

Редкий случай длительного течения холангиокарциномы на фоне болезни Вильсона–Коновалова и отказа от хеллатной терапии

Ю.С.Корнева^{1,2✉}, Р.В.Украинец^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация

✉ул. Крупской 28, г. Смоленск, Российская Федерация, 214019. ksu1546@yandex.ru

Резюме

Болезнь Вильсона–Коновалова – это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, связанное с избыточным отложением меди в печени, головном мозге и других жизненно-важных органах, главными проявлениями которого являются поражение печени, неврологические и психические расстройства. Интересно, что опухоли гепатобилиарной системы крайне редки для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, даже при наличии цирроза печени, что составляет интерес подобных клинических случаев, особенно тех, которые не были верифицированы при жизни, несмотря на тщательное наблюдение за пациентом. Данная статья описывает нетипичное течение холангиокарциномы на фоне болезни Вильсона–Коновалова с первичным клиническим проявлением в виде изолированного правостороннего плеврального выпота. Несмотря на то что опухоли гепатобилиарной системы крайне редки для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, онкологическая настороженность в отношении данной категории пациентов должна присутствовать, так как влияние избытка меди на организм, а также хеллатная терапия, вероятно, искажают механизмы канцерогенеза, стирая характерную клиническую картину.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова; холангиокарцинома; хеллатная терапия.

Для цитирования: Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Редкий случай длительного течения холангиокарциномы на фоне болезни Вильсона–Коновалова и отказа от хеллатной терапии. Трудный пациент. 2021; 19 (2): 57–60. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-57-60.

A Rare Case Long-Term Cholangiocarcinoma Course in a Patient with Wilson's Disease against the Background of Chelate Therapy Refusal

Yulia S.Korneva^{1,2✉}, Roman V.Ukrainets^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

²Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russian Federation

✉28 Krupskoy st., Smolensk, 214019 Russian Federation

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive genetic disease associated with excessive copper deposition in the liver, brain, and other vital organs; the main manifestations of the disease are liver damage, neurological and mental disorders. Tumors of the hepatobiliary system are extremely rare in patients with Wilson's disease, even in the presence of liver cirrhosis, which is of interest in such clinical cases, especially the cases that were not verified intra vitam, despite careful monitoring of the patient. This article describes an atypical course of cholangiocarcinoma against the background of Wilson's disease with the primary clinical manifestation in the form of isolated right-sided pleural effusion. Despite the fact that tumors of the hepatobiliary system are extremely rare for patients with Wilson's disease, oncological caution in relation to this category of patients should be present, since the effect of excess copper on the body, as well as chelate therapy, probably distort the mechanisms of carcinogenesis, erasing the characteristic clinical picture.

Keywords: Wilson's disease, cholangiocarcinoma, chelate therapy.

For citation: Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. A Rare Case Long-Term Cholangiocarcinoma Course in a Patient with Wilson's Disease against the background of Chelate Therapy Refusal. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (2): 57–60. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-57-60.

Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова – это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, связанное с избыточным отложением меди в печени, головном мозге и других жизненно-важных органах, главными проявлениями которого являются поражение печени, неврологические и психические расстройства. Накопление меди в гепатоцитах вызывает их повреждение с последующим хроническим воспалением, которое приводит к циррозу, однако онкогенный потенциал избыточного накопления меди до сих пор остается дискуссионным вопросом [1]. Интересно,

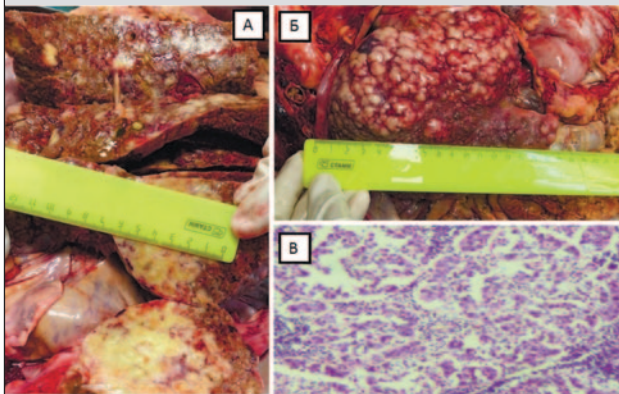
что опухоли гепатобилиарной системы крайне редки для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, даже при наличии цирроза печени, что составляет интерес подобных клинических случаев, особенно тех, которые не были верифицированы при жизни, несмотря на тщательное наблюдение за пациентом.

