

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 15

№ 4. 2016



Главному редактору журнала «Бюллетень сибирской медицины»
Вячеславу Викторовичу Новицкому – 70 лет

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 5 раз в год

Том 15, № 4, 2016

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366
от 26.03.2001 г.

Журнал издается при поддержке
ТРОО «Академия доказательной медицины»

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Оригинал-макет:
Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редактор Е.Е. Степанова
Электронная верстка, дизайн обложки
А.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 21.09.2016 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».
Печ. л. 20,5. Усл. печ. л. 20,0.
Тираж 500 экз. Заказ 420.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 26.09.2016.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом
отделении почты России, подписной индекс 46319

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, академик РАН (Томск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.М. Огородова, член-корреспондент РАН (Томск)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, профессор, д-р мед. наук (Томск)

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифиров, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Л.И. Афтанас, академик РАН (Новосибирск)
А.Н. Байков, профессор, д-р мед. наук (Томск)
А.А. Баранов, академик РАН (Москва)
А.И. Венгеровский, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Е.Г. Григорьев, член-корреспондент РАН (Иркутск)
А.М. Дыгай, академик РАН (Томск)
М.В. Завьялова, профессор, д-р мед. наук
С.И. Карась, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Р.С. Карпов, академик РАН (Томск)
В.И. Киселёв, член-корреспондент РАН (Барнаул)
Н.А. Корнетов, профессор, д-р мед. наук (Томск)
С.В. Логвинов, профессор, д-р мед. наук (Томск)
А.Д. Макария, член-корреспондент РАН (Москва)
Л.С. Намазова-Баранова, член-корреспондент РАН (Москва)
С.А. Некрылов, профессор, д-р ист. наук (Томск)
В.П. Пузырёв, академик РАН (Томск)
В.Ю. Серебров, профессор, д-р мед. наук (Томск)
В.И. Стародубов, академик РАН (Москва)
Е.А. Степовая, профессор, д-р мед. наук (Томск)
А.Т. Тепляков, профессор, д-р мед. наук (Томск)
В.А. Ткачук, академик РАН (Москва)
В.А. Труфакин, академик РАН (Новосибирск)
О.И. Уразова, профессор, д-р мед. наук (Томск)
О.С. Фёдорова, профессор, д-р мед. наук (Томск)
И.А. Хлусов, профессор, д-р мед. наук (Томск)
Е.Л. Чойнзонов, академик РАН (Томск)
А.Г. Чучалин, академик РАН (Москва)
А.В. Шабров, академик РАН (Санкт-Петербург)
В.А. Шкурупий, академик РАН (Новосибирск)
Г.С. Якобсон, академик РАН (Новосибирск)
М.С. Юсубов, профессор, д-р хим. наук (Томск)
А. Antsaklis, профессор (Греция)
F. Chervenak, профессор (США)
C. Dadak, профессор (Австрия)
Y. Dekhtyar, профессор (Латвия)
M. Epple, профессор (Германия)
D. Gailani, профессор (США)
H. Hahn, профессор (Германия)
S. Orlov, профессор (Канада)
M. Poyurovsky, профессор (Израиль)
V. Zhdankin, профессор (США)

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued five times year

Volume 15, No. 4, 2016

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University,
the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

Registered with the Ministry of the Russian
Federation for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media

Certificate of registration PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

The journal is published supported
by Tomsk Regional Organization «Academy
of Evidence-based Medicine»

Bulletin of Siberian Medicine is included
in the List of peer-reviewed scientific journals
and publications issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:
107, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Publisher by the Siberian State Medical
University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.
Editor E.E. Stepanova
Electronic makeup, covering design
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4, Koroleva St., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 21.09.2016
Format 60 X 84/8. Offset print.
Coated paper. Mysl' font.
P.l. 20,5. C.p.l. 20,0.
500 copies. Odder no. 420.

The price – free.
Data of publication September 26.2016.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness of
information in advertising materials.

EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS (Tomsk)*

DEPUTY-EDITOR-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Associate Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Associate Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Associate Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Associate Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Associate Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Associate Member of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.I. Urazova, *Professor (Tomsk)*
O.S. Fyodorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
G.S. Yakobson, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
H. Hahn, *Professor (Germany)*
S. Orlov, *Professor (Canada)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*



ЛИЦО НОМЕРА	ISSUE THE PERSON
Уразова О.И., Некрылов С.А. Новицкий Вячеслав Викторович (к 70-летию со дня рождения)	5 Urasova O.I., Nekrylov S.A. Novitsky Vyacheslav Viktorovich (to 70th birthday)
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
Брюханов В.М., Мирошниченко А.Г. Возможности метилэтилпиридинола в комплексном лечении бактериальной инфекции, вызванной <i>Klebsiella pneumoniae</i> (экспериментальное исследование)	11 Brykbanov V.M., Miroshnichenko A.G. The potential of methylethylpyridinol in treatment of bacterial infections caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> (experimental study)
Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Духанина Д.О., Касумов В.Р. Создание и устойчивое развитие специализированных центров как способ повышения качества медицинской помощи	20 Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Dukhanina D.O., Kasumov V.R. Creating and sustainable development of specialized centers as a way to improve quality of medical care
Зверев Я.Ф., Кудинов А.В., Момот А.П., Федорев С.А., Замыatina С.В., Кулеш Н.И., Лычева Н.А., Федоров Д.В. Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентиобиозида формононетина в условиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	30 Zverev Ya.F., Kudinov A.V., Momot A.P., Fedoreyev S.A., Zamyatina S.V., Kulesh N.I., Lycheva N.A., Fyodorov D.V. The antiplatelet and anticoagulant activity of 7-O-gentiobiozide formononetin <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>
Звонарева О.И., Куликов Е.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Федорова О.С., Кириллова Н.А., Старовойтова Е.А., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Есип В.В., Счастный Е.Д., Хурхурова Н.В., Никитина Л.Ю., Голосова Т.Г., Пименов И.Д., Нетаева М.А., Федосенко С.В. Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании: данные многоцентрового исследования в России «Лицом к лицу»	40 Zvonareva O.I., Kulikov E.S., Deev I.A., Kobyakova O.S., Fedorova O.S., Kirillova N. A., Starovoytova E.A., Zbukova N.G., Zbukova I.A., Esip V.V., Schastnyy E.D., Khurkburova N.V., Nikitina L.Yu., Golosova T.S., Pimenov I.D., Netaeva M.A., Fedosenko S.V. Role of informed consent in a decision-making on participation in the clinical trial: multicenter study in Russia "Face to face"
Калиниченко Ю.А., Сиротченко Т.А., Луганский Д.Е. Оценка факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у подростков с зубочелюстными аномалиями	52 Kalinichenko Yu.A., Sirotchenko T.A., Luganskiy D.E. Assessment of risk factors bone mineral density decrease in adolescents with dentoalveolar anomalies
Кочеров С.Н. Сравнительная оценка эффективности восстановления перфораций барабанной перепонки в зависимости от их локализации	59 Kocherov S.N. Comparative evaluation of the tympanic membrane perforations recovery, depending localization
Кунцевич А.К., Симонова Г.И., Мустафина С.В., Верёвкин Е.Г., Березовикова И.П., Влошинский П.Е., Рымар О.Д. Гликемический индекс рационов фактического питания и риск развития метаболического синдрома у мужского городского населения Новосибирска (популяционное исследование)	67 Kuntsevich A.K., Simonova G.I., Mustafina S.V., Verevkin E.G., Berezovikova I.P., Vloschbinskij P.E., Rymar O.D. The glycemic index diets and the risk of metabolic syndrome in male urban population of Novosibirsk (population studies)
Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р., Фатеева А.С., Окоороков А.О., Логвинов С.В. Морфология яичников после сальпингэктомии (экспериментальное исследование)	77 Kupriyanova I.I., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Fateyeva A.S., Okorokov A.O., Logvinov S.V. Ovarian morphology after salpingectomy (experimental study)

<i>Раткин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенев С.М., Новицкий В.В.</i> Влияние ахиллина на экспрессию генов метаболизма липидов в культуре клеток	84	<i>Ratkin A.V., Pfarger Ju.A., Kaidash O.A., Ivanov V.V., Tsyganov M.M., Chuchalin V.S., Adekenov S.M., Novitsky V.V.</i> Effects of achilline on lipid metabolism gene expression in cell culture
<i>Савельев И.Н., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Миллер С.В.</i> Роль УЗИ и КТ в лучевой диагностике кардиоэзофагеального рака	91	<i>Savelyev I.N., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Velichko S.A., Tuzikov S.A., Miller S.V.</i> Role of ultrasound and computed tomography in diagnosis of cardioesophageal cancer
<i>Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.</i> Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс	97	<i>Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M.</i> Hystochrome influence on physical endurance of rats
<i>Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Скучаева Л.В.</i> Субкомпенсация и декомпенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа	104	<i>Filina N.Ya., Bolotova N.V., Skuchaeva L.V.</i> Suboptimal metabolic control and decompensation in children and adolescents with diabetes mellitus type 1
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEW AND LECTURES
<i>Зенкина В.Г.</i> Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады	111	<i>Zenkina V.G.</i> Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads
<i>Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н.</i> Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев?	120	<i>Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bespalova I.D., Terentyeva N.N.</i> Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios?
<i>Намазова-Бафанова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А., Деева Е.В., Коломеец И.А., Беляева И.А., Давыдова И.В., Мамедьяров А.М.</i> Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни (обзор мировой литературы)	140	<i>Namasova-Baranova L.S., Deev I.A., Kobyakova O.S., Kulikova K.V., Kulikov E.S., Zhelev V.A., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Belyaeva I.A., Davydova I.V., Mammadyarov A.M.</i> Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature)
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ		CASE OF CLINICAL PRACTICE
<i>Емельянова Ю.А., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Павлов А.В., Мартыненко О.В.</i> Глютеновая энтеропатия: клинические наблюдения	150	<i>Emel'yanova Yu.A., Bikbavova G.R., Tret'yakova T.V., Pavlov A.V., Martunenko O.V.</i> Celiac disease: clinical observations
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	156	INFORMATION FOR CONTRIBUTORS

УДК 61(092)

Новицкий Вячеслав Викторович (к 70-летию со дня рождения)

Уразова О.И.¹, Некрылов С.А.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Представлена биография известного отечественного ученого — доктора медицинских наук, академика РАН, заведующего кафедрой патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета В.В. Новицкого. Отражены основные направления научной и общественной деятельности ученого.

Ключевые слова: В.В. Новицкий, патофизиология, история медицины.

Novitsky Vyacheslav Viktorovich (to 70th birthday)

Urasova O.I.¹, Nekrylov S.A.²

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk State University
36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The biography of famous native scientist, doctor of medical sciences, academician of the Russian Academy of Sciences, head of Pathophysiology Department of Siberian State Medical University Professor V.V. Novitsky, has been presented. The main directions of scientific and public activity of the scientist are shown.

Key words: V.V. Novitsky, pathophysiology, history of medicine.



23 августа 2016 г. отмечает 70-летний юбилей главный редактор журнала «Бюллетень сибирской медицины» Вячеслав Викторович Новицкий — крупный российский ученый, академик РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник культуры РФ, почетный гражданин г. Томска.

