавших БАТ с озоном, к 28 дню лечения в стационаре язвы зарубцевались у 90,4% больных, а в группе сравнения у 79,5% больных. Анализируя показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) до лечения, у всех больных мы обнаружили повышение малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на фоне снижения показателей антиоксидантной системы (АОС) каталазы и супероксиддисмутазы. После лечения в основной группе показатели АОС оказались достоверно выше, чем в группе сравнения. Морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка также показало более выраженное снижение активности воспалительного процесса в группе с БАТ (уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов) и большую стимуляцию местных иммунных процессов (увеличение количества плазматических клеток) по сравнению с группой контроля.

Актуальность проблемы

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки до настоящего времени остается весьма актуальной проблемой клинической медицины. Это связано с большой частотой данной патологии и преимущественным поражением людей трудоспособного возраста. Распространенность этого заболевания в Российской Федерации в 2003 году составила 1268,9 случаев на 100 тысяч населения. Наибольший показатель зарегистрирован в Приволжском феде-

¹ Шахов Сергей Викторович, ММУ МСЧ №4, г. Самара.

² Подковкин Владимир Георгиевич, кафедра биологической химии Самарского государственного университета. 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

³ Кочетков Сергей Георгиевич, кафедра внутренних болезней Самарского государственного медицинского университета. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

ральном округе (куда относится Самара) — 1423,4 на 100 тысяч населения и в Центральном федеральном округе 1364,9 на 100 тысяч населения [1]. Надо отметить, что за последние 5 лет уровень заболеваемости язвенной болезнью существенно не изменился. Согласно отчетам МЗ РФ, в России на диспансерном учете находится около 3 миллионов таких больных. Смертность от болезней органов пищеварения, включая язвенную болезнь, в РФ в 2003 году составила 183,4 на 100 тысяч населения. В настоящее время наиболее широко признана инфекционная теория язвенной болезни. Ульцерогенные штаммы пилорического хеликобактера выявлены у 97,7% больных с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и у 60,6% больных с локализацией язв в желудке [2-4]. Современная лекарственная терапия язвенной болезни в основном направлена на эрадикацию пилорического хеликобактера и регламентирована стандартами лечения, которые утверждены приказом МЗ РФ №125 от 17.04.98 г. К сожалению, подобный подход, признающий только этиотропную терапию, не учитывает состояния реактивности организма больного, активность репаративных процессов в области язвенного дефекта, местных механизмов иммунной защиты слизистой оболочки желудка. Несмотря на успехи в области терапии данного заболевания за счет широкого внедрения антисекреторной и антихеликобактерной терапии, данная проблема окончательно не решена. Частота гастроудоденальных кровотечений, перфораций и хирургическая активность по поводу осложнений язвенной болезни остается высокой. Многие авторы, анализируя патогенез язвенной болезни в своих исследованиях, придают большое значение активации перекисного окисления липидов и угнетению антиоксидантной системы [5]. С целью активации антиоксидантной системы при различных заболеваниях широко применяются различные формы озонотерапии, среди которых наиболее эффективной считается большая аутогемотерапия с озоном [6].

Цель исследования — улучшить эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки путем обоснованного применения большой аутогемотерапии с озоном.

Объекты и методы исследования

Обследовано 160 больных неосложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Больные разделены на 4 группы в соответствии с локализацией язв и способом лечения: 100 человек (45 — язвенная болезнь желудка и 55 — двенадцатиперстной кишки) получали комплексную эрадикационную терапию, дополненную 3-5 сеансами БАТ с озоном, в концентрации 3-5 мг/л. 60 больным (22 — поражение желудка, 38 — ДПК) проводилась только эрадикационная терапия (омепромазол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней). Контрольная группа сформирована из 20 практически здоровых, по результатам диспансеризации, сотрудников МСЧ № 4, давших на это устное согласие. С целью озонирования крови применялась установка озонотерапевтическая УОТА-60-01 ООО МЕДОЗОН, регистрационное удостоверение №292/0699/96-5-27. В специальный контейнер с антикоагулянтом осуществлялся забор 150 мл венозной крови, после чего в него вводили озо-

нокислородную газовую смесь (300 мл с концентрацией озона в газе 3–5 мкг/мл (мг/л). Количество растворенного в крови озона рассчитывалось как произведение объема используемого газа на концентрацию озона в нем (300 мл · 3–5 мг/л).

