

УДК 616-053.31-08-039.5  
© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 16.01.2019  
Решение о публикации принято / Accepted: 22.02.2019

# НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В НЕОНАТОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

## NEW CLINICALLY RELEVANT BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL MARKERS IN NEONATOLOGY

Л.И. Захарова  
Д.В. Печкуров  
Г.Ю. Порецкова  
Н.С. Кольцова

Lyudmila I. Zakharova  
Dmitrii V. Pechkurov  
Galina Yu. Poretskova  
Nadezhda S. Koltsova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University (Samara, Russia)

**Цель** – установить маркеры функционального созревания печени, динамику циклических нуклеотидов в плазме крови, показатели мозговой гемодинамики у недоношенных детей в течение раннего и позднего неонатального периода.

**Материал и методы.** Обследовано 330 недоношенных детей 26–37 нед. гестации в раннем и позднем неонатальном периоде. Выделены 3 группы по профилю ведущей патологии – РДС (1 группа, 80 детей), желтушный и отечный синдромы (2 группа, 80 детей), ВЖК 1 ст. (3 группа, 46 детей). Подобраны 3 группы сравнения из 124 условно здоровых недоношенных детей.

**Результаты.** Обсуждается клиническая значимость впервые установленных количественных показателей АФП, системы сывороточного альбумина, циклических нуклеотидов, плазменного фибронектина у условно здоровых детей разных сроков гестации. Научно обосновано патогенетическое участие отклонений этих показателей в развитии РДС (снижение цАМФ, повышение цГМФ, снижение цАМФ/цГМФ), желтушного и отечного синдромов (повышение АФП, снижение ЭКА и ОКА), ВЖК 1 степени (снижение плазменного фибронектина и замедление оттока крови по вене Галена по данным НСДГ в первые сутки жизни).

**Ключевые слова:** недоношенные дети, респираторный дистресс-синдром, желтушный синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени, альфа-фетопротеин, система сывороточного альбумина, циклические нуклеотиды, фибронектин, нейросонодоплерография.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Objectives** – to identify the markers of liver functional maturation, the dynamics of the cyclic nucleotide in blood plasma, the indicators of cerebral hemodynamics in premature infants during the early and late neonatal periods.

**Material and methods.** The study included 330 premature infants of 26th – 37th weeks of gestation, examined in early and late neonatal periods. There were 3 groups profiled according to the type of leading pathology – respiratory distress syndrome (RDS) (group I, included 80 children), newborn jaundice and edema syndrome (group II, included 80 children), intraventricular hemorrhage Grade I (IVH Grade I) (group III, consisted of 46 children). The groups in the study were matched by 3 comparison groups of 124 healthy preterm infants.

**Results.** The clinical significance of the first assayed quantitative indicators of AFP, serum albumin system, cyclic nucleotides, plasma fibronectin in conditionally healthy children of different gestation periods is discussed. The scientific credence was given to pathogenetic role of deviations of these indicators in the development of RDS (the decrease in cAMP, the increase in cGMP, the decrease in ratio cAMP/cGMP); in jaundice and edema syndromes (the increased AFP, the reduction in effective serum albumin concentration (EAC) and overall serum albumin concentration (OAC)), IVH grade I (the reduction of plasma fibronectin, and the blood flow speed in vein of Galen according to neurosonography with with Doppler measurements (NSDG) in the first days of life).

**Keywords:** preterm infant, respiratory distress syndrome, jaundice syndrome, intraventricular hemorrhage grade I, alpha-fetoprotein, serum albumin system, cyclic nucleotides, fibronectin, neurosonography with Doppler measurements.

**Conflict of Interest:** nothing to disclose.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Вопросы возрастной физиологии в раннем онтогенезе, изучение которых стало возможным и необходимым благодаря развитию неонатологии и пренатологии, являются определяющими в понимании структуры и патогенеза заболеваний новорожденных, оценке диагностических тестов, эффективности лечения, влияния лекарственных средств [1]. Первоначальный подход к изучению плода (антенатальный онтогенез) по показателям материнского организма давал лишь косвенные сведения о плоде [2].

Очень тонкие взаимоотношения между матерью и плодом изучаются в системе материнской и плодовой части плаценты, в артериальной и венозной фракциях умбиликальной крови плода, получаемой при кордоцентезе. Однако этот метод инвазивный, трудоемкий и небезопасный [1, 2].