Клинический случай

Пациентка Д., 1959 года рождения, инвалид 1-й группы. В 1976 г. у пациентки появились первые симптомы заболевания – стало трудно писать, изме-

Рис. 1 Холангиокарцинома на фоне болезни Вильсона-Коновалова: А – вид снаружи; Б – вид на разрезе; В –

микроскопическая картина (гематоксилин-эозин, $\times 40$).
Fig. 1. Cholangiocarcinoma against the background of Wilson's disease: A outside view; B sectional view; Microscopic picture (hematoxylin-eosin, $\times 40$).



нились движения. Из анамнеза известно, что у родной сестры был установлен диагноз «Гепатолентикулярная дегенерация». В 1987 г. при обследовании в институте неврологии в г. Москве выявлена гепатоперебральная дистрофия на основании лабораторных данных и наличия кольца Кайзера-Флешнера; был назначен купренил (препарат, обладающий высокой комплексообразующей активностью по отношению к металлам, главным образом меди, и уменьшающий ее резорбцию из пищи, а также устраняющий ее избыток из тканей). Данный препарат пациентка принимала до 2004 г., однако в виду выраженных побочных эффектов прекратила его прием. В 2014 г. при повторной попытке начала приема купренила пациентка также отметила ухудшение состояния. К этому времени проявила себя следующая клиническая картина. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости (март 2014 г.) обнаружен асцит, нарушение эхо-структуры печени, а также правосторонний плевральный выпот объемом 1200 мл. Была выполнена плевральная пункция, по результатам анализа которой были получены следующие данные: КУБ, лимфоциты – 70%, нейтрофилы – 30%, клетки мезотелия в большом количестве, атипичные клетки не обнаружены. Также была выполнена спиральная компьютерная томография органов брюшной полости (июнь 2014 г.): обнаружены признаки цирроза, на фоне которого нельзя исключить неопластический процесс; дополнительно выполнено болюсное контрастирование: определяется довольно равномерное накопление контрастного препарата, на основании чего с большей вероятностью можно говорить об отсутствии вторичных изменений в печени. Помимо этого, были обнаружены признаки правосторонней нижнедолевой застойной пневмонии на фоне ХОБЛ, гидроторакс справа. На магнитно-резонансной томографии органов малого таза (август 2014 г.) обнаружены множественные субсерозные и интрамуральные узлы тела матки с признаками дегенерации. В биохимическом анализе крови признаки печеночно-клеточной недостаточности (АЛТ – 44,0 ед/л, АСТ – 70,0 ед/л, ЛДГ – 494,0 ед/л, ГГТ – 69,0 ед/л, билирубин общий – 26,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 10,0 мкмоль/л, общий белок – 65,0 г/л).

В январе 2015 г. пациентка находилась на лечении в терапевтическом отделении с жалобами на слабость, одышку, чередование запоров и поносов. К этому моменту она похудела на 15 кг за 3 мес. По

данным магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки, обнаружены интерстициальные изменения в легких по типу «матового стекла», консолидация нижней доли правого легкого, правосторонний плеврит. Признаки правостороннего плеврального выпота в последующем наблюдаются и при выполнении спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (март 2015 г.). По данным спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости: признаки цирроза печени, портальной гипертензии, хронического калькулезного холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. В плевральной жидкости обнаружены атипичные клетки низкой степени дифференцировки. В биохимическом анализе крови наблюдается отрицательная динамика (АЛТ – 49,0 ед/л, АСТ – 54,0 ед/л, ГГТ – 52,0 ед/л, билирубин общий – 68,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 32,0 мкмоль/л, общий белок – 57,0 г/л). Пациентка выписана с диагнозом «Метастатическое поражение плевры из невыявленного источника. Правосторонний гидроторакс 2000 мл».

Последующее ухудшение состояния пациентки зафиксировано в июле 2020 г., когда клинически проявил себя асцит, тромбоцитопения, а также прогрессирующее ухудшение показателей биохимического анализа крови (АЛТ – 55,0 ед/л, АСТ – 107,0 ед/л, ЛДГ – 710,0 ед/л, ГГТ – 168,0 ед/л, билирубин общий – 70,3 мкмоль/л, билирубин прямой – 10,0 мкмоль/л, общий белок – 70,7 г/л). На магнитно-резонансной томографии органов малого таза обнаружены признаки опухолевой трансформации яичников (вероятно, метастатического характера), метастазы в левую подвздошную кость, количественная лимфоаденопатия. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружены множественные вторичные изменения в печени в виде гипоехогенных очагов по 10–30 мм, сливающихся между собой, расцененные как метастазы; увеличение забрюшинных лимфоузлов до 30 мм в диаметре. По данным рентгенографии органов грудной клетки – выпот в правой плевральной полости до уровня 6 ребра, вторичные образования в легких; в цитограмме плевральной жидкости – картина воспаления.