При исследовании были использованы общеклинические, эндоскопические, морфологические, морфометрические и биохимические методы исследования. Производился осмотр терапевтом и гастроэнтерологом, сбор жалоб, особенностей анамнеза, выявлялись сопутствующие заболевания. Из дополнительных методов производилась рентгенография (при необходимости — с контрастом), электрокардиография, стандартные общеклинические и биохимические анализы. У всех больных в динамике проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) в первый день, а затем в промежутках 2–7 день, 8–14 дни, 15–21 дни, 22–28 дни, 29–35 дни. Оценивались локализация язвы, размер, площадь, глубина, наличие эрозии, гиперемии, отека и геморрагии. Подсчитывалась скорость рубцевания язв (мм/сут), процент общего количества зарубцевавшихся язв на 28 суток. В процессе проведения эндоскопического исследования был забран биопсийный материал. Биопсии, полученные из антрального отдела желудка, фиксировали в 12% формалине, забуференном по Лилли и заливали в парафин по стандартной методике. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ВанГизон, азур-эозином. При микроскопии срезы считались информативными, если в них можно было обнаружить мышечную пластинку и не менее 5 валиков и ямок. Гистологические препараты изучали и фотографировали при помощи морфологической аналитической системы, включающей процессор Pentium 4, микроскоп CX21FS1 Olympus и цифровую фотокамеру той же фирмы (Camedia C-400 ZOOM) при увеличении 100, 200 и 400. Мазки-отпечатки на стекле фиксировались по Май-Грюнвальду 10 минут и окрашивались краской Романовского-Гимза 15–20 минут. С целью дополнительного метода идентификации возбудителя использовался уразный тест (МБМТ). Этот метод основан на способности НР с помощью уреазы расщеплять мочевины до аммиака и изменять pH среды в щелочную сторону [7]. Для объективизации морфологической картины работа была дополнена проведением морфометрии гистологических срезов. Количественные показатели содержания нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов считали в 10 полях зрения при увеличении 400 (10·40) каждого препарата. Количественное содержание межэпителиальных лимфоцитов учитывали на 1000 клеток покровного эпителия. Математическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере IBM в среде Windows, Excel с использованием принципов доказательной медицины (Углов Б.А., Углова М.В., 1998; Шпигель А.С., Котельников Г.П., 2000).

Результаты исследования и их обсуждение

Сроки заживления язвенного дефекта мы определяли с помощью ФГДС с аппаратом Olimpus XQ-40. Исследование проводилось при поступлении в стационар и затем, как правило, еженедельно до полной эпителизации язвенного дефекта и выписки больного. В нашем исследовании площадь язвенного дефекта в группе больных с язвенной болезнью ДПК при лечении по

стандартным эрадикационным схемам составила $0,4 \pm 0,04$ см², а скорость эпителизации — $2,1 \pm 0,25$ мм² в сутки; в группе больных с язвенной болезнью ДПК, в комплексное лечение которых была введена БАТ с озоном, — площадь язвенного дефекта составила $0,45 \pm 0,03$ см², а скорость эпителизации дефекта составила $2,9 \pm 0,13$ мм² в сутки. В группе больных с локализацией язвы в желудке и леченных стандартно площадь язвенного дефекта составила $2,3 \pm 0,38$ см², скорость эпителизации язвенного дефекта $2,73 \pm 0,26$ мм² / сутки. В группе больных язвенной болезнью с медиогастральными язвами, получивших как компонент лечения БАТ с озоном, площадь язв составила $2,4 \pm 0,4$ см², а скорость рубцевания — $4,27 \pm 0,35$ мм²/сутки. Также нами отмечено, что скорость эпителизации при применении БАТ с озоном вырастала больше при локализации язв в теле желудка, нежели в луковице ДПК. При язвах желудка скорость увеличивалась на 56,4%, в то время как при язвах ДПК после курса БАТ с озоном лишь на 38%. Эту особенность мы можем объяснить возможным в некоторых случаях симптоматическим происхождением язв желудка на фоне заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Нами проведен анализ сроков эпителизации язвенного дефекта к 28 дню. Выявлено, что в группе пациентов с язвенной болезнью желудка, леченных по стандартной эрадикационной схеме, эпителизация произошла у 14 из 22 больных (57,2%). В группе больных с той же локализацией язвы, в лечение которых была включена БАТ с озоном, эпителизация к 28 дню произошла у 39 из 45 человек (86,6%). В группах с язвенной болезнью ДПК динамика была сходной. В случае применения стандартной эрадикационной терапии к 28 дню язва заэпителизовалась у 29 из 38 больных (76%). В группе с применением БАТ с озоном полная эпителизация произошла у 50 из 55 больных, что составило 91%.