Наиболее плодотворным зарекомендовал себя в последние годы методологический подход к изучению плода на «модели» преждевременно родившихся детей с экстраполированием полученных данных на период внутриутробного развития [3].

Накопление данных об особенностях различных видов обмена веществ у новорожденных и недоношенных детей, их роли в реакциях постнатальной адаптации, а также о пределах адаптационной амплитуды этих показателей и их пограничных, экстремальных уровнях является не только актуальным, но и системообразующим направлением [1, 3].

У глубоко недоношенных детей возможности выживания лимитируются незрелостью легких (респираторный дистресс-синдром – РДС), печени (желтушный и отечный синдром), персистенцией структур герминативного матрикса в перивентрикулярных областях [4]. В качестве индикаторов созревания этих органов могут быть использованы система сывороточного альбумина, циклических нуклеотидов крови, показатели мозговой гемодинамики и уровень плазменного фибронектина.

## ■ ЦЕЛЬ

Установить маркеры функционального созревания печени, динамику циклических нуклеотидов в плазме крови, показатели мозговой гемодинамики у недоношенных детей в течение раннего и позднего неонатального периода.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в условиях неонатологических отделений педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина в течение 2004–2018 гг. находилось 330 недоношенных детей от 26 до 34 недель гестации. У 80 детей (1 группа) клинически диагностировался респираторный дистресс-синдром, у 80 детей желтушный и отечный синдромы (2 группа), у 46 детей (3 группа) были внутрижелудочковые кровоизлияния. Для каждой из этих групп детей подбирались группы сравнения из условно здоровых недоношенных детей соответствующих сроков гестации в количестве 44, 40, 40 человек соответственно.

Все дети получали комплексное обследование и лечение по протоколам Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Из специальных методик исследования применялись: количественное определение сывороточного  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) в совокупности с системой альбумина (общая концентрация альбумина [ОКА]), эффективная концентрация альбумина [ЭКА]; циклические нуклеотиды – цАМФ, цГМФ и их соотношение; концентрация плазменного фибронектина (ПФ) методом твердофазного иммуноферментного анализа и антиагрегационная активность тромбоцитов (ААТ) с АДФ и коллагеном; проводилась нейросонодоплерография (НСДГ мозговых сосудов) на портативном ультразвуковом сканере LOGIQ e (Корея, 2010 г.) на первые и третьи сутки жизни.

Статистическая обработка полученных данных проведена с позиции доказательной медицины с помощью прикладного пакета программ Biostatistics, STATISTICA10 RUS (Лицензия №СТА999К347156W). Анализ количественных признаков начинали с проверки их формы распределения и оценки ее соответствия нормальному закону по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При анализе качественных признаков применяли анализ таблиц сопряженности. Для предсказания риска развития и патогенеза ВЖК применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено диагностическое значение сывороточного  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) в совокупности с системой альбумина (общая концентрация альбумина [ОКА], эффективная концентрация альбумина [ЭКА]) в оценке зрелости функционального состояния печени у недоношенных детей 30–37 нед. гестации в раннем и позднем неонатальном периоде [5]. В референсной группе условно здоровых недоношенных детей тех же сроков гестации эти показатели установлены впервые и могут считаться возрастными нормативами. При клинической интерпретации этих показателей выявлено, что становление белково-синтетической функции печени по содержанию АФП, ОКА и ЭКА в сыворотке крови протекает у недоношенных детей в зависимости от срока гестации. У условно здоровых детей установлен прогрессивный вариант этого процесса. В это понятие мы вложили временное сохранение уровня АФП как отражение незрелой белково-синтетической функции печени, и оно зависело от срока гестации. Так, уровень АФП составил у детей 30–34 нед. гестации в возрасте 7–8 суток  $427,64 \pm 51,6$  МЕ/мл; у детей 35–37 нед. гестации –  $343,1 \pm 37,7$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ). К 21 дню жизни происходило снижение этого показателя в первой подгруппе до  $389,45 \pm 47,3$  МЕ/мл ( $p < 0,01$ ), во второй подгруппе – до  $273,48 \pm 36,5$  МЕ/мл ( $p < 0,01$ ). Выявлено также постепенное нарастание общего сывороточного альбумина с высокими функциональными возможностями – ОКА до  $37,6 \pm 1,3$  г/л и ЭКА до  $29,7 \pm 1,2$  г/л. Эти данные можно интерпретировать как благоприятный вариант созревания печени, с замещением синтеза

эмбриобелка АФП функционально активным альбумином, что позволяет защитить недоношенного ребенка от токсического влияния эндогенных метаболитов.