Последняя госпитализация в терапевтическое отделение ОГБУЗ «КБСМП» города Смоленска в сентябре 2020 г. с диагнозом «Цирроз печени. Правосторонняя пневмония» (в последующем подтверждена рентгенологически). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – множественные вторичные образования печени. В биохимическом анализе крови следующие изменения: АЛТ – 139,0 ед/л, АСТ – 331,0 ед/л, ЛДГ – 810,0 ед/л, ГГТ – 100,0 ед/л, билирубин общий – 116,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 83,0 мкмоль/л, общий белок – 70,7 г/л. На фоне проводимой симптоматической терапии через 2 дня после госпитализации зафиксирована биологическая смерть. На аутопсию тело умершей направлено с диагнозом «Цирроз печени в исходе болезни Вильсона-Коновалова». Злокачественное новообразование какой-либо локализации в заключительный клинический диагноз вынесено не было.

На аутопсии обнаружены морфологические признаки злокачественного новообразования печени (рис. 1): макроскопически – печень размером 24,0×16,5×11,0×9,0 см массой 2940 г; поверхность ее неравномерно бугристая серо-желтого цвета, орган плотной консистенции; на разрезе – множественные узлы серого цвета диаметром от 1,0 до 3,5 см с то-

чечными кровоизлияниями; наиболее крупный узел размерами 7,0×7,0×6,0 см имеет неправильную причудливую форму, занимает VIII и V сегменты. Микроскопически – холангиоцеллюлярный рак низкой степени дифференцировки. Прогрессирование основного заболевания привело к метастатическому поражению ткани печени, легких, правого яичника, парааортальных и верхних панкреатических лимфатических узлов (согласно классификации TNM – T3aN1M1). Макроскопически – консистенция легких мягко-эластическая, неравномерно уплотнена за счет множественных образований диаметром от 0,5 до 2,0 см серо-желтого цвета с мелкобугристой поверхностью. Ткань легкого на разрезе неоднородная, темно-вишневого цвета с множественными узлами серого цвета с точечными кровоизлияниями, правый яичник размерами 4,0×2,5×1,5 см, на его разрезе определяется узел серого цвета неоднородного дольчатого строения размерами 2,5×1,5×1,0 см, определяются 2 лимфатических узла вдоль аорты размерами 3,5×2,0×1,5 см в брюшном отделе, в грудном отделе 1 лимфоузел размерами 4,0×2,5×1,5 см. Верхние панкреатические лимфоузлы увеличены до 3,0×2,5×1,5 см.

Фоновая патология в виде болезни Вильсона–Коновалова подтверждается данными анамнеза, в том числе семейного, и наличием у пациентки кольца Кайзера–Флешнера; мелкоузловой цирроз печени, как ее исход, также был обнаружен на аутопсии. Основное заболевание имело множество осложнений в виде портальной гипертензии, гепаторенального синдрома, острых эрозий желудка, двустороннего гидроторакса (200 мл справа и 1000 мл слева), острой респираторной недостаточности и отека головного мозга, что в совокупности привело к летальному исходу.

Обсуждение

Хроническое повреждение паренхимы печени любыми известными агентами является основной причиной рака печени, однако его частота при болезни Вильсона–Коновалова значительно ниже [2], особенно для холангиоцеллюлярного рака, в литературе описано не более 20 подобных случаев. Причины редкой встречаемости непонятны, считается, что избыток меди приводит к стабилизации хроматина, что обеспечивает протективный эффект [3–5]. Другие исследования показывают, что избыток меди вызывает повреждение ДНК за счет выработки активных форм кислорода [6]. В представленном клиническом случае у пациентки, страдающей болезнью Вильсона–Коновалова в течение 44 лет, на аутопсии обнаружена неverified при жизни холангиоцеллюлярная карцинома с выраженным метастатическим поражением других органов. Такое длительное течение данного онкологического заболевания без соответствующего лечения может быть связано с тем, что пациентка за 10 лет до первичных проявлений перестала принимать купренил, что, вероятно, повысило уровень меди, оказав протективное воздействие, хотя в литературе описаны случаи возникновения холангиоцеллюлярного рака после 9 лет непрерывной хелатной терапии с очень быстрым развитием его на фоне цирроза – за 8 мес. на фоне непрерывного наблюдения [7]. Известно также, что медь стимулирует ангиогенез, а положительный эффект хелатной терапии в отношении подавления опухолевого роста и метастазирования был показан в исследованиях [8, 9]. Вероятно, в данном случае отмена хелатной терапии способствовала повышению концентрации меди с последующей сти-