Вячеслав Викторович родился в семье выпускника Томского электромеханического института инженеров железнодорожного транспорта (ТЭМИИТ) Виктора Михайловича Новицкого (1923–2000). Впоследствии отец был деканом энергетического факультета и заведующим кафедрой в ТЭМИИТ, организатором и первым деканом факультета автоматики и вычислительной техники, заведующим кафедрой автоматики и телемеханики (1960–1965) Томского политехнического института (ТПИ), в н.в. Томский политехнический университет (ТПУ). В Томском институте радиоэлектроники и электронной техники (ТИРиЭТ); позднее реорганизован в Томский институт автоматизированных систем управления и радиоэлектроники (ТИАСУР); в н.в. Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР) —

проректор по учебной работе (1965–1978). Дед В.В. Новицкого по линии отца, Михаил Владиславович (1881–1942), потомственный дворянин, окончил медицинский факультет Императорского Томского университета (1910), работал врачом-рентгенологом и гинекологом в Томской железнодорожной больнице, позднее был ее главным врачом. Бабушка В.В. Новицкого, Елена Лазаревна (1885–1960), занимавшаяся его воспитанием и оказавшая большое влияние на выбор его будущей профессии, принадлежала к известной династии профессоров-медиков Шершевских. Она окончила медицинский факультет Бернского университета (Швейцария) благодаря материальной поддержке друга семьи профессора Н.В. Вершинина. Во время учебы в г. Берне снимала комнату в доме, где несколько месяцев квартировал В.И. Ленин. Вернувшись в Россию, она работала врачом-лаборантом в Томской железнодорожной больнице, была награждена орденом Ленина (1952). Мать В.В. Новицкого, Галина Михайловна (дев. Никифорова, 1921–1998), окончила ТЭМИИТ. Она работала преподавателем в ТПИ (1953–1966), ТИРиЭТ, ТИАСУРе (1966–1977).

По окончании с серебряной медалью томской средней школы № 6 В.В. Новицкий поступил на лечебный факультет Томского медицинского института (ТМИ), в н.в. Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ). Со 2-го курса занимался в студенческом научном кружке при кафедре патологической физиологии, выступал с докладами на научных студенческих конференциях, награждался почетной грамотой МЗ РСФСР, дипломом I степени МВ и ССО РСФСР. Был членом совета НСО им. Н.И. Пирогова ТМИ, а в 1967–1972 гг. – его председателем.

Окончил ТМИ по специальности «лечебное дело» с квалификацией «врач» в 1969 г. С 1969 г. – младший, с 1973 г. – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории при ТМИ. С сентября 1977 г. – ассистент, с сентября 1979 г. – старший преподаватель, с апреля 1985 г. – доцент, с 1987 г. – профессор, с сентября 2000 г. по настоящее время – заведующий кафедрой патофизиологии СибГМУ. В 1990–2000 гг. – ведущий научный сотрудник НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (по совместительству). Ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «патологическая физиология» присвоено ВАК в 1977 г., доцента по кафедре патологической физиологии присвоено ВАК в 1985 г., профессора по той же кафедре – в 1989 г. Член-корреспондент РАМН по специальности

«патологическая физиология» (1999), действительный член (академик) РАМН по специальности «патологическая физиология» (2005). Действительный член (академик) РАН (2013). В 2000 г. получил звание «Заслуженный деятель науки РФ».

В 1988 г. – первый избранный на альтернативной основе проректор по научной работе, в декабре 1997 г. – первый избранный ректор ТМИ (СибГМУ).

Большим достижением В.В. Новицкого как ректора (1997–2014) стало воплощение в жизнь девиза «Сибирский государственный медицинский университет должен быть храмом науки и культуры». В 2005 г. В.В. Новицкий и возглавляемый им вуз были удостоены престижных наград «За европейское качество образования» (Россия, Швейцария, Франция) и почетного знака «Ректор года». Основной вклад в развитие вуза – взлет рейтинга университета с 36-го по 3-е место в рейтинге медицинских вузов и на 31-е место среди всех вузов России; значительное укрепление материальной базы вуза – консолидированный бюджет университета в 2012 г. достиг 2 млрд. рублей. Введены в эксплуатацию Учебно-лабораторный корпус (12,5 тыс. м²) и консультативный и лечебно-диагностический центр СибГМУ на ул. Учебная, 39/1. Полностью подготовлен к сдаче в эксплуатацию 7-этажный корпус здания-пристройки к Госпитальным клиникам СибГМУ. Осуществлена капитальная реконструкция учебного корпуса на ул. Крылова, 27 (Стоматологический лечебно-образовательный центр), Биологического корпуса на ул. Учебная, 39, Новоанатомического корпуса, студенческих общежитий и Клиник СибГМУ. Проведена модернизация лечебно-диагностического оборудования Клиник СибГМУ, закуплено современное лечебно-диагностическое оборудование для Стоматологического лечебно-образовательного центра; создан современный Симуляционный центр СибГМУ и др.

Главными заслугами на посту ректора СибГМУ В.В. Новицкий считает значительное омоложение профессорско-преподавательского состава университета за счет молодых докторов наук (до 35 лет) и успешную реализацию уникальной программы «Сохранение исторического наследия университета» (галерея горельефных портретов выдающихся ученых на фасадах Клиник СибГМУ, издание и переиздание 2-томного биографического словаря о профессорах СибГМУ, создание уникального Музея истории кафедральных научно-клинических школ университета).



Научная школа В.В. Новицкого

Вячеслав Викторович Новицкий – представитель одной из ведущих отечественных научно-медицинских школ – Томской кафедральной школы патофизиологов, из которой вышли 5 академиков (АМН СССР, РАМН, РАН), более 100 докторов и 300 кандидатов наук. Прямой ученик и последователь выдающихся российских патофизиологов заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Даниила Исааковича Гольдберга и заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Евгения Даниловича Гольдберга.



Защитив в 1972 г. под научным руководством профессоров Д.И. Гольдберга и Е.Д. Гольдберга кандидатскую диссертацию «Реакции системы крови при введении 5-фторурацила и фторафура в эксперименте», продолжил изучение побочных эффектов различных противоопухолевых препаратов, а также исследования в области радиационной гематологии и экспериментальной онкологии. Им были изучены фундаментальные механизмы повреждающего действия противоопухолевых препаратов на нормальные ткани организма и патогенез миелодепрессивного синдрома цитостатической болезни. Получены новые данные о химиочувствительности кроветворной ткани и отдельных ростков кроветворения с учетом различных уровней дифференцировки клеток к действию противоопухолевых препаратов из группы антибиотиков-антрациклинов, фторпиримидинов, производных диспиротрипиперозина и др. Им была установлена значимость нарушений, возникающих в системе крови при действии цитостатических препаратов, выявлены общие закономерности процессов опустошения и регенерации костномозговой ткани, вскрыты механизмы антипролиферативного и цитогенетического действия цитостатиков на клетки костного мозга. Он впервые доказал, что эритроидный росток кроветворения является наиболее чувствительным к действию противоопухолевых препаратов, разработал уникальную классификацию анемий при миелодепрессивном синдроме цитостатической болезни.

Безусловный приоритет имеют результаты исследований В.В. Новицкого и его учеников, касающиеся отдаленных эффектов действия противоопухолевых препаратов на кроветворение. В 1986 г. он защитил докторскую диссертацию «Реактивность системы крови в ранние и отдаленные сроки после действия противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда» (научный консультант – член-корреспондент АМН СССР профессор Е.Д. Гольдберг). Позднее разработал собственное направление в томской школе патофизиологов – патофизиология системы крови и онкофармакология, в рамках которого были исследованы и продолжают изучаться в настоящее время вопросы патогенеза цитостатической болезни, механизмы действия противоопухолевых препаратов, состояние мембран клеток крови при различных видах патологии, фундаментальные (в том числе молекулярные) механизмы повреждения клеток крови при психических расстройствах и соматической патологии.

Создал собственную оригинальную научную школу патофизиологов – специалистов в области реактивности клеток крови при типовых патологических процессах и социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваниях, которая решением комиссии по грантам при Президенте РФ неоднократно подтверждала государственный статус «Ведущей научной школы Российской Федерации» (2003, 2006, 2008, 2012, 2014, 2016). В рамках реализации программы по формированию резерва высококвалифицированных научно-педагогических кадров подготовил 43 доктора и 105 кандидатов наук, из которых 25 защитили докторские диссертации в возрасте до 35 лет, в том числе 7 – в возрасте до 30 лет.

В 2015–2016 гг. Вячеслав Викторович вошел в ТОП-100 самых цитируемых ученых России по направлению «Медицина и здравоохранение» (данные РИНЦ). Он автор более 700 научных публикаций, в том числе свыше 540 в ведущих рецензируемых российских и зарубежных журналах, 38 монографий, 18 учебных руководств и пособий,

17 патентов РФ на изобретения. Научный руководитель и исполнитель 30 грантов ФЦП, ФЦНТП и РФФИ. Редактор и член авторского коллектива учебника по патофизиологии для студентов медицинских вузов, выдержавшего четыре издания и признанного в 2009 г. лучшим учебником года в конкурсе «100 лучших вузов России». Переводное издание пособия к учебнику используется для обучения студентов медицинских вузов Казахстана.

В 2010 г. В.В. Новицкому присуждена одна из наиболее почетных наград Российской академии наук – премия РАМН имени И.В. Давыдовского в области медицины по общей патологии за цикл работ «Молекулярные основы патологии клеток крови при социально значимых заболеваниях» (совместно с ученицами – профессорами Н.В. Рязанцевой и О.И. Уразовой).

Вячеслав Викторович Новицкий – ярчайший пример сочетания нескольких выдающихся талантов – ученого, организатора, активного общественно-политического и культурного деятеля. Он создатель, автор большинства спектаклей и художественный руководитель популярнейшего в 1970–1980 гг. музыкального театра Народного коллектива клуба-студии «КОМУ» Томского дома ученых; сценарист и режиссер-постановщик концертных программ, массовых театрализованных зрелищ, автор более 200 публикаций по проблемам культуры и эстетического воспитания молодежи. В 1996 г. ему было присвоено звание «Заслуженный работник культуры РФ».



Учебник «Патофизиология» выдержал четыре издания





Диплом премии РАМН им. И.В. Давыдовского.
Присуждается один раз в 10 лет

За большой вклад в медицину, гуманизм и культуру награжден 18 орденами и медалями Академии и научных сообществ России, Польши, Великобритании, Германии, Швейцарии, Франции, США, в том числе шестью наградами командорского класса. Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV степени, «Почета», пятью медалями, в том числе медалью Министерства здравоохранения РФ «За заслуги перед отечественным здравоохранением», медалью Министерства обороны РФ «За укрепление боевого содружества», почетным знаком «За заслуги перед Томской областью», знаками отличия республик Бурятия и Саха (Якутия), Кузбасса, имеет благодарность Президента России и другие награды...

В.В. Новицкий — действительный член польской Академии медицины, член Президиума Всемирной академии медицины Альберта Швейцера (Польша), объединяющей ученых-медиков и деятелей культуры 258 университетов и девяти национальных академий наук 78 государств мира, в том числе 25 лауреатов Нобелевской премии, Professor honoris causa of philosophy (in humanities) польской Академии медицины (2006). Депутат Законодательной Думы Томской области второго (1997–2001), третьего (2001–2006) и четвертого (2006–2011) созывов, «Почетный гражданин г. Томска» (2006). В 2000–2006 гг. дважды входил в число наиболее влиятельных региональных лидеров России (данные ИСАНТ).

Заместитель председателя Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России при МЗ РФ (2009–2013), член экспертного совета ВАК Минобрнауки РФ (2011–2013), член научно-координационного совета ФЦП при Минобрнауки РФ (2011–2013), член Президиума СО РАМН (1998–2013), член экспертного совета Российского научного фонда (с 2013), председатель диссертационного совета при СибГМУ, создатель и главный редактор журнала «Бюллетень сибирской медицины».

СПИСОК ОСНОВНЫХ ТРУДОВ В.В. НОВИЦКОГО

Учебники

1. Патологическая физиология: учебник для медицинских вузов / под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд-во ТГУ, 1994. 466 с.
2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. Патофизиология: учебник для вузов. Томск: Изд-во ТГУ, 2001 (в 2006 г. — стереотипное). 716 с.
3. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп.: Том 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 848 с. Том 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 640 с.
4. Патофизиология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / В.В. Новицкий, О.И. Уразова, В.И. Агафонов и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 336 с.
5. Лабораторная диагностика гематологических синдромов и болезней: учебное пособие / О.И. Уразова, В.В. Новицкий. Томск: ООО «Печатная мануфактура», 2008. 98 с.

Монографии

1. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Патология эритроцита: предикторы гемолиза в кардиохирургии. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2015. 208 с.
2. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. Эозинофил в норме и при патологии. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 124 с.
3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Регуляторные Т-клетки и противотуберкулезный иммунитет. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 156 с.
4. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и окислительный стресс. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура». 2009. 148 с.
5. Новицкий В.В., Уразова О.И. Дисрегуляция системы крови при инфекционном процессе. В кн.: Дисрегуляторная патология системы крови / под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М.: ООО МИА, 2009. 432 с.
6. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 194 с.

7. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 200 с.
8. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Быстрицкий А.Д., Ткаченко С.Б. Клинический патоморфоз эритроцитов (атлас). Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»; Изд-во Том. ун-та, 2003. 206 с.
9. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гемопоз, гормоны, эволюция. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1997. 430 с.

Статьи

1. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A. et al. Effect of insulin, the glutathione system and superoxide anion radical in modulation of lipolysis in adipocytes of rats with experimental diabetes // *Biochemistry*. 2015; 80 (1): 87–96.
2. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов RORC2 и FoxP3 в лимфоцитах у больных туберкулезом легких // *Цитология*. 2015; 57 (1): 56–61.
3. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. et al. Functional activity of Th-17 lymphocytes in pulmonary tuberculosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156 (6): 743–745.
4. Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Связь АВ0- и резус-фенотипов эритроцитов с выраженностью интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 1: 40–42.
5. Vasil'eva O.A., Yakushina V.D., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. et al. Regulation of gene expression of CD4+ T lymphocyte differentiation transcription factors by galectin-3 in vitro // *Molecular Biology*. 2013; 47 (6): 879–884.
6. Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В., Шипулин В.М. Характеристика системы комплемента у больных ишемической болезнью сердца при умеренном и выраженном гемолизе после операций с искусственным кровообращением // *Кардиология*. 2013; 53 (2): 4–9.
7. Saveleva O.E., Litvinova L.S., Anishchenko E.S., Novitskiy V.V., Riazantseva N.W. The role of transcription factors in cytokine-mediated apoptosis of lymphocytes // *International Journal of Biology*. 2012; 4: 129–136.
8. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The Role of foxp3-expressing regulatory T cells and T helpers in immunopathogenesis of multidrug resistant pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis Research and Treatment*. 2012; Epub 2012 May 10. 9 p.
9. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру, функцию // *Гематология и трансфузиология*. 2012; 1: 30–36.
10. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Молекулярные механизмы формирования эозинофилии крови при туберкулезе легких // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 5: 58–62.
11. Мальцева И.С., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Влияние агрегации эритроцитов на выраженность внутрисосудистого гемолиза при операциях в условиях искусственного кровообращения // *Гематология и трансфузиология*. 2011; 6: 28–32.
12. Серебрякова В.А., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Оценка влияния парааминосалициловой кислоты и капреомицина на активность сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах у больных туберкулезом легких // *Молекулярная медицина*. 2011; 3: 53–56.
13. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Зима А.П., Жукова О.Б. Молекулярная патофизиология хронических вирусных инфекций // *Успехи физиологических наук*. 2010; 41 (1): 94–101.
14. Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. и др. Мононуклеарные клетки периферической крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; 2: 30–34.
15. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Вирусиндуцированная дисрегуляция программируемой гибели иммунокомпетентных клеток: адаптация или патология? // *Успехи физиологических наук*. 2005; 36 (3): 33–44.
16. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // *Архив патологии*. 2004; 66 (3): 53–61.

Редакционная коллегия и редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины», коллектив Сибирского государственного медицинского университета, коллеги и благодарные ученики сердечно поздравляют Вячеслава Викторовича Новицкого с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия и многих лет активной творческой деятельности.

УДК 615.281.19:579.842.16

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-11-19

Для цитирования: Брюханов В.М., Мирошниченко А.Г. Возможности метилэтилпиридинола в комплексном лечении бактериальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae* (экспериментальное исследование). *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 11–19.

Возможности метилэтилпиридинола в комплексном лечении бактериальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae* (экспериментальное исследование)

Брюханов В.М.¹, Мирошниченко А.Г.²

¹ Алтайский государственный медицинский университет
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский государственный университет
Россия, 656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — выявление влияния метилэтилпиридинола на результаты экспериментальной химиотерапии бактериальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Материал и методы. Исследование проведено на клиническом штамме *Klebsiella pneumoniae*. На первом этапе исследования (*in vitro*) изучали влияние метилэтилпиридинола в концентрациях 0,25–4 мМ на развитие штамма и активность антибактериальных средств — гентамицина, ципрофлоксацина, тетрациклина, цефтазидима в сублетальных концентрациях. На втором этапе исследования (*in vivo*) на крысах линии Wistar моделировали бактериальный перитонит внутрибрюшинным введением бактериальной взвеси *Klebsiella pneumoniae* и исследовали влияние метилэтилпиридинола (80 мг/кг) на эффективность антибактериальной терапии перитонита гентамицином (30 мг/кг), ципрофлоксацином (50 мг/кг), цефтазидимом (120 мг/кг) или тетрациклином (80 мг/кг). В плазме животных определяли концентрацию церулоплазмينا (маркер интенсивности инфекционно-воспалительного процесса) и тиобарбитурат-реактивных продуктов, в эритроцитах — концентрацию восстановленного глутатиона, активность каталазы и глутатионпероксидазы.

Результаты. Установлено, что антиоксидант метилэтилпиридинол тормозит развитие периодической бактериальной культуры. Метилэтилпиридинол *in vitro* проявляет выраженный антагонизм по отношению к гентамицину, ослабляет действие цефтазидима, слабо увеличивает активность ципрофлоксацина и тетрациклина. В условиях бактериального перитонита дополнительное введение метилэтилпиридинола совместно с ципрофлоксацином и гентамицином приводит к сохранению концентрации церулоплазмينا на уровне, регистрируемом у животных, не получавших лечение. Цефтазидим проявляет антиоксидантный эффект, метилэтилпиридинол его уменьшает. Антиоксидантные свойства метилэтилпиридинола не проявляются при применении тетрациклина.

Выводы. Сопоставление данных *in vitro* и *in vivo* подтвердило нерациональность применения метилэтилпиридинола совместно с гентамицином, ципрофлоксацином, цефтазидимом или тетрациклином с целью коррекции перекисного окисления липидов при экспериментальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Метилэтилпиридинол в условиях экспериментальной химиотерапии не оказывает закономерного влияния на свободнорадикальное окисление, при применении гентамицина может уменьшать эффективность химиотерапии.

Ключевые слова: антиоксиданты, антибактериальные средства, *Klebsiella pneumoniae*, лекарственное взаимодействие.

ВВЕДЕНИЕ

Оксидативный стресс остается одной из актуальных мишеней для фармакотерапии при бактериальных инфекциях и является причиной включения в комплексную терапию указанных состояний препаратов-антиоксидантов. Нарушение окислительно-восстановительных процессов при сепсисе вызывает накопление продуктов перекисидации, увеличивает частоту органических поражений и сопровождается высокой летальностью [1, 2]. В то же время гиперпродукция активных форм кислорода («респираторный взрыв») играет ключевую роль в реализации функций фагоцитов. Установлено, что скорость гибели возбудителей в организме человека прямо пропорциональна скорости продукции активных форм кислорода макрофагами [3]. Активация собственных антиоксидантных систем является важнейшим компонентом защиты бактерий от окислительного повреждения в условиях иммунного ответа [4].

Таким образом, выбор антиоксидантного средства в условиях инфекционного процесса представляет сложную задачу, так как наличие патогенных микроорганизмов предъявляет дополнительные требования к препарату, включаемому в состав комплексной терапии. Он не должен стимулировать рост патогенной микрофлоры и снижать эффективность антибактериального средства. В настоящей работе изучались свойства метилэтилпиридинола (6-метил-2-этилпиридин-3-ола-гидрохлорид) – производного 3-окси-пиридина, структурного аналога витамина В₆, отечественного антиоксиданта с антигипоксической активностью. Метилэтилпиридинол ингибирует свободнорадикальное окисление, взаимодействуя с активными формами кислорода, тормозит агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, полимеризацию фибрина, переход фибрина-мономера в фибрин-полимер, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках [5].

Цель исследования – выявление действия метилэтилпиридинола на результаты экспериментальной химиотерапии бактериальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на клиническом штамме *Klebsiella pneumoniae*, идентифицированном с помощью набора ENTEROtest 16 (Erba Lachema s.r.o, Чехия). На первом этапе исследования (*in vitro*) изучали влияние метилэтилпиридинола («Эмоксипин», ФГУП МЭЗ, Россия) в

концентрациях 0,25–4 мМ на развитие периодической культуры штамма в течение 24 ч при 35 °С в минеральной питательной среде М9. В аналогичных условиях исследовали влияние этого антиоксиданта на активность гентамицина (AppliChem, Германия), ципрофлоксацина (Sigma-Aldrich, США), тетрациклина (AppliChem, Германия), цефтазидима (Sigma-Aldrich, США), примененных в сублетальных концентрациях (50% минимальной подавляющей концентрации, установленной опытным путем). Развитие периодической культуры оценивали по оптической плотности бактериальной суспензии, измеренной с помощью аппарата Densi-la-meter (Erba Lachema s.r.o, Чехия).

На втором этапе исследования (*in vivo*) с помощью изучаемого штамма моделировали бактериальный перитонит. Для этого крысам линии Wistar массой 245–280 г внутрибрюшинно вводили бактериальную суспензию плотностью 2,5 ед. по Мак-Фарланду в дозе 5 мл/кг. Через 3 ч животным группы негативного контроля вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия, животным группы позитивного контроля (АБ) – растворы антибактериальных средств (гентамицин – 30 мг/кг, ципрофлоксацин – 50 мг/кг, цефтазидим – 120 мг/кг или тетрациклин – 80 мг/кг). Животные опытной группы (АБ+АО) дополнительно к антибактериальному средству получали раствор метилэтилпиридинола (80 мг/кг). Еще через 3 ч препараты вводили повторно. Через 18 ч кровь, полученную после декапитации животных, исследовали биохимически.

Для оценки интенсивности инфекционно-воспалительного процесса и перекисидации в плазме определяли концентрацию церулоплазмина и тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП). В эритроцитах измеряли концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), активность каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) [6].

Для расчетов использовали компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, США) и SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc., США) для Windows. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических критериев Краскела – Уоллиса (H) и Манна – Уитни. Данные представляли в виде медианы *M* и интерквартильного размаха *Me* (25%; 75%). Различия показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$ в исследованиях *in vitro* и при $p \leq 0,025$ в исследованиях *in vivo* [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антиоксидант метилэтилпиридинол подавляет развитие периодической бактериальной культуры

Klebsiella pneumoniae. Указанное влияние характеризуется прямой зависимостью от концентрации лекарственного средства в инкубационной среде (табл. 1). Статистически значимо оптическая плотность бактериальной суспензии уменьшалась на протяжении всего эксперимента в пробах, содержащих 2 и 4 мМ антиоксиданта.

Т а б л и ц а 1

Влияние метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры <i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Концентрация метилэтилпиридинола, мМ	Оптическая плотность бактериальной биомассы, М (25%; 75%) усл. ед. по Мак-Фарланду		
	6 ч	12 ч	24 ч
0	5,1 (5,0; 5,1)	5,3 (5,2; 5,3)	5,1 (5,0; 5,1)
0,25	5,2 (5,2; 5,2) ^{0,013}	5,3 (5,2; 5,3) ^{0,777}	5,1 (5,1; 5,2) ^{0,169}
0,5	5,1 (5,0; 5,2) ^{0,845}	5,2 (5,2; 5,3) ^{0,342}	5,1 (5,1; 5,2) ^{0,189}
1,0	5,1 (5,1; 5,1) ^{1,000}	5,1 (5,1; 5,2) ^{0,010}	5,1 (5,0; 5,1) ^{0,688}
2,0	4,5 (4,3; 4,7) ^{0,002}	5,0 (4,9; 5,0) ^{0,002}	4,8 (4,8; 4,9) ^{0,002}
4,0	4,3 (4,3; 4,4) ^{0,002}	4,8 (4,8; 4,8) ^{0,002}	4,7 (4,6; 4,7) ^{0,002}

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: в верхнем индексе указан уровень статистической значимости различия в сравнении с контрольной группой.