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой желудка стандартная эрадикационная терапия приводила к значительному ослаблению морфологических нарушений слизистой оболочки дна желудка, в антральном же отделе этого не происходило. В этой зоне мы наблюдали эпителизацию участков микронекрозов (постоянно), некоторое уменьшение явлений отека, однако микроциркуляторные сдвиги оставались без изменений. Сохранялись расширение и деформация желудочных валиков, участки выраженной пролиферации ямочного эпителия; большинство желудочных ямок оставались значительно расширенными и штопорообразно извитыми. Среди покровного эпителия преобладали высокопризматические клетки с крупными овальными ядрами. Клеточная инфильтрация собственной пластинки у 52,3% была слабо выраженной, у 35,3% — умеренно выраженной и у 12,4% — значительно выраженной с распространением на мышечную пластинку. Дистрофические изменения железистого эпителия в пилороантральной зоне отмечались в 86,3% случаев, что недостоверно отличалось от показателей, полученных у больных до начала лечения.

Включение большой аутогемотерапии с озоном в комплексную терапию язвенной болезни приводило к существенному улучшению морфофункционального состояния слизистой оболочки пилороантральной зоны желудка при расположении язвенного дефекта как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Рельеф слизистой оболочки приближался к нормальному: покровноклеточный эпителий призматический, цитоплазматическая мембрана четко контурирует, овальные ядра расположены в базальной части клеток, цито-

плазма гомогенная. Большинство желудочных желез на поперечном срезе сохраняли правильную округлую форму, базальная мембрана четко контурировалась, кубические или цилиндрические железистые клетки имели гомогенную цитоплазму и базально расположенные округлые ядра одинаковой структуры. Наблюдалась тенденция к нормализации микроциркуляторных расстройств, уменьшалась явления отека. Главное положительное действие большой аутогемотерапии с озоном — улучшение состояния собственной пластинки слизистой (включая ее мышечную пластинку). В ходе лечения с применением озонотерапии не возникали повторные язвенные дефекты, хотя при стандартной эрадикационной терапии мы наблюдали это в единичных случаях. В группах больных с применением озонотерапии достоверно улучшалось состояние микроциркуляторного русла, в том числе стенок микрососудов: кровоизлияния в собственной пластинке отсутствовали, явления отека были минимальными, расширение сосудов незначительное, клеточная инфильтрация менее выраженная, чем в группе со стандартной эрадикационной терапией (и по густоте инфильтрата, и по распространенности его в направлении собственной пластинки); отмечалась очаговая инфильтрация.

Включение в комплекс лечения большой аутогемотерапии с озоном у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и медиогастральными язвами приводило к более выраженному снижению всех показателей воспалительной реакции в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка, чем при стандартной эрадикационной терапии. Это доказывает более выраженное противовоспалительное действие комплексной терапии с включением большой аутогемотерапии с озоном в сопоставимых клинических группах.

При назначении большой аутогемотерапии с озоном биохимические исследования выявили активацию ферментов антиоксидантной защиты, чего не наблюдается при обычной тройной эрадикационной терапии. Исследование активности ферментов проводилось до лечения и на 10-14 сутки (по окончании 5 сеансов большой аутогемотерапии с озоном в соответствующих клинических группах. После лечения активность супероксиддисмутазы возрасла в группе с большой аутогемотерапией с $1,61 \pm 0,15$ до $2,03 \pm 0,39$ ммоль·ч/л (по сравнению с группой, где применялась стандартная эрадикационная терапия от $1,45 \pm 0,4$ до $1,65 \pm 0,38$ ммоль·ч/л). Аналогичную динамику имел и рост активности каталазы: от $68,8 \pm 7,18$ до $116,2 \pm 6,45$ моль·ч/л в группе с озонотерапией и от $59,3 \pm 13,5$ до $78,2 \pm 18,2$ моль·ч/л в группе со стандартной терапией. Показатели содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов имели четкую статистически достоверную тенденцию к снижению, более выраженную при включении в схему лечения большой аутогемотерапии с озоном. Концентрация малонового диальдегида снижалась с $4,53 \pm 0,22$ до $1,37 \pm 0,15$ ед. опт. пл/мл. Подобный показатель в группе с эрадикационной терапией также снижался (от $4,84 \pm 0,4$ до $3,03 \pm 0,38$ ед. опт. пл/мл), после лечения, однако концентрация малонового диальдегида после лечения в группе с применением БАТ с озоном была достоверно ниже. Показатели концентрации диеновых конъюгатов в группе с озонотерапией снизились до $2,56 \pm 0,11$ ед. опт. пл/мл; в группе со стандартной терапией — до $1,84 \pm 0,33$ ед. опт. пл/мл соответственно.