В то же время у менее зрелых детей 30–34 нед. гестации увеличение уровня альбумина к 3-недельному возрасту происходило при низкой способности связывать эндогенные метаболиты (ЭКА  $25,6 \pm 1,3$  г/л, при  $p < 0,05$ ), в сочетании с медленным угасанием синтеза эмбриоспецифического белка [5].

У детей 30–34 нед. гестации с отеками и выраженной гипербилирубинемией конъюгационного генеза (с повышением уровня непрямого билирубина до 130–150 мкмоль/л на 4–5 сутки и сохранением клиники до 14–21 дня жизни) наблюдали регрессивный вариант созревания белково-синтетической функции печени. При этом отмечалось продолжение постнатального синтеза АФП и сывороточного альбумина с невысокими значениями ОКА и ЭКА. Это свидетельствовало о более позднем переключении печени на полноценный постнатальный синтез альбумина. Наиболее неблагоприятные значения сывороточного альбумина отмечены у детей самых низких сроков гестации.

Полученные данные используются в работе неонатологических отделений, позволяя точнее оценить функциональное состояние печени как целевого органа, реагирующего на все патологические процессы и лекарственные воздействия. Особенно это важно при назначении недоношенным детям гепатотоксичных препаратов и растворов экзогенного альбумина из-за опасности торможения синтеза собственного альбумина по принципу «ультракороткой обратной регуляторной связи». Кроме того, это может быть тест-система для изучения препаратов-индукторов созревания ферментов печени [1, 5]. Так, нами предложены схемы лечебной методики индукции созревания ферментов печени с включением фенобарбитала (3–5 мг/кг в течение 7 дней). Это сокращало продолжительность желтушного синдрома и существенно повышало уровень ОКА и ЭКА.

Работа может быть продолжена в отношении детей с более низкими сроками гестации (менее 28 недель). Для этого достаточна микрометодика РИА «АльфаФП» и методика флюоресцентных зондов на анализаторе АКЛ-01 (для общей и эффективной концентрации альбумина).

Изучая уровень плазменных циклических нуклеотидов (ЦН) (цАМФ, цГМФ), которые являются внутриклеточными посредниками в осуществлении многообразных физиологических функций, мы выявили ряд особенностей у недоношенных детей в раннем онтогенезе и при манифестации РДС [6].

Впервые определены количественные показатели в плазме крови цАМФ и цГМФ у условно здоровых детей 28–36 нед. гестации на 3–5 день жизни. Они зависели от срока гестации и у детей 28–32 нед. гестации составили  $28,96 \pm 1,45$  нмоль/л и  $3,12 \pm 1,41$  нмоль/л (соотношение цАМФ/цГМФ=8,7). У более зрелых детей 33–36 нед. гестации показатель цАМФ был достоверно выше ( $37,31 \pm 2,11$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), а цГМФ – ниже:  $2,79 \pm 0,41$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ; соотношение цАМФ/цГМФ равнялось 13,4, что в 1,5 раза выше, чем у детей более

ранних сроков гестации. Клиническое значение этих данных – в онтогенетических особенностях эффектов ЦН. Тот профиль, который выявлен в референсной группе глубоко недоношенных детей (28–33 нед. гестации), может моделировать склонность к снижению синтезу сурфактанта (этот процесс опосредуется цАМФ-эффектом) и повышенной склонностью к бронхоспазму (опосредуется цГМФ и снижением соотношения цАМФ/цГМФ).

Определение ЦН в плазме крови у недоношенных с РДС позволило получить новые научные данные. Наиболее низкие значения цАМФ были у детей 28–32 нед. гестации на 3–5 день жизни в период максимальных клинических проявлений РДС:  $25,99 \pm 3,98$  нмоль/л ( $p < 0,05$  в сопоставлении с группой сравнения). В этой же группе были самые высокие значения цГМФ:  $4,15 \pm 0,52$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Значение индекса цАМФ/цГМФ было самым низким – 6,2 по сравнению с 8,7 в группе сопоставления.