В связи с выявленными антибактериальными свойствами метилэтилпиридинола особый интерес представляет анализ его взаимодействия с антибактериальными средствами *in vitro* (табл. 2). Выраженный антагонизм, напрямую зависящий от концентрации, этот антиоксидант проявляет

в отношении гентамицина – уже через 6 ч после начала инкубации статистически значимо в 18 раз увеличивалась биомасса бактерий в присутствии 4 мМ метилэтилпиридинола по сравнению с биомассой в контрольных пробах. Через 12 ч фиксировалось начало инверсии оптической плотности образцов. Инверсия становилась отчетливо выраженной через 24 ч. Она обусловлена ускоренным развитием культур в пробах, содержащих метилэтилпиридинол и, соответственно, более ранним наступлением фазы отмирания, когда гибель клеток преобладала над их размножением в связи с истощением питательных веществ. Метилэтилпиридинол увеличивал активность ципрофлоксацина и тетрациклина. Этот эффект наиболее отчетлив через 24 ч инкубации и имел слабо выраженную связь с концентрацией антиоксиданта в пробах.

В пробах, содержащих цефтазидим и метилэтилпиридинол, максимум оптической плотности определяется уже через 6 ч после начала инкубации. В это время отчетливо выражен про-бактериальный эффект метилэтилпиридинола, прямо зависящий от его содержания. К 12 ч наступало резкое снижение оптической плотности в 3–4 раза во всех пробах с сохранением прежних тенденций. Через 24 ч плотность реверсивно изменялась (причина этого явления описана выше).

Т а б л и ц а 2

Влияние метилэтилпиридинола на активность антибактериальных средств в отношении периодической культуры <i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Концентрация метилэтилпиридинола, мМ	Антибактериальное средство	Оптическая плотность бактериальной биомассы, М (25%; 75%) усл. ед. по Мак-Фарланду		
		6 ч	12 ч	24 ч
0 (контроль)	Гентамицин 0,65 мг/л	0,1 (0,1; 0,2)	1,2 (1,2; 1,4)	4,9 (4,7; 5,0)
0,25		0,1 (0,0; 0,1) ^{0,225}	1,8 (1,6; 1,8) ^{0,004}	5,0 (4,9; 5,4) ^{0,491}
0,5		0,1 (0,1; 0,2) ^{0,497}	2,5 (2,2; 2,8) ^{0,003}	5,0 (4,9; 5,2) ^{0,384}
1,0		0,2 (0,2; 0,2) ^{0,021}	4,0 (3,8; 4,3) ^{0,003}	4,7 (4,5; 4,7) ^{0,024}
2,0		0,6 (0,6; 0,6) ^{0,002}	4,3 (4,3; 4,4) ^{0,003}	4,3 (4,3; 4,4) ^{0,002}
4,0		1,8 (1,8; 1,8) ^{0,002}	4,1 (4,1; 4,2) ^{0,002}	4,2 (4,1; 4,3) ^{0,004}
0 (контроль)	Ципрофлоксацин 0,25 мг/л	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	1,4 (1,2; 1,8)
0,25		0,5 (0,5; 0,6) ^{0,049}	0,6 (0,5; 0,6) ^{0,050}	0,5 (0,5; 0,6) ^{0,003}
0,5		0,5 (0,5; 0,5) ^{0,136}	0,6 (0,6; 0,6) ^{0,014}	0,5 (0,5; 0,6) ^{0,003}
1,0		0,5 (0,5; 0,6) ^{0,049}	0,6 (0,6; 0,6) ^{0,003}	0,6 (0,6; 0,6) ^{0,002}
2,0		0,5 (0,5; 0,5) ^{0,350}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,344}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,002}
4,0		0,5 (0,5; 0,5) ^{0,930}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,344}	0,4 (0,4; 0,4) ^{0,002}
0 (контроль)	Цефтазидим 5 мг/л	2,3 (2,1; 2,4)	0,7 (0,6; 0,7)	0,5 (0,4; 0,5)
0,25		2,1 (2,1; 2,1) ^{0,158}	0,6 (0,6; 0,6) ^{0,179}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,217}
0,5		2,3 (2,1; 2,3) ^{0,608}	0,6 (0,6; 0,6) ^{0,179}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,217}
1,0		2,3 (2,2; 2,4) ^{0,448}	0,7 (0,6; 0,7) ^{0,730}	0,5 (0,5; 0,5) ^{0,217}
2,0		2,8 (2,8; 2,9) ^{0,002}	0,8 (0,8; 0,8) ^{0,002}	0,4 (0,4; 0,4) ^{0,090}
4,0		3,4 (3,4; 3,4) ^{0,002}	1,0 (1,0; 1,1) ^{0,002}	0,3 (0,3; 0,4) ^{0,004}
0 (контроль)	Тетрациклин 0,9 мг/л	0,4 (0,4; 0,4)	0,8 (0,8; 0,9)	2,9 (2,8; 3,0)
0,25		0,4 (0,4; 0,4) ^{0,572}	0,7 (0,7; 0,7) ^{0,013}	2,8 (2,5; 2,8) ^{0,060}
0,5		0,4 (0,3; 0,4) ^{0,217}	0,7 (0,7; 0,7) ^{0,004}	2,6 (2,4; 2,7) ^{0,093}
1,0	Тетрациклин 0,9 мг/л	0,4 (0,3; 0,4) ^{0,217}	0,7 (0,7; 0,7) ^{0,004}	2,7 (2,7; 2,7) ^{0,062}
2,0		0,3 (0,3; 0,3) ^{0,002}	0,7 (0,7; 0,7) ^{0,004}	2,4 (2,3; 2,7) ^{0,016}
4,0		0,2 (0,2; 0,2) ^{0,001}	0,6 (0,5; 0,6) ^{0,002}	2,4 (2,4; 2,5) ^{0,007}

Введение антибиотиков животным с моделью перитонита снижало концентрацию церулоплазмينا в плазме (рис.).

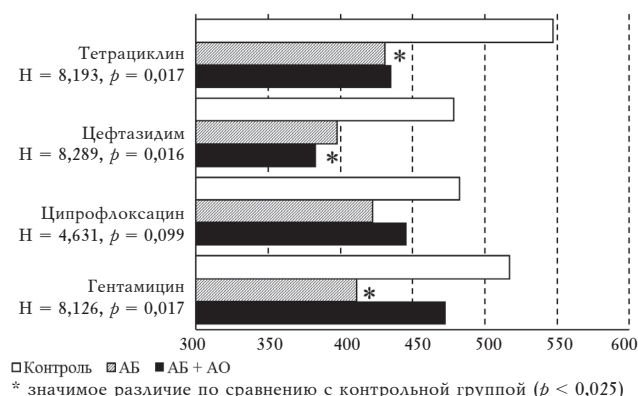


Рисунок. Изменение концентрации церулоплазмينا в плазме крови крыс с бактериальным перитонитом, вызванным *Klebsiella pneumoniae*, на фоне применения антибактериальных средств и их сочетаний с метилэтилпиридином

Исключение составили ципрофлоксацин и цефтазидим. При применении последнего в виде монотерапии снижение содержания этого маркера лишь приблизилось к заданному порогу статистической значимости ($p = 0,026$). При этом дополнительное введение антиоксиданта вызвало снижение концентрации церулоплазмينا значимо в сравнении с контролем ($p = 0,011$). Ципрофлоксацин как в виде монотерапии, так и в комбинации с метилэтилпиридином не вызвало статистически значимого изменения уровня церулоплазмينا в плазме. При применении гентамицина дополнительное введение метилэтилпиридинола приводило к сохранению концентрации церулоплазмينا на уровне контроля. Отметим, что антиоксидант не изменял показатели пероксидации при использовании указанных антибактериальных средств, лишь при применении гентамицина стабилизировал активность каталазы (табл. 3).

Таблица 3

Влияние метилэтилпиридинола на свободнорадикальное окисление в условиях химиотерапии экспериментального перитонита, вызванного <i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Группа	ТБРП плазмы, мкМ	GSH эритроцитов, мкМ/г Hb	Каталаза эритроцитов, % на мг Hb	ГПО эритроцитов, мкМ/(мин х г Hb)
Гентамицин				
Контроль ($n = 7$)	3,57 (3,43; 3,67)	0,55 (0,47; 0,67)	0,048 (0,044; 0,052)	18,28 (14,44; 19,22)
АБ ($n = 7$)	3,49 (2,70; 3,59) $p = 0,318$	0,61 (0,45; 0,63) $p = 1,000$	0,030 (0,023; 0,035) $p = 0,001$	16,27 (14,01; 17,64) $p = 0,259$
АБ+АО ($n = 7$)	3,60 (2,96; 4,15) $p = 0,805$	0,52 (0,48; 0,56) $p = 0,710$	0,049 (0,045; 0,051) $p = 0,805$	17,40 (16,21; 18,35) $p = 0,902$
H; p	1,975; 0,372	0,468; 0,792	12,341; 0,002	1,343; 0,511
Ципрофлоксацин				
Контроль ($n = 7$)	4,26 (3,71; 4,93)	0,64 (0,61; 0,72)	0,053 (0,048; 0,057)	11,63 (10,37; 15,27)
АБ ($n = 7$)	4,26 (3,74; 4,84) $p = 0,805$	0,63 (0,59; 0,69) $p = 0,620$	0,046 (0,036; 0,049) $p = 0,038$	16,94 (14,26; 18,44) $p = 0,097$
АБ+АО ($n = 7$)	4,34 (3,94; 4,47) $p = 0,902$	0,84 (0,59; 0,87) $p = 0,383$	0,040 (0,038; 0,050) $p = 0,038$	12,35 (11,06; 14,03) $p = 0,805$
H; p	0,097; 0,953	1,610; 0,447	6,078; 0,048	4,393; 0,111
Цефтазидим				
Контроль ($n = 7$)	3,80 (3,50; 4,58)	0,51 (0,45; 0,60)	0,042 (0,035; 0,057)	18,52 (17,44; 19,98)
АБ ($n = 7$)	3,10 (2,84; 3,53) $p = 0,017$	0,68 (0,60; 0,74) $p = 0,007$	0,018 (0,015; 0,024) $p = 0,002$	20,95 (19,07; 22,38) $p = 0,053$
АБ+АО ($n = 7$)	3,53 (3,22; 3,78) $p = 0,165$	0,60 (0,53; 0,74) $p = 0,128$	0,028 (0,021; 0,034) $p = 0,011$	20,98 (19,12; 21,57) $p = 0,053$
H; p	6,518; 0,038	6,731; 0,035	11,273; 0,004	5,351; 0,069
Тетрациклин				
Контроль ($n = 7$)	4,03 (3,71; 4,31)	0,49 (0,41; 0,53)	0,049 (0,048; 0,051)	16,87 (16,30; 20,50)
АБ ($n = 7$)	5,12 (4,97; 5,61) $p = 0,001$	0,46 (0,45; 0,65) $p = 0,382$	0,037 (0,036; 0,043) $p = 0,026$	16,34 (13,38; 16,82) $p = 0,318$
АБ ($n = 7$)	5,12 (4,97; 5,61) $p = 0,001$	0,46 (0,45; 0,65) $p = 0,382$	0,037 (0,036; 0,043) $p = 0,026$	14,88 (13,49; 15,66) $p = 0,053$
H; p	11,810; 0,003	0,987; 0,610	6,820; 0,033	3,570; 0,168

Анализ профиля маркеров свободнорадикального окисления показывает, что введение цефтазидима препятствует окислительному стрессу, возникающему в результате воспаления. Это выражается снижением концентрации ТБРП в

плазме, повышением концентрации GSH и уменьшением активности каталазы в эритроцитах. Дополнительное применение метилэтилпиридинола препятствует реализации антиоксидантного эффекта цефтазидима, о чем свидетельствует рост

уровня ТБРП и восстановленного глутатиона в плазме при комбинированном лечении.

У всех животных, получавших тетрациклин в том числе в составе комплексной терапии, значительно возрастала концентрация ТБРП в плазме. Однако это не сопровождалось снижением содержания GSH в эритроцитах. Метилэтилпиридинол не влиял на этот эффект. Активность ГПО у животных, получавших только антибиотик, а также его комбинацию с антиоксидантом, примерно одинакова, что согласуется с вышеописанным равным содержанием субстрата этого фермента – GSH.