муляцией ангиогенеза, активировавшей как рост первичного очага, так и гематогенное распространение метастазов, периодический же прием купренила, возможно, на какое-то время снижал уровень меди, тормозя прогрессию опухолевого роста, что обусловило длительное течение заболевания. Однако данное заключение является лишь догадкой, так как роль меди в канцерогенезе до сих пор не изучена до конца. Первичным проявлением холангиоцеллюлярного рака в нашем случае за 6 лет до смерти стало образование плеврального выпота справа. Наличие одностороннего плеврального выпота само по себе является поводом для поиска у пациента запущенного онкологического заболевания, хотя изолированный плевральный выпот является нехарактерным проявлением для пациента с метастазами из невыявленного первичного источника [10]. Данное осложнение развивается у 15% онкологических пациентов [11, 12], наиболее часто – при раке легкого, раке молочной железы, лимфоме, гинекологических опухолях и злокачественной мезотелиоме [13], но крайне резко описывают его при раке печени [14].

Заключение

Данная статья описывает нетипичное течение холангиокарциномы на фоне болезни Вильсона–Коновалова с первичным клиническим проявлением в виде изолированного правостороннего плеврального выпота. Несмотря на то что опухоли гепатобиллиарной системы крайне редки для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, онкологическая настороженность в отношении данной категории пациентов должна присутствовать, так как влияние избытка меди на организм, а также хелатная терапия, вероятно, искажают механизмы канцерогенеза, стирая характерную клиническую картину.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Xu R., Hajdu C.H. Wilson disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2008; 4 (6): 438–9.
- Pfeiffenberger J., Mogler C., Gotthardt D.N., Schulze-Bergkamen H., Litwin T., Reuner U. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int.* 2015; 35 (5): 1615–22. doi: 10.1111/liv.12727.
- Kamamoto Y., Makiura S., Sugihara S., Hiasa Y., Arai M. The inhibitory effect of copper on DL-ethionine carcinogenesis in rats. *Cancer Res.* 1973; 33 (5): 1129–35.
- Sternlieb I. Copper and the liver. *Gastroenterology*. 1980; 78 (6): 1615–28.
- Wilkinson M.L., Portmann B., Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. *Gut*. 1983; 24 (8): 767–71. doi: 10.1136/gut.24.8.767.
- Li Y., Trush M.A. DNA damage resulting from the oxidation of hydroquinone by copper: role for a Cu(II) / Cu(I) redox cycle and reactive oxygen generation. *Carcinogenesis*. 1993; 14 (7): 1303–11. doi: 10.1093/carcin/14.7.1303.
- Németh D., Folhoffer A., Smuk G., Kajtár B., Tornóczy T., Szalay F. Cholangiocarcinoma in Wilson's disease – a case report. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017; 26 (3): 305–308. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.263.nem.
- Finney L., Vogt S., Fukai T., Glesne D. Copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36 (1): 88–94. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04969.x.
- Baldari S., Di Rocco G., Toietta G. Current Biomedical Use of Copper Chelation Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 1069. doi:10.3390/ijms21031069.
- Awadallah S.F., Bowling M.R., Sharma N., Mohan A. Malignant pleural effusion and cancer of unknown primary site: a review of literature. *Ann Transl Med.* 2019; 7 (15): 353. doi:10.21037/atm.2019.06.33.
- Bibby A.C., Dorn P., Psallidas I., Porcel J.M., Janssen J., Froudarakis M., Subotic D., Astoul P., Licht P., Schmid R. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019; 55: 116–132. doi: 10.1093/ejcts/ezy258.

12. Sterman D.H., DeCamp M.M., Feller-Kopman D.J., Maskell N.A., Wahidi M.M., Lee Y.C.G., Gould M.K., Rahman N.M., Lewis S.Z., Henry T. Management of malignant pleural effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: 839–849.
13. Penz E., Watt K.N., Hergott C.A., Rahman N.M., Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: Challenges and solutions. *Cancer Manag. Res.* 2017; 9: 229–241. doi: 10.2147/CMAR.S95663.
14. Ryu J.S., Ryu S.T., Kim Y.S., Cho J.H., Lee H.L. What is the clinical significance of transudative malignant pleural effusion? *Korean J Intern Med.* 2003; 18 (4): 230–233. doi:10.3904/kjim.2003.18.4.230.