Таблица 1

**Показатели системы перекисного окисления липидов
и антиоксидантной системы в подгруппах
на фоне различных видов терапии**

Показатели		МДА, ед. опт. пл/мл	ДК, ед. опт. пл/мл	СОД, моль·ч/л	Каталаза, моль·ч/л
Контроль (n=20)		1,04±0,01	2,84±0,06	1,68±0,01	138,4±2,9
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки стандартная терапия+БАТ (n=30)	До лечения	4,38±0,18	4,27±0,44	1,55±0,09	62,4±5,29
	После лечения	1,15±0,05*	2,68±0,27*	1,96±0,06	103,5±5,4*
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки стандартная терапия (n=30)	До лечения	5,53±0,8	6,77±0,96	1,73±0,08	57,7±6,2
	После лечения	3,15±0,9*	4,72±0,95	2,06±0,07	77,3±7,59*
Язвенная болезнь желудка, стандарт- ная терапия+БАТ (n=30)	До лечения	4,68±0,2	6,66±0,63	1,49±0,04	75,2±8,4
	После лечения	1,59±0,06*	3,2±0,57*	1,99±0,06*	128,8±6,9*
Язвенная болезнь желудка, стандарт- ная терапия (n=20)	До лечения	4,15±0,61	7,26±0,95	1,32±0,02	60,8±6,76
	После лечения	2,9±0,2*	5,01±0,5	1,34±0,03	79,1±8,95

Примечание: * – различие статистически значимо при заданном уровне $p=0,05$.

Однако после комплексного лечения с применением БАТ с озоном наблюдалось более выраженное снижение показателей перекисного окисления липидов, чем при стандартной эрадикационной терапии, как при язвах луковицы двенадцатиперстной кишки, так и при язвах желудка. При комплексном лечении язвенной болезни ДПК концентрация малонового диальдегида снижалась с 4,38 ед.опт.пл/мл до 1,15 ед.опт.пл/мл, что составило 73,7%; в то время как при стандартной терапии произошло снижение концентрации МДА с 5,53 ед.опт.пл/мл до 3,15 ед.опт.пл/мл, т.е. на 43%. При язвенной болезни желудка на фоне комплексного лечения концентрация малонового диальдегида снизилась с 4,68 ед.опт.пл/мл до 1,59 ед.опт.пл/мл, т.е. на 66%; а при стандартной терапии – с 4,15 ед.опт.пл/мл до 2,9 ед.опт.пл/мл, что составляет 30%. При проведении стандартной эрадикационной терапии концентрация МДА снизилась с 7,26 ед.опт.пл/мл до 5,01 ед.опт.пл/мл, т.е. лишь на 30,9%. При стандартной терапии изменения данного показателя не были статистически достоверными (1,5%). При лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки диеновые конъюгаты на фоне комплексной терапии, включавшей большую аутогемотерапию с озоном, снизились с 4,27 ед.опт.пл/мл до 2,68 ед.опт.пл/мл, т.е. на 37,2%; в то время как при стандартной эрадикационной терапии с 6,77 ед.опт.пл/мл до 4,72 ед.опт.пл/мл, т.е. на 29,5%. В группе больных язвенной болезнью желудка, леченных комплексно, снижение концентрации диеновых конъюгатов произошло с 6,66 ед.опт.пл/мл до 3,2 ед.опт.пл/мл, т.е. на 51, 9%.

Анализ АОС выявил более существенный рост активности ферментов антиоксидантной защиты при комплексном лечении, включающем БАТ с озоном, чем при использовании стандартной эрадикационной терапии, как при

язвах желудка, так и при язвах двенадцатиперстной кишки. Так, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, леченной в комплексе с применением большой аутогемотерапии с озоном, активность супероксидсмутазы повышалась с 1,55 моль·ч/л до 1,96 моль·ч/л, т.е. на 26%; в то время как при стандартной терапии этот показатель повысился с 1,73 моль·ч/л до 2,06 моль·ч/л, т.е. на 20%. При язвенной болезни желудка активность СОД на фоне комплексной терапии выросла с 1,49 моль·ч/л до 1,99 моль·ч/л, что составило 33,5%. При исследовании активности каталазы в динамике нами выявлено следующее: при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, леченной комплексно с применением БАТ с озоном, активность фермента повысилась с 62,4 моль·ч/л до 103,5 моль·ч/л, что составило 65,8%. При стандартной терапии активность этого фермента повысилась с 57,7 моль·ч/л до 77,3 моль·ч/л, т.е. на 33,9%. При язвенной болезни желудка это различие оказалось более достоверным: на фоне комплексного лечения показатель вырос с 75,2 моль·ч/л до 128,8 моль·ч/л, т.е. на 71,3%; а при стандартной эрадикационной терапии с 60,8 моль·ч/л до 79,1 моль·ч/л, т.е. на 30% (табл. 2).