Метилэтилпиридинол – относительно новый антиоксидант, производное 3-оксипиридина. Антиокислительные свойства соединения обусловлены перехватом свободных радикалов за счет наличия экранированного алкильными радикалами фенольного гидроксила. Антибактериальные свойства метилэтилпиридинола может проявлять благодаря уменьшению окислительно-восстановительного потенциала, однако такое объяснение кажется не вполне достаточным. Попытаемся установить возможную мишень антиоксиданта путем анализа его взаимодействия с антибактериальными средствами. Прежде всего обращает на себя внимание феноменальное снижение активности гентамицина в присутствии метилэтилпиридинола. На основании этого можно предположить, что метилэтилпиридинол имеет сходный с аминогликозидами механизм действия. С учетом роли процессов свободнорадикального окисления в механизме действия указанного класса антибиотиков [2] можно предположить, что антагонизм обусловлен антиоксидантными свойствами взаимодействующих агентов.

Для ответа на вопрос о механизме антибактериального действия метилэтилпиридинола проанализируем его взаимодействие с другими химиотерапевтическими средствами. Установлено, что метилэтилпиридинол усиливает их действие, причем наиболее сильный эффект проявляется в его высоких концентрациях. Этот факт говорит, во-первых, об отсутствии конкуренции за фармакологическую мишень, во-вторых – о незначительном влиянии антиоксидантных свойств метилэтилпиридинола на действие прооксидантных средств. Известно, что ципрофлоксацин имеет выраженный прооксидантный эффект [8, 9]. Если бы вышеприведенная гипотеза о мощных антиоксидантных свойствах метилэтилпиридинола была верна, то в соответствующих пробах эффективность антибактериального средства уменьшалась. В связи с этим оправдан-

ным кажется предположение, согласно которому метилэтилпиридинол имеет сходный с аминогликозидами механизм действия.

Если ципрофлоксацин оказывает действие как в отношении бактерий, находящихся в состоянии покоя, так и на активно делящиеся микроорганизмы, то действие цефтазида направлено только на последних. В реализации модулирующего эффекта метилэтилпиридинола на активность цефтазида ключевая роль принадлежит специфике механизма действия антибиотика и соответствующей динамике развития штаммов. Цефтазидим является антибактериальным средством, которое эффективно преимущественно в период активного размножения бактерий, то есть в лог-фазе. Поскольку метилэтилпиридинол оказывает бактериостатическое действие, лог-фаза в соответствующих пробах угнетена, что создает кажущуюся картину усиления действия антибиотика. Далее происходит смена эффекта, которую можно объяснить сочетанием двух факторов: ослаблением бактериостатического действия цефтазида под влиянием метилэтилпиридинола и потерей активности цефтазида с течением времени. В результате этого микроорганизмы, находящиеся в состоянии бактериостаза, позднее получают возможность безопасного размножения. Инверсия развития периодических культур вызвана достижением пределов питательной среды (как в случае одновременного присутствия гентамицина и метилэтилпиридинола), поскольку штамм не достигает предела размножения (5,0–5,2 усл. ед. по Мак-Фарланду) на протяжении всего эксперимента.

Полученные данные необходимы для анализа второго этапа исследования, когда взаимодействуют все четыре элемента комплексного химиотерапевтического лечения – возбудитель, макроорганизм, антибактериальное средство и антиоксидант метилэтилпиридинол. Этот этап имеет важнейшее значение, так как в нем изучается экспериментальная фармакотерапевтическая модель, максимально приближенная к реальным условиям.

Рассмотрим модуляцию химиотерапии при применении гентамицина. Этот антибиотик вызывает наибольшую настороженность при совместном использовании с метилэтилпиридинолом, так как последний вызывает практически полную антибиотикорезистентность *in vitro*. Действительно, описанный эффект проявляется у животных с экспериментальным перитонитом – концентрация церулоплазмينا в плазме значимо снижается только при монотерапии антибиотиком.

Введение метилэтилпиридинола полностью нивелирует этот эффект. Кроме того, ни гентамицин, ни его сочетание с метилэтилпиридинолом не уменьшают концентрацию ТБРП в плазме при экспериментальном перитоните. Это связано со снижением активности антибиотика и повышенной генерацией активных форм кислорода при инфекционном процессе [10].

Сходный профиль действия обнаруживается и при применении цiproфлоксацина. В эксперименте *in vitro* метилэтилпиридинол усиливает действие этого фторхинолона, однако *in vivo*, несмотря на антибактериальную терапию, концентрация церулоплазмينا сохраняется на уровне контроля. Отсутствие антиоксидантного эффекта метилэтилпиридинола при совместном введении с цiproфлоксацином можно объяснить тем, что последний обладает прооксидантной активностью как активатор генерации фагоцитами реактивных форм кислорода [11].

Тетрациклин уменьшает концентрацию церулоплазмينا в плазме в результате антибактериального и противовоспалительного влияния. Этот антибиотик тормозит продукцию провоспалительных цитокинов, ингибирует матриксные металлопротеиназы, оказывает антиоксидантное действие [12]. При этом дополнительное введение метилэтилпиридинола не влияет на уровень церулоплазмينا и параметры свободнорадикального окисления.

Введение цефтазидима уменьшает уровень церулоплазмينا и ТБРП плазмы, повышает концентрацию GSH в эритроцитах. Изменение уровня ТБРП плазмы и GSH эритроцитов обусловлено не только антибактериальной активностью, но также антиоксидантными свойствами антибиотика, установленными нами ранее [13]. Интересно, что метилэтилпиридинол препятствует изменению параметров пероксидации, вызванных цефтазидимом.

Продукты перекисного окисления липидов могут быть использованы в качестве маркеров интенсивности свободнорадикального окисления в условиях различных патологических процессов, в том числе сепсиса [14]. Показанное нами отсутствие закономерных изменений параметров пероксидации под влиянием метилэтилпиридинола в условиях инфекционного процесса и применения антибактериальных средств, обладающих самостоятельным влиянием на свободнорадикальные процессы, обусловлено взаимозависимостью содержания и активности антиоксидантов, объединенных в системы [15, 16]. Следовательно, на первый план при решении вопроса о включении антиоксиданта в комплексную терапию бактериальной инфекции должны выступать результаты

исследований *in vitro*, подтверждающие отсутствие снижения активности антибактериального средства в отношении периодической культуры возбудителя при добавлении антиоксиданта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные продемонстрировали неоднозначное влияние метилэтилпиридинола на активность антибактериальных средств. Сопоставление данных *in vitro* и *in vivo* подтвердило нерациональность применения метилэтилпиридинола в условиях химиотерапии гентамицином, цiproфлоксацином, цефтазидимом или тетрациклином с целью коррекции параметров пероксидации при экспериментальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Как антиоксидант, метилэтилпиридинол в условиях экспериментальной химиотерапии не оказывает закономерного влияния на процессы свободнорадикального окисления, а при применении гентамицина может вызвать ослабление эффективности химиотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Животных содержали в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Обухова О.А., Байкова В.Н., Боровкова Н.Б., Шоуа Э.К., Голубкина Н.А. Применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии инфекционных осложнений лекарственного противоопухолевого лечения // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5 (1): 54–60.
2. Albesa I., Becerra M.C., Battan P.C., Paez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 317: 605–609.
3. Voyich J.M., Braughton K.R., Sturdevant D.E., Whitney A.R., Sand-Salim B., Porcella S.F., Long R.D., Dorward D.W., Gardner D.J., Kreiswirth B.N., Musser J.M., DeLeo F.R.

- Insights into mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils // *J. Immunol.* 2005; 175: 3907–3919.
4. Wang S., Deng K., Zaremba S., Deng X., Lin C., Wang Q., Tortorello M.L., Zhang W. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress // *Applied and environmental microbiology.* 2009; 75 (19): 6110–6123.
 5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. ФАРМиндекс-Практик. 2003; 5: 85–111.
 6. Галактионова Л.П. Особенности изменения оксидантно-антиоксидантного статуса больных бронхиальной астмой при медикаментозной и немедикаментозной коррекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2004. 41 с.
 7. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.Н. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллеса в программе STATA // *Экология человека.* 2014; 6: 55–58.
 8. Becerra M.C., Albesa I. Oxidative stress induced by ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297: 1003–1007.
 9. Goswami M., Mangoli S.H., Jawali N. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 949–954.
 10. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // *Biochem. J.* 1984; 219: 744–752.
 11. Шемагонов Д.В., Катаев В.А., Фархутдинов Р.Р. Влияние некоторых антимикробных средств на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах // *Медицинский альманах.* 2013; 3: 89–90.
 12. Griffina M.O., Ceballos G., Villarreal F. Tetracycline compounds with non-antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action // *Pharmacol. Res.* 2011; 63 (2): 102–107.
 13. Брюханов В.М., Мирошниченко А.Г. Антиоксидантная коррекция токсичности антибактериальных средств и их влияния на процессы свободнорадикального окисления // *Фундаментальные исследования.* 2013; 12 (1): 22–26.
 14. Lalonde C., Daryani R., Campbell C., Know J., Youn Y.K., Demling R. Relationship between liver oxidant stress and antioxidant activity after zymosan peritonitis in the rat // *Crit. Care Med.* 1993: 894–900.
 15. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // *Успехи химии.* 1985; 54: 1540–1558.
 16. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Якимчук Г.Н. Оценка холестаза по отношению супероксиддимутаза/церулоплазмин при гепатобилиарной патологии // *Клин. лаб. диагностика.* 1992; 9 (10): 11–13.

Поступила в редакцию 24.02.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Мирошниченко Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, заместитель проректора по НИР, руководитель НОК «Живые системы» Алтайского государственного университета, г. Барнаул.

✉ Мирошниченко Александр Геннадьевич, e-mail: pharmacologist@ya.ru.

УДК 615.281.19:579.842.16

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-11–19

For citation: Brykhanov V.M., Miroshnichenko A.G. The potential of methylethylpyridinol in treatment of bacterial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* (experimental study). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (4): 11–19.

The potential of methylethylpyridinol in treatment of bacterial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* (experimental study)

Brykhanov V.M.¹, Miroshnichenko A.G.²

¹ Altai State Medical University
40, Av. Lenina, Barnaul, 656038, Russian Federation

² Altai State University
61, Av. Lenina, Barnaul, 656049, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Investigated the activity of methylethylpyridinol (6-methyl-2-ethyl-pyridin-3-ol hydrochloride) in the comprehensive treatment of the experimental bacterial infection caused by *Klebsiella pneumoniae*.

Materials and methods. The study was conducted on clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. At the first stage of the study (in vitro) studied the effect of methylethylpyridinol in concentrations 0,25–4 mM on the growth of the strain and the activity of the sublethal concentrations of antibiotics – gentamicin, ciprofloxacin, tetracycline, ceftazidime. In the second stage of the study (in vivo) in rats Wistar simulated bacterial peritonitis by intraperitoneal injection of a suspension of *Klebsiella pneumoniae* and investigated the effect of methylethylpyridinol (80 mg/kg) on the effectiveness of antibiotic therapy with gentamicin (30 mg/kg), ciprofloxacin (50 mg/kg), ceftazidime (120 mg/kg) or tetracycline (80 mg/kg). The animal blood plasma was determined ceruloplasmin concentration (marker of the intensity of infectious-inflammatory process) and thiobarbiturate-jet products, erythrocytes – the concentration of reduced glutathione, catalase and glutathione peroxidase.

Results. It is found that a methylethylpyridinol inhibits the development of periodic bacterial cultures, but exhibits a pronounced antagonism with respect to gentamicin. Antioxidant slightly increases the activity of ciprofloxacin and tetracycline. The bacteriostatic effect of antioxidant reduces the action of ceftazidime *in vitro*. In conditions of chemotherapy by using of gentamicin and ciprofloxacin additional injection of methylethylpyridinol leads to the preservation of ceruloplasmin level to the level of non-treated animals without showing the antioxidant effect. Ceftazidime exhibits antioxidant effect, reduces the introduction of methylethylpyridinol. The antioxidant properties of methylethylpyridinol did not appear in the application of tetracycline.