Информация об авторах / Information about the authors

Корнева Юлия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Украинец Роман Вадимович – врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-0590-1399

Yulia S. Korneva – Ph.D. in medicine, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Roman V. Ukrainets – pathologist at the Smolensk State Medical University, Smolensk; Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-0590-1399

Статья поступила / The article received: 12.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.04.2021

Правила подготовки статей для журнала «Трудный пациент»

Рукопись в электронном варианте (в формате Microsoft Word, расширение *.doc, *.docx, *.rtf) должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер 12 pt, через 1,5 интервала. Объем – до 4000 слов (8–10 листов в текстовом редакторе Word). В выходных данных статьи на русском и английском языках указываются: название, инициалы и фамилии авторов, их место работы (название места работы писать полностью без сокращений, за исключением НИИ), почтовый адрес. Статья должна включать резюме, ключевые слова, сведения об авторах. Статья представляется в виде одного файла (в том числе рисунки и таблицы).

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликт интересов может считаться любая ситуация, способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Сведения об авторах. В конце статьи последовательно на русском и английском языках указываются все авторы рукописи: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город), идентификаторы автора (ORCID, Scopus Autors ID, eLIBRARY SPIN). Отдельно следует выделить автора для связи с авторским коллективом, а также контактную информацию – почтовый адрес с индексом, телефон (не будет указан в напечатанной статье), адрес электронной почты.

Оформление рукописи: название статьи, авторы, резюме (основное содержание статьи) и ключевые слова на русском и английском языках, текст, список литературы. Основной текст рекомендуется разбить на подразделы с заголовками. Резюме статьи должно быть структурированным (для оригинальных статей): актуальность, введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение или выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 250 слов. Ключевые слова – от 3 до 6, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова и словосочетания разделяются символом (; (точка с запятой)). Англоязычное резюме статьи должно по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной версии.

Таблицы должны быть пронумерованы последовательно и напечатаны. Фотографии таблиц не принимаются. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, соответствующий содержанию, цифры в таблицах – цифрам в тексте. Пояснения к таблицам даются в сносках, в них следует также раскрыть все нестандартные сокращения, использованные в таблице. В тексте должны быть ссылки на все таблицы.

Иллюстрации должны быть выполнены профессионально или представлены в виде черно-белых фотографий в формате *.jpeg, *.bmp, *.gif, разрешение изображения должно быть >300 dpi. Объяснения деталей должны быть даны только в подписях к иллюстрациям, а не на самих иллюстрациях. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Таблицы и рисунки не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведенных кривых и т. п.

В формулах должны быть четко размечены все элементы: строчные (m) и прописные (M) буквы, синим отмечены латинские буквы, красным – греческие, четко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 – цифра, O – буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Сокращения и символы должны быть использованы только стандартные. Не использовать сокращения в заглавии и резюме статьи. Все сокращения (за исключением единиц измерения) могут быть использованы только после упоминания полного термина.

Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В приставном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30 источников, в

обзорах – до 60 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии – фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

В ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом, библиографическое описание ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем – латиноязычную (в квадратных скобках).

Необходимо указание идентификатора DOI (при его наличии) на каждый номер списка литературы. Если русскоязычная статья, на которую ссылаются авторы, имеет англоязычный перевод, под одним номером необходимо указывать оба источника (перевод – в квадратных скобках, после оригинала).

Следовательно, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology.* 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице, и если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в скобках указывается in Russian, без точки в конце:

Короткевич О.С., Эйзенх И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3: 4: 32–38. doi 10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38 [Korotkevich O.S., Eisenach I.A., Moses V.G., Zakharov I.S. The clinical effectiveness of the vaginal simulator in the treatment of pelvic floor muscle failure in older women. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018; 3 (4): 32–38. doi 10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38 (in Russian)]

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян З.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarayan Z.A., Onuchina Jyu.S., Ly-senkov S.N. i dr. Validatsiya oprosnika dlya skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. *Uspekhi gerontologii.* 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

Материал не должен содержать более 3 таблиц или рисунков. Во всех публикациях должны использоваться только международные наименования ЛС. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛС, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно прислать содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf или *.jpg).

В число обязательных документов входит сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащие подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя; содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи всех авторов рукописи).