Эти данные помогают понять перmissive роль глюкокортикоидов в метаболических эффектах циклических систем в антенатальной профилактике РДС у недоношенных детей. Впервые выявленное снижение цАМФ/цГМФ у глубоко недоношенных детей обосновывает применение препаратов метилксантиновой группы, реализующих свой эффект через угнетение внутриклеточной фосфодиэстеразы с последующим накоплением цАМФ (например, пентоксифиллин в режиме титрования 10 мг/кг/сутки внутривенно капельно). Определение ЦН в плазме крови может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения РДС у недоношенных детей [7].

Изучая функциональные проявления персистирующего герминативного матрикса в перивентрикулярных отделах головного мозга глубоко недоношенных детей (метод НСДГ), мы установили два варианта мозгового кровотока в первые сутки жизни. Первая гемодинамическая ситуация характеризовалась нормальной скоростью оттока по вене Галена ( $14,16 \pm 1,39$  см/сек) и не приводила к объемной гиперперфузии и развитию ВЖК. Вторая гемодинамическая ситуация отличалась замедлением кровотока по передней и среднечерепной артерии и выраженным снижением скорости оттока по вене Галена – до  $9,69 \pm 0,79$  см/сек ( $p < 0,05$ ). Это приводило к ВЖК 1 степени через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиapedеза [8].

Наряду с этим у детей данной группы выявлено снижение уровня плазменного фибронектина ( $28,26 \pm 2,58$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ) и низкие функциональные характеристики тромбоцитов (снижение агрегационной активности с коллагеном до  $31,67 \pm 4,67$  сек.,  $p = 0,045$ ). Такое сочетание приводило к нарушению содружественных эффектов полифункционального гликопротеина – фибронектина, а именно его гемостатического действия благодаря связи с рецепторами – лигандами тромбоцитов и эндотелиоцитов, а также с матриксом эндотелия.

По данным клинико-диагностических критериев, оцененных методом многомерной логистической

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	p
Фибронектин (мкг/мл)	Снижение на 5 мкг/мл	-0,079	1,49 (1,15-1,93)	0,003
Фибриноген (мг/дл)	Повышение на 5 мг/дл	0,008	1,04 (0,00-1,09)	0,059
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном (с)	Удлинение на 5 с	0,069	1,41 (1,10-1,82)	0,008
v. Галена (V кровотока см/с)	Снижение на 5 см/с	-0,224	3,07 (1,56-6,03)	0,001
ПМА (V кровотока) (см/с)	Снижение на 5 см/с	-0,079	3,07 (1,56-6,03)	0,014
Константа	–	4,726		0,016

Модель статистически значима: хи-квадрат=54,2,  $p < 0,001$ ; чувствительность модели составляет 85%, специфичность – 82%.

**Таблица 1.** Характеристика патогенетической модели развития ВЖК по данным обследования новорожденного

регрессии, нами разработана патогенетическая модель развития ВЖК 1 степени в первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей (таблица 1) [9].

Патогенетическая модель развития ВЖК 1 степени помогает конкретизировать длительность курса вазопрессорной и гемостатической терапии под контролем данных НСДГ сосудов головного мозга.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние научно обоснованных и внедренных в практику работы неонатологических отделений новых

биохимических и функциональных показателей выразилось в снижении частоты и тяжести изучаемой патологии у недоношенных и новорожденных детей.