Conclusion. Comparison of results *in vitro* and *in vivo* confirmed irrationality of using of methylethylpyridinol in chemotherapy with gentamicin, ciprofloxacin, ceftazidime or tetracycline for correction of peroxidation in experimental infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. Methylethylpyridinol in experimental chemotherapy has no law-governed effect on free radical oxidation, and when applied gentamicin may cause reduction the effectiveness of chemotherapy, confirmed *in vitro*.

Key words: antioxidants, antibacterial drugs, *Klebsiella pneumoniae*, drug interactions.

REFERENCES

1. Kashija Sh.R., Kurmukov I.A., Obuhova O.A., Bajkova V.N., Borovkova N.B., Shoua Je.K., Golubkina N.A. Primenenie antioksidantov v kompleksnoj intensivnoj terapii infekcionnyh oslozhnenij lekarstvennogo protivopuholevogo lechenija [The use of antioxidants in complex intensive therapy of infectious complications of cancer treatment drug] // *Klinicheskaja onkogematologija. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaja praktika – Clinical oncobematology. Basic research and clinical practice*, 2012; 5(1): 54–60 (in Russian).
2. Albasa I., Becerra M.C., Battan P.C., Paez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 317: 605–609.
3. Voyich J.M., Braughton K.R., Sturdevant D.E., Whitney A.R., Sand-Salim B., Porcella S.F., Long R.D., Dorward D.W., Gardner D.J., Kreiswirth B.N., Musser J.M., DeLeo F.R. Insights into mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils // *J. Immunol.* 2005; 175: 3907–3919.
4. Wang S., Deng K., Zaremba S., Deng X., Lin C., Wang Q., Tortorello M.L., Zhang W. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress // *Applied and environmental microbiology*. 2009; 75 (19): 6110–6123.
5. Okovityj S.V. Klinicheskaja farmakologija antioksidantov [Clinical pharmacology of antioxidants]. FARMIndeks-Praktik. 2003; 5: 85–111 (in Russian).
6. Galaktionova L.P. Osobennosti izmenenija oksidantno-antioksidantnogo statusa bol'nyh bronhial'noj astmoj pri medikamentoznoj i nemedikamentoznoj korrekcii: diss. dokt. ...biol. nauk [Features of change of oxidant-antioxidant status in patients with bronchial asthma with medication and non-drug correction. Diss. dr. ... biol. sci.]. Novosibirsk, 2004: 41 (in Russian).
7. Ungurjanu T.N., Grzhibovskij A.N. Sravnenie treh i bolee nezavisimyh grupp s ispol'zovaniem neparametricheskogo kriterija Kraskela-Uollisa v programme STATA [Comparison of three or more independent groups using the nonparametric Kruskal-Wallis test in STATA] *Jekologija cheloveka – Human ecology*. 2014; 6: 55–58 (in Russian).
8. Becerra M.C., Albasa I. Oxidative stress induced by ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297: 1003–1007.
9. Goswami M., Mangoli S.H., Jawali N. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 949–954.
10. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // *Biochem. J.* 1984; 219: 744–752.

11. Shemagonov D.V., Kataev V.A., Farhutdinov R.R. Vlijanie nekotoryh antimikrobnih sredstv na processy svobodnoradikal'nogo okislenija v model'nyh sistemah [Influence of some antimicrobial agents on the processes of free radical oxidation in model systems] // *Medicinskij al'manah – Medical almanac*. 2013; (3): 89–90 (in Russian).
12. Griffina M.O., Ceballos G., Villarreal F. Tetracycline compounds with non-antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action // *Pharmacol Res*. 2011; 63 (2): 102–107.
13. Brykhanov V.M., Miroshnichenko A.G. Antioksidantnaja korekcija toksichnosti antibakterial'nyh sredstv i ih vlijaniya na processy svobodnoradikal'nogo okislenija [Antioxidant toxicity correction of antibacterial agents and their influence on the processes of free radical oxidation] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*, 2013; 12(1): 22–26 (in Russian).
14. Lalonde C., Daryani R., Campbell C., Know J., Youn Y.K., Demling R. Relationship between liver oxidant stress and antioxidant activity after zymosan peritonitis in the rat // *Crit. Care Med*. 1993; 894–900.
15. Burlakova E.B., Hrapova N.G. Perekisnoe okislenie lipidov membran i prirodnye antioksidanty [Peroxidation of membrane lipids and natural antioxidants] // *Uspehi himii – Russian Chemical Reviews*, 1985; 54: 1540–1558 (in Russian).
16. Matjushin B.N., Loginov A.S., Jakimchuk G.N. Ocenka holestaza po otnosheniju superoksiddimutaza/ceruloplazmin pri gepatobiliarnoj patologii [Evaluation cholestasis against superoxide dismutase / ceruloplasmin with hepatobiliary disease] // *Klin. lab. diagnostika – Clinical Laboratory Services*. 1992; 9 (10): 11–13 (in Russian).

Received February 24.2016

Accepted July 25.2016

Brykhanov Valery M., MD, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Miroshnichenko Alexander G., PhD, Deputy of Vice-Rector for Scientific and Innovative Development – Head of the Scientific-Educational Complex “Living systems”, Altai State University, Barnaul, Russian Federation.

✉ **Miroshnichenko Alexander G.**, e-mail: pharmacologist@ya.ru.

УДК 614.21:005.591.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-20–29

Для цитирования: Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Духанина Д.О., Касумов В.Р. Создание и устойчивое развитие специализированных центров как способ повышения качества медицинской помощи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 20–29.

Создание и устойчивое развитие специализированных центров как способ повышения качества медицинской помощи

Гузева В.И.¹, Гузева О.В.¹, Гузева В.В.¹, Духанина Д.О.², Касумов В.Р.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2а

² Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (ИТМО)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9

РЕЗЮМЕ

Качество медицинской помощи оценивается по полноте обследования, правильности постановки диагноза, эффективности терапии и ее продолжительности. Повышение качества и эффективности медицинской помощи детям с пароксизмальными расстройствами сознания является одной из актуальных проблем неврологии.

Цель исследования — обоснование взаимосвязи между повышением качества медицинской помощи и устойчивостью развития в современных условиях специализированных медицинских центров на примере работы по выявлению и лечению детей с различными пароксизмальными нарушениями сознания в Центре по лечению эпилепсии и нарушений сна у детей и подростков.

Материал и методы. Для уточнения диагноза и назначения лечения в Центре проведено комплексное обследование, включающее видеозенцефалографию (видео-ЭЭГ) 527 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет. Клиническое исследование больных включало изучение анамнеза заболевания, оценку неврологического и соматического статуса, изучение типа приступов и формы заболевания. При инструментальных методах обследования определялись показатели ЭЭГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Результаты. Комплексное обследование больных детей с проведением мониторинга видео-ЭЭГ позволило установить, что 317 детей (60,1%) имели эпилептические пароксизмы и 210 детей (39,8%) — неэпилептические пароксизмы. Коррекция лечения проведена у 284 (89,5%) детей с эпилептическими пароксизмами, и изменено лечение у 190 (90,4%) детей с неэпилептическими пароксизмами.

Заключение. Представленные клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности используемых в Центре методов диагностики и лечения детей с пароксизмальными расстройствами сознания. Накопленный в Центре опыт подтверждает актуальность создания в структуре научно-образовательных учреждений специализированных центров, в которых пациентам будет оказываться качественная медицинская помощь.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, дети с пароксизмальными расстройствами сознания, эпилептические и неэпилептические пароксизмы, видео-ЭЭГ.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие системы здравоохранения во многом зависит от темпов внедрения передовых медицинских технологий. Именно они определяют качество лечебно-профилактической помощи, оказываемой медицинскими учреждениями. Реализация перспективных инновационных приоритетов при наличии объективных критериев оценки получаемых результатов позволяет эффективно концентрировать материальные, кадровые, организационные и другие ресурсы и обеспечивает динамическое развитие системы здравоохранения [1].

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики – одно из ведущих подразделений Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ). Она обладает современной клинической базой и является научно-методическим центром, способствующим развитию медицинского образования и детской неврологии. Проводимые на кафедре исследования включают разработку новых эффективных методов диагностики в лечении детей с пароксизмальными расстройствами сознания, которые успешно используются на практике созданного при кафедре в 2002 г. Центра по лечению эпилепсии и нарушений сна у детей и подростков [2, 3].

Эпилепсия – пароксизмальное расстройство, обусловленное патологическими нейрональными разрядами. Заболевание характеризуется хроническим течением, повторными эпилептическими припадками и психопатологическими расстройствами [4].

Распространенность эпилепсии в популяции достигает 1%. На протяжении всего детства частота новых случаев на 100 000 детей снижается от 150 у детей первого года жизни до 60 у детей 5–9 лет и 45–50 у детей старшего возраста. Общее количество больных эпилепсией увеличивается с возрастом, и среди детей 15–16 лет оно достигает 0,5%. В развитых странах 4–5 детей из 1 000 имеют проявления эпилепсии, в то время как в развивающихся странах число таких детей в 1,5–2 раза больше [3, 4].

Неэпилептические пароксизмальные расстройства у детей и подростков представляют большую группу заболеваний, характеризующихся относительно внезапно возникающим нарушением сознания и (или) разнообразными двигательными, эмоционально-психическими, вегетативными проявлениями. По численности неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания проявляются примерно у 25% детей с пароксизмальными расстройствами сознания [5]. Повышение качества

и эффективности медицинской помощи детям с пароксизмальными расстройствами сознания является одной из актуальных проблем неврологии [6, 7, 8].

Цель исследования – обоснование взаимосвязи между повышением качества медицинской помощи и устойчивостью развития в современных условиях специализированных медицинских центров. Работа выполнялась в Центре по лечению эпилепсии и нарушению сна у детей и подростков при кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2007–2013 гг. в Центре обследовано свыше 700 детей с эпилепсией и неэпилептическими пароксизмальными расстройствами сознания для уточнения диагноза и назначения лечения. Комплексное обследование, включающее видео-энцефалографию (видео-ЭЭГ) [9, 10], проведено у 527 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет. Среди них 308 мальчиков, 219 девочек. Таким образом, соотношение мальчиков и девочек составило 1,41:1. Распределение обследованных детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1

Возраст, лет	Кол-во мальчиков		Кол-во девочек		Кол-во всех больных детей	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
До 1 года	20	6,4	20	9,1	40	7,5
1–3	44	14,2	40	18,2	84	15,9
3–6	65	21,5	47	21,4	112	21,2
6–9	57	18,5	33	15,3	90	17,2
9–12	35	11,3	30	13,7	65	12,3
12–15	40	12,9	26	11,8	66	12,5
15–18	47	15,2	23	10,5	70	13,4
Всего	308	100	219	100	527	100

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: абс. – абсолютное, отн. – относительное.

Согласно данным табл. 1, большинство обследованных больных имели возраст до 9 лет – 326 (61,86%). Все больные направлены неврологами для уточнения диагноза, характера пароксизмального расстройства сознания, уточнения формы эпилепсии, подбора адекватного лечения со следующими диагнозами (табл. 2).

Таким образом, в клинику нервных болезней СПбГПМУ направлялись дети для уточнения характера пароксизмального расстройства сознания, причем диагноз «эпилепсия?» поставлен подавляющему числу направленных больных (62,43%).

Т а б л и ц а 2

Основные диагнозы детей при поступлении в клинику нервных болезней СПбГПМУ		
Диагноз	Кол-во детей	
	Абс.	Отн., %
<i>Дети с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами</i>		
Идиопатическая генерализованная эпилепсия	7	1,3
Идиопатическая парциальная эпилепсия	6	1,1
Криптогенная парциальная эпилепсия?	18	3,4
Симптоматическая генерализованная эпилепсия	42	7,9
<i>Дети с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами</i>		
Симптоматическая парциальная эпилепсия	24	4,5
Синдром Ландау – Клеффнера	3	0,9
Эпилепсия?	329	62,4
Фебрильные судороги	16	3,0
Неэпилептические пароксизмы?	65	12,3
Нарушения сна – парасомнии	9	1,7
Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)	8	1,5
Всего	527	100

Значительную группу составляли больные с подозрением на неэпилептический характер пароксизмов (12,33%). Вызывал сомнение диагноз и других больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное обследование больных детей с проведением видео-ЭЭГ позволило установить, что 317 детей (60,15%) имели эпилептические пароксизмы и 210 детей (39,85%) – неэпилептические пароксизмы [4, 11]. Соответственно оценивалась правильность постановки исходных диагнозов (табл. 3).

Таким образом, ошибочным оказался диагноз в большинстве случаев – у 43,45% поступивших детей, диагноз совпадал только у 3,61% детей. Диагноз уточнен в 52,75% случаев, и в 1 случае (0,19%) диагноз установлен у ребенка, направленного без диагноза. Однако если у детей с эпилепсией ошибочный диагноз установлен в 19,56% случаев, а в большинстве случаев (76,02%) он уточнялся, то у детей с неэпилептическими пароксизмами ошибочный диагноз имел место в подавляющем большинстве случаев (79,52%) и уточнялся только у 17,62% детей.

С эпилептическими пароксизмами обследовано 317 детей, из которых 182 мальчика, 135 девочек, с неэпилептическими – 210 детей, из которых 126 мальчиков, 84 девочки. Распределение всех обследованных больных по возрастам представлено на рис. 1.

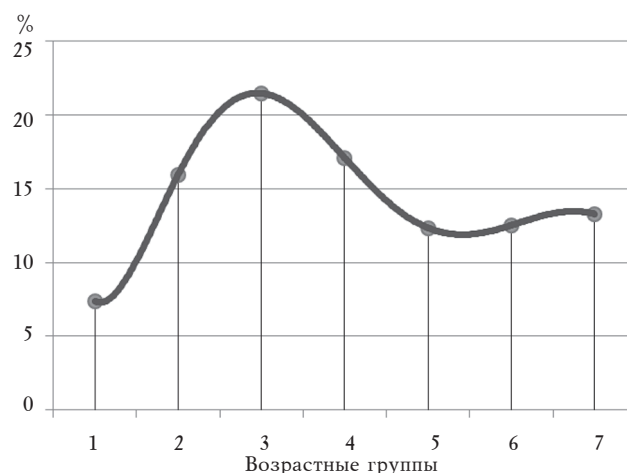


Рис. 1. Распределение больных детей по возрастным группам: 1 – до 1 года, 2 – 1–3 года, 3 – 3–6 лет, 4 – 6–9 лет, 5 – 9–12 лет, 6 – 12–15 лет, 7 – 15–18 лет

Т а б л и ц а 3

Оценка правильности диагноза детей до поступления в Центр						
Оценка диагнозов	Дети с эпилептическими пароксизмами		Дети с неэпилептическими пароксизмами		Все больные дети	
	Абс. кол-во	Отн. кол-во, %	Абс. кол-во	Отн. кол-во, %	Абс. кол-во	Отн. кол-во, %
Установлен правильный диагноз	13	4,1	6	2,86	19	3,6
Установленный диагноз уточнен	241	76,1	37	17,6	278	52,7
Установлен ошибочный диагноз	62	19,5	167	79,5	229	43,4
Диагноз не был установлен	1	0,3	–	–	1	0,3
Всего	317	100	210	100	527	100

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют о том, что примерно с одинаковой частотой поступали дети с пароксизмальными расстройствами сознания в возрасте 9–12 лет (12,33%), 12–15 лет (12,52%) и 15–18 лет (13,28%). Несколько чаще – в возрасте 1–3 лет (15,94%) и 6–9 лет (17,08%), чаще всего – в возрасте 3–6 лет (21,25%); значительно реже – в возрасте до 1 года (7,59%). Последнее обстоятельство можно объяснить тем, что дети в возрасте до 1 года обычно после первых приступов проходят стационарное обследование, где уточняется диагноз. Распределение детей с эпилептическими пароксизмами по полу и возрасту представлено на рис. 2.

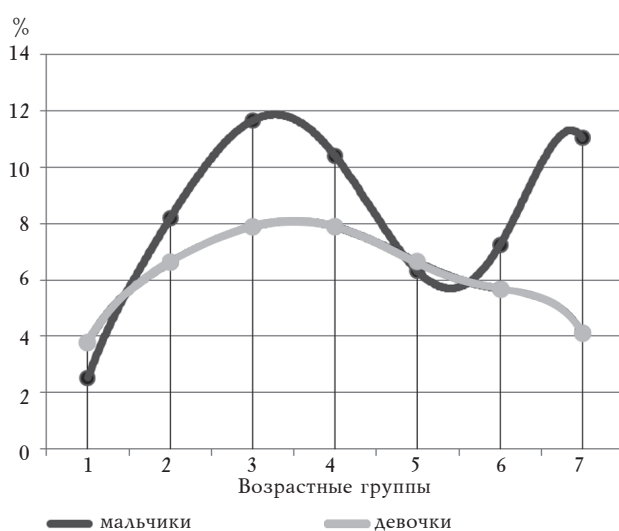


Рис. 2. Распределение детей с эпилептическими пароксизмами по возрастным группам и полу: 1 – до 1 года, 2 – 1–3 года, 3 – 3–6 лет, 4 – 6–9 лет, 5 – 9–12 лет, 6 – 12–15 лет, 7 – 15–18 лет

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что у обследованных больных эпилептические пароксизмы чаще отмечались у мальчиков в возрасте 3–6 лет (11,67%) и 15–18 лет (11,04%), с несколько более низкой частотой – в возрасте 6–9 лет (10,41%). Более редко эпилептические пароксизмы отмечались у мальчиков 1–3 лет (8,20%), 12–15 лет (7,26%) и 9–12 лет (6,31%), реже всего они встречались у мальчиков в возрасте до 1 года (2,52%).

У девочек с эпилепсией эпилептические пароксизмы чаще и с одинаковой частотой наблюдались в возрасте 3–6 лет и 6–9 лет (7,89%), более редко и с одинаковой частотой – в возрасте 1–3 лет и 9–12 лет (6,62%) и 12–15 лет (5,68%), еще более редко – в возрасте 12–15 лет (5,68%). Реже всего эпилептические пароксизмы встречались у девочек в возрасте от 15–18 лет (4,10%) и до 1 года (3,79%).

Среди больных с эпилепсией наблюдалось 182 мальчика (57,41%) и 135 девочек (42,59%) (рис. 3). Доношенными родились 253 (79,81%) детей, а недоношенными – 64 (20,19%) ребенка. У 181 (57,10%) матерей детей выявлен отягощенный акушерский анамнез. Токсикозы I и II половины беременности отмечались у 142 (44,79%), ОРВИ – 21 (6,62%), угроза прерывания беременности – 25 (7,89%), конфликты по группе крови и резус-фактору – 8 (2,52%). У 136 (42,90%) матерей детей с эпилепсией осложнений течения беременности не отмечено.



Рис. 3. Распределение детей с неэпилептическими пароксизмами по полу и возрастным группам: 1 – до 1 года, 2 – 1–3 года, 3 – 3–6 лет, 4 – 6–9 лет, 5 – 9–12 лет, 6 – 12–15 лет, 7 – 15–18 лет

Осложнения в родах имелись у 165 (52,05%) матерей детей с эпилепсией: преждевременные роды – у 72 (22,71%), быстрые роды – 31 (9,78%), асфиксия в родах – 33 (10,41%), стимуляция проводилась у 19 (5,99%), кесарево сечение – у 10 (3,15%), кровотечение отмечалось у 6 (1,89%). Наследственная отягощенность по эпилепсии выявлена у 23 (7,26%) больных.

Клинические проявления заболевания у обследованных больных чаще были в виде клонико-тонических судорог – у 91 (28,71%) детей, абсансов – 26 (8,20%), миоклонических судорог – 20 (6,31%), очаговых судорог – 102 (32,18%). У 78 (24,60%) детей сочетались разные виды припадков.

Частыми считали припадки, которые повторялись два и более раз в месяц, средней частоты – один припадок в 1–4 мес и редкими – не чаще 1–2 раз в год. У обследованных детей с эпилепсией преобладали частые припадки (45,11%) и средней частоты (34,07%), редкие приступы отмечались у 20,82% детей.

При неврологическом осмотре очаговые неврологические симптомы (атаксия, пирамидные и

экстрапирамидные расстройства, поражения глазодвигательных нервов) выявлены у 74 (23,34%), а задержка психоречевого и моторного развития – у 152 (47,95%) детей с эпилепсией.

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о том, что у обследованных больных неэпилептические пароксизмы чаще отмечались у мальчиков во всех возрастных группах за исключением детей 1–3 лет, однако в этой группе детей различие в частоте проявления пароксизмов является незначительным (0,48%). По частоте проявления неэпилептические пароксизмы значительно преобладали у мальчиков в возрасте 3–6 лет (13,33%) и 6–9 лет (11,43%). У девочек неэпилептические пароксизмы чаще отмечались в возрасте 3–6 лет (10,48%) и 1–3 лет (9,95%).

С неэпилептическими пароксизмами наблюдались 126 (60%) мальчиков и 84 (40%) девочки (см. рис. 3). Доношенными родились 75 (78,12%) детей, а недоношенными – 21 (21,88%) ребенок. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 101 (48,10%) матери детей с неэпилептическими пароксизмами. Токсикозы I и II половины беременности отмечались у 81 (38,57%), ОРВИ – 16 (7,62%), угроза прерывания беременности – 11 (5,24%), патологическая прибавка в весе отмечалась у 7 (3,33%) матерей. У 109 (51,90%) матерей детей с неэпилептическими пароксизмами осложнений течения беременности не отмечено.

Осложнения в родах имелись у 85 (40,48%) матерей детей с неэпилептическими пароксизмами. Преждевременные роды – у 33 (15,71%), быстрые роды – 11 (5,24%), асфиксия в родах – 13 (6,19%), стимуляция проводилась у 17 (8,10%), кесарево сечение – 8 (3,81%), ягодичное предлежание в родах отмечалось у 4 (1,90%).

Наследственная отягощенность по эпилепсии выявлена у 2 (0,95%) больных. Клинические проявления заболевания чаще были в виде клонических судорог (обморочные состояния, фебрильные судороги, аффективно-респираторные приступы, истерия, метаболические приступы) – у 102 детей (48,57%), миоклонических судорог (доброкачественные миоклонии, избыточные движения во сне) – у 61 ребенка (29,05%). У 3 (1,43%) детей отмечались тонические судороги (аффективно-респираторные приступы, метаболические приступы), 6 (2,86%) детей – нарушение сознания (без приступов). У 38 детей (18,09%) приступы (беспокойный сон, мастурбация, нарушение сердечной проводимости, невроз, тики) отсутствовали.

У 166 (79,05%) детей с неэпилептическими

приступами редкие приступы отмечались в 96 (57,83%) случаях, средние по частоте приступы – 27 (16,27%) случаях и частые – 43 (25,90%) случаях. При неврологическом осмотре детей с неэпилептическими пароксизмами очаговые неврологические симптомы не выявлены, но у 11 (5,24%) детей отмечалась задержка психоречевого развития.

В результате комплексного обследования больных детей и проведения мониторинга обоснованы диагнозы обследованных детей (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Распределение основных диагнозов у детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами		
Диагноз	Абс. кол-во детей	Отн. кол-во детей, %
<i>Дети с эпилептическими пароксизмами</i>		
Идиопатическая эпилепсия	17	5,3
Симптоматическая и криптогенная генерализованная эпилепсия	36	11,3
Симптоматическая парциальная эпилепсия	166	52,3
Криптогенная парциальная эпилепсия	94	29,6
Синдром Ландау – Клеффнера	4	1,5
Всего	317	100
<i>Дети с неэпилептическими пароксизмами</i>		
Нарушения сна – парасомнии	79	37,6
Обмороки	16	7,6
Неврозоподобные состояния (тики, ночные страхи, беспокойный сон, энурез и др.)	65	30,9
Прочие неэпилептические пароксизмы	47	22,3
СДВГ	3	1,6
Всего	210	100

Таким образом, в результате комплексного обследования с учетом данных видео-ЭЭГ мониторинга выявлено 317 больных эпилепсией со значительным преобладанием симптоматических форм, из которых у 166 (42,37%) – парциальная форма, 36 (11,36%) больных – генерализованная. Значительное количество детей (94; 29,65%) оказалось с криптогенной парциальной эпилепсией, только 4 (1,26%) – с синдромом Ландау – Клеффнера и относительно небольшая группа (17; 5,36%) с идиопатической эпилепсией.

С уточненным диагнозом «неэпилептические пароксизмы» оказалось 210 больных. Из них больше всего было больных с нарушением сна (парасомнии) – 79 (37,62%), затем с неврозоподобными состояниями – 65 (30,95%). Прочие неэпилептические пароксизмы (бруксизм, мастурбация, качание головой, вращение туловищем и др.) установлены у 47 (22,38%) детей, обмороки – 16 (7,62%), СДВГ – 3 (1,43%) детей. Терапия де-

тей с эпилептическими пароксизмами до проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ мониторингом в Центре представлена в табл. 5.

Представленные данные по лечению детей с эпилептическими пароксизмами до обследования в клинике нервных болезней СПбГПМУ свидетельствуют о том, что значительная часть (29,97%) больных получала монотерапию вальпроатами, реже – карбамазепинами (9,15%), топамаксом (3,78%) и другими противоэпилептическими препаратами (4,42%). Политерапия проводилась только у 10,41% больных. Без лечения с неясным диагнозом поступило 134 (42,27%) детей.

Таблица 5

Методы терапии детей с эпилепсией до обращения в Центр		
Параметр	Абс. кол-во больных	Отн. кол-во больных, %
Монотерапия – вальпроаты	95	29,9
Монотерапия – карбамазепины	29	9,1
Монотерапия – топамакс	12	3,7
Монотерапия – прочие противоэпилептические препараты	14	4,7
Политерапия	33	10,4
Без лечения	134	42,2
Всего	317	100

Лечение детей с неэпилептическими пароксизмами до обращения в Центр проводилось в соответствии с данными, представленными в табл. 6.

Таблица 6

Методы терапии детей с неэпилептическими пароксизмами до обращения в Центр		
Параметр	Абс. кол-во больных	Отн. кол-во больных, %
Монотерапия – вальпроаты	17	8,3
Монотерапия – карбамазепины	11	5,2
Монотерапия – топамакс	3	1,4
Монотерапия – прочие противоэпилептические препараты	6	2,8
Политерапия	4	1,9
Без лечения	169	80,4
Всего	210	100

Приводимые данные свидетельствуют о том, что 41 (19,52%) ребенку с неэпилептическими пароксизмами (диагноз уточнен в Центре) необоснованно проводилось лечение противоэпилептическими препаратами: вальпроатами (8,09%), карбамазепинами (5,24%), топамаксом (1,43%), прочими противоэпилептическими препаратами (2,86%) и политерапия (1,90%). Без лечения поступили 64 (66,67%) ребенка.

На основе результатов, полученных при проведении комплексного обследования детей с видео-ЭЭГ мониторингом, всем обследованным детям уточнены диагнозы и в подавляющем большинстве случаев изменено лечение. Основные данные об изменении лечения детей с эпилептическими пароксизмами представлены в табл. 7.

Таблица 7

Изменение лечения детей с эпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ мониторингом		
Параметр	Абс. кол-во больных	Отн. кол-во больных, %
Лечение без противоэпилептических препаратов	4	1,2
Отмена противоэпилептического препарата	4	1,2
Отмена противоэпилептического препарата, лечение без противоэпилептических препаратов	2	0,6
Снижение дозы препарата	15	4,7
Замена противоэпилептического препарата	67	21,5
Назначение противоэпилептического препарата	134	42,2
Замена политерапии на монотерапию	4	1,2
Увеличение дозы препарата	54	17,0
Лечение не менялось	33	10,4
Всего	317	100

Таким образом, после уточнения диагноза проведена коррекция лечения у 284 (89,59%) детей с эпилептическими пароксизмами: назначение противоэпилептического препарата (42,27%), замена противоэпилептического препарата (21,14%), увеличение дозы (17,04%), снижение дозы препарата (4,73%), отмена противоэпилептического препарата (1,26%), лечение без противоэпилептических препаратов (1,26%). Лечение не менялось только у 33 больных (10,41%). Основные данные

об изменении лечения детей с неэпилептическими пароксизмами представлены в табл. 8.

После уточнения диагноза проведено изменение лечения у 190 (90,48%) детей с неэпилептическими пароксизмами: отмена противоэпилептического препарата (7,14%), снижение дозы препарата (1,90%), замена противоэпилептического препарата (1,43%), назначение противоэпилептического препарата (0,48%), замена политерапии на монотерапию (0,48%).

Т а б л и ц а 8

Основные данные об изменении лечения детей с неэпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ мониторингом		
Параметр	Абс. кол-во больных	Отн. кол-во больных, %
Лечение без противоэпилептических препаратов	157	74,7
Отмена противоэпилептического препарата	15	7,1
Отмена противоэпилептического препарата, лечение без противоэпилептических препаратов	9	4,6
Снижение дозы препарата	4	1,9
Замена противоэпилептического препарата	3	1,4
Назначение противоэпилептического препарата	1	0,4
Замена политерапии на монотерапию	1	0,4
Лечение не менялось	20	9,5
Всего	210	100

Лечение не менялось у 20 (9,52%) больных. Лечение без противоэпилептических препаратов назначено 157 (74,76%) детям. Необходимо подчеркнуть, что в этой группе детей на момент подведения итогов противоэпилептическую терапию получали 41 (19,52%) детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество медицинской помощи оценивается по полноте обследования, правильности постановки диагноза, эффективности терапии и ее продолжительности. Оно также характеризуется деонтологическими показателями, характеризующими своевременность и квалифицированность оказания помощи, величину издержек, внимание и чуткость персонала. Оценка качества и эффективности медицинской помощи при сопоставлении проведенных мероприятий и достигнутых результатов по отношению к установленным стандартам или эталонам, технического оснащения в соответствии с профилем медицинского отделения и больницы в целом, кадрового потенциала по укомплектованности и профессиональному уровню врачей, среднего медицинского персонала является важной функцией управления здравоохранением на различных уровнях.

Клинические рекомендации по разным нозологиям служат основой для оценки полноты и качества выполняемых услуг. В Центре используются новейшие научно-методические разработки сотрудников и преподавателей кафедры по актуальным разделам детской неврологии, в том числе по новым эффективным методам диагностики и лечению пароксизмальных расстройств сознания у детей.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении и лечении эпилепсии за последние годы (использование современных методов нейровизуализации, видео-ЭЭГ, создание классификаций, описание новых клинических форм, достижений генетики

и т.д.), вопросы проведения быстрой и эффективной дифференциальной диагностики эпилепсии и неэпилептических пароксизмов требуют дальнейшего изучения и развития. Финансовые ограничения не позволяют повсеместно внедрить для проведения дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний видео-ЭЭГ мониторинг, позволяющий на ранней стадии заболевания уточнить форму заболевания и назначить адекватную терапию.

Таким образом, представленные клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности используемых в Центре методов диагностики и лечения детей с пароксизмальными расстройствами сознания, а также о квалификации и заинтересованности сотрудников Центра разрабатывать и внедрять на практике результаты научных исследований. Накопленный в Центре опыт подтверждает актуальность создания в структуре научно-образовательных учреждений специализированных центров, в которых пациентам будет оказываться качественная медицинская помощь. Таким центрам на этапе становления необходимо оказывать материальную поддержку для развития и внедрения современных технологий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева О.В., Майзель А.И. Перспективы развития медицинских центров в России / Материалы IV Международной межвузовской научно-практической конференции студентов магистратуры 22 апреля 2015 г. Часть 1. СПб.: СПбГЭУ, 2015: 35–39.

2. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гузева О.В., Гузева В.В., Егiazарова И.И., Волков И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии у детей / Детская неврология. Клинические рекомендации; под ред. В.И. Гузевой. Вып. 1. М.: ООО «МК», 2014: 265–327.
3. Гузева О.В. Оптимизация диагностики и обоснование персонализированной терапии эпилепсии у детей: автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2014: 35.
4. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. 3-е изд. М.: Мед. информ. агентство, 2009: 640 с.
5. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания у детей // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013; 2 (36): 98–110.
6. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Медико-социальные проблемы и качество жизни у детей с эпилепсией / Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты; под ред. Е.И. Гузевой, А.Б. Гехт. М., 2013: 661–668.
7. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Общие сведения об эпилепсии и методах ее диагностики (для самостоятельной подготовки студентов). Методические рекомендации. СПб., 2013: 29.
8. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Основные актуальные проблемы и перспективы развития детской неврологии / Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов конференции. СПб., 2015: 9–13.
9. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Значение комплексного обследования, включая видео-ЭЭГ, в диагностике и обосновании лечения неэпилептических пароксизмов у детей / Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии: сборник тезисов. СПб., 2014: 72–73.
10. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Техника записи, возрастные особенности и клиническое значение ЭЭГ в неврологии. СПб.: СПбГПМУ, 2013: 73.
11. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Ейбог Е.С. Дифференциальный диагноз эпилептических приступов и парасомний / Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии: сборник тезисов. СПб., 2014: 69–70.

Поступила в редакцию 14.03.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Гузева Валентина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, зав кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

Гузева Оксана Валентиновна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

Гузева Виктория Валентиновна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

Духанина Диана Олеговна, аспирант, Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург.

Касумов Вугар Рауфович, д-р мед. наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

✉ Гузева Оксана Валентиновна, e-mail: viktoryka@mail.ru.

УДК 614.21:005.591.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-20–29

For citation: Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Dukhanina D.O., Kasumov V.R. Creating and sustainable development of specialized centers as a way to improve quality of care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 20–29.

Creating and sustainable development of specialized centers as a way to improve quality of medical care

Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Dukhanina D.O., Kasumov V.R.

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2a, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation*

*Saint-Petersburg National Research ITMO University
9, Lomonosova St., Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation*

ABSTRACT

Quality of care is evaluated on the completeness of the survey, the correct diagnosis, treatment efficacy, and its duration. Improving the quality and efficiency of medical care for children with paroxysmal disorders of consciousness is one of topical problems of neurology.

Aim. The aim of the work is to justify the relationship between improving the quality of health care and sustainable development in the modern conditions of specialized medical centers on the example of the work on the identification and treatment of children with paroxysmal disorders of consciousness of the Center for diagnosis and treatment of epilepsy, and sleep disorders in children and adolescents at the department neurology, neurosurgery and medical genetics SPbGPMU.

Materials and methods. For more accurate diagnosis and treatment at the Center conducted a comprehensive examination, including video-EEG of 527 children aged 1 month to 18 years.

A clinical trial study included medical cases, assessment of neurological and somatic status, the study of seizure types and forms of the disease. Instrumental methods of examination were determined by EEG and MRI studies of the brain.

Main results. Comprehensive survey of sick children with monitoring video-EEG revealed that 317 children (60,1%) had epileptic paroxysms and 210 children (39,8%) – non-epileptic paroxysms.

Correction treatment was performed in 284 (89,5%) children with epileptic paroxysms and altered the treatment in 190 (90,4%) children with epileptic paroxysms.

Conclusion. The presented clinical data show the high effectiveness of the Centre in the diagnosis and treatment of children with paroxysmal disorders of consciousness. The accumulated experience in the Center confirms the relevance of the creation of the structure of scientific and educational institutions specialized centers in which patients will be given to high-quality medical care.

Key words: quality of care, children with paroxysmal disorders of consciousness, epileptic and non-epileptic paroxysms, video-EEG.

REFERENCES

1. Guzeva O.V., Majzel' A.I. Perspektivy razvitija medicinskih centrov v Rossii [The prospects for development of medical centers in Russian Federation] Materialy IV Mezhdunarodnoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov magistratury 22 aprelja