Таблица 2

**Положительные сдвиги показателей ПОЛ-АОС
в процентном соотношении в результате лечения**

Показатели	МДА	ДК	СОД	Каталаза
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки стандартная терапия+БАТ (n=30)	73,7	37,2	26	65,8
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки стандартная терапия (n=30)	43	29,5	19,9	33,9
Язвенная болезнь желудка, стандартная терапия+БАТ (n=30)	66	51,9	33,5	71,3
Язвенная болезнь желудка, стандартная терапия (n=20)	30	30,9	1,5	30

Анализируя данные литературы и сопоставляя их с полученными нами результатами, выявлено, что озон воздействует на многие звенья патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и проявляется через стимуляцию иммунной системы, микроциркуляции и антиоксидантной защиты, что в комплексе с антихеликобактерным действием препаратов эрадикационной терапии приводит к уменьшению активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, характерного для обострения язвенной болезни любой локализации, и ускорению эпителизации язвенного дефекта, а также к снижению количества случаев рецидивирования заболевания.

Таким образом, в клинических наблюдениях нами обоснована высокая эффективность комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с включением большой аутогемотерапии с озоном.

Литература

- [1] Старучанский, Л.С. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового Российского фармакоэпидемиологического исследования / Л.С. Старучанский, В.Т. Иванкин, Т.Л. Лашина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — №6. — С. 16-21.
- [2] Ивашкин, В.Т. *Helicobacter pylori* — биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 2. — С. 21-23.
- [3] Маев, И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Consilium medicum. — 2004. — Т.4. — С. 6-11.
- [4] Honw, I.A. The management of peptic ulcer disease / I.A. Honw, J.N. Marks // Curr. Opin Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19. — № 2. — P. 533-539.
- [5] Контрощикова, К.Н. Закономерность формирования адаптационно-приспособительных механизмов гомеостаза при системном воздействии низкими дозами озона / К.Н. Контрощикова, С.П. Перетягин // Озон в биологии и медицине: материалы VI всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. Приложение к нижегородскому медицинскому журналу. — Н. Новгород, 2005. — С. 17-18.
- [6] Масленников О.В. Озонотерапия. Внутренние болезни: Методические рекомендации / О.В. Масленников, К.Н. Контрощикова. — Нижний Новгород, 1999. — 55 с.
- [7] Старостин, Б.Д. Экспресс-метод диагностики инфицированности *Compylobacter pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки / Б.Д. Старостин, А.В. Петрудик // Клиническая медицина. — 1989. — №8. — С. 51.
- [8] Лифшиц, В.М. Биохимические анализы в клинике: справочник / В.М. Лифшиц, В.К. Сидельникова. — М, 1998. — 302 с.
- [9] Кост, Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Е.А. Кост. — М.: Медицина, 1975. — 384 с.
- [10] Углов, Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. — Самара, 1998. — 78 с.
- [11] Шпигель, А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / А.С. Шпигель, Г.П. Котельников. — Самара, 2000. — С. 6-18, 25-41, 66-69.

Поступила в редакцию 20.09.2006;
в окончательном варианте — 27.09.2006.

**VENTRICAL AND DODECADACTYLON PEPTIC ULCER
TREATMENT WITH THE HELP OF VAST OZONE
AUTOHEMOTHERAPY**

© 2006 S.V. Shakhov⁴, V.G. Podkovkin⁵, S.G. Kochetkov⁶

In the paper the effect of vast ozone autohemotherapy (VOH) on ventricle and dodecadactylon peptic ulcer regeneration is studied. VOH positive effect is supported by clinical, biochemical tests and microscope slide.

Paper received 20.09.2006.

Paper accepted 27.09.2006.

⁴ Shakhov Sergey Vicktorovich, Samara Medical Unit №4, Samara, 443011, Russia.

⁵ Podkovkin Vladimir Georgievich, Dept. of Biochemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁶ Kochetkov Sergey Georgievich, Dept. of Internal Diseases, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.