По данным отчетов МЗ СО за 2018 год, на фоне снижения младенческой смертности до 4,5 на 1000 родившихся живыми снизился процент летальности недоношенных детей от ВЖК с 36% (2013 г.) до 5%. Изменилась структура смертности детей с экстремально низкой массой тела со снижением удельного веса РДС и ВЖК в раннем неонатальном периоде [10]. Повысился процент выживаемости детей с экстремально и очень низкой массой тела к моменту выписки из стационара без инвалидизации. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Амбулаторная неонатология: формирование здоровья ребенка первого года жизни. Практическое руководство для врачей-педиатров. М., Медпрактика, 2014. [Zakharova LI, Pechkurov DV, Kol'tsova NS. Ambulatornaya neonatologiya: formirovaniye zdorov'ya rebenka pervogo goda zhizni. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachey-pediatrov. M., Medpraktika, 2014. (In Russ.).]
- Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Байбариной Е.Н., Дегтярева Е.Н. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Izbrannyye klinicheskie rekomendatsii po neonatologii. Ed. Baybarina EN, Degtyarev EN. M., GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.).]
- Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А., Куликова Н.И. Недоношенный ребенок – мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе. *Практическая медицина*. 2016;8(100):19–22. [Zakharova LI, Kol'tsova NS, Tupikova SA, Kulikova NI. Premature newborn as a multidisciplinary problem and its solution at the present stage. *Prakticheskaya meditsina*. 2016;8(100):19–22. (In Russ.).]
- Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А. Причины танатогенеза недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде по данным перинатального центра. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(1):24. [Zakharova LI, Kol'tsova NS, Tupikova SA. Causes of thanatogenesis in early neonatal period in preterm extremely low and very low birthweight infants: perinatal center statistics. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2010;5(1):24. (In Russ.).]
- Порецкова Г.Ю., Захарова Л.И. и др. Белково-синтетическая функция печени недоношенных новорожденных. Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»; Февраль 10-12, 2004; Москва. [Poretskova GYu, Zakharova LI et al. Belkovo-sinteticheskaya funktsiya pecheni nedonoshennykh novorozhdennykh. Materialy IX Kongressa pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii"; February' 10-12, 2004; Moscow. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/materialy-ix-kongressa-pediatrov-rossii-aktualnye-problemy-pediatrii-moskva-10-12-fevralya-2004-g>
- Захарова Л.И., Ярцева И.Н. Метилксантиновые производные в лечении РДС у недоношенных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):58–59. [Zakharova LI, Yartseva IN. Methyl xanthine derivatives in treatment of RDS in premature infants. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2008;3(5):58–59. (In Russ.).]
- Ярцева И.Н., Захарова Л.И. Ранние исходы РДС у недоношенных детей при разных вариантах лечения. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):59. [Yartseva IN, Zakharova LI. RDS early outcomes in premature infants with different types of treatment. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2008;3(5):59. (In Russ.).]
- Тупикова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода. *Медицинский альманах*. 2014;2 (32):111–114. [Tupikova SA, Zakharova LI. The peculiarities of cerebral blood flow of small premature infants in the dynamics of the early neonatal period. *Meditsinskiy al'manakh*. 2014;2 (32):111–114. (In Russ.).]
- Тупикова С.А., Захарова Л.И. Обоснование программы прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;2(9): 297. [Tupikova SA, Zakharova LI. The predict program for the risk of IHV in very early barked infants. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;2(9): 297. (In Russ.).]
- Захарова Л.И., Тупикова С.А. Возможности нейропротективной терапии в перинатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 3:62–71. [Zakharova LI, Tupikova SA. Opportunities of neuroprotective therapy for perinatology. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017; 3:62–71. (In Russ.).]

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### ■ Автор для переписки

**Захарова Людмила Игоревна**  
Адрес: ул. Скляренко, 13, кв. 4,  
г. Самара, Россия, 443068.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru  
Тел: +7 (960) 816 28 20.

#### ■ Corresponding Author

**Zakharova Lyudmila Igorevna**  
Address: ap. 4, 13 Sklyarenko st.,  
Samara, Russia, 443068.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru  
Tel: +7 (960) 816 28 20.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Захарова Л.И.** – д.м.н., профессор  
кафедры детских болезней СамГМУ.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-3367-3573

**Печкуров Д.В.** – д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой детских  
болезней СамГМУ.  
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-5869-2893

**Порецкова Г.Ю.** – к.м.н., доцент,  
доцент кафедры детских болезней СамГМУ.  
E-mail: vra4\_pediatr@mail.ru  
ORCID 0000-0002-3131-1368

**Кольцова Н.С.** – к.м.н.,  
доцент кафедры  
детских болезней СамГМУ.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Zakharova LI** – PhD, Professor  
of the Department of Childhood  
Diseases of SamSMU.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-3367-3573

**Pechkurov DV** – PhD, Professor,  
Head of the Department of Childhood  
Diseases of SamSMU.  
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-5869-2893

**Poretskova GYu** – PhD,  
Associate Professor, Department  
of Childhood Diseases of SamSMU.  
E-mail: vra4\_pediatr@mail.ru  
ORCID 0000-0002-3131-1368

**Koltsova NS** – PhD, Associate  
Professor of the Department  
of Childhood Diseases of SamSMU.  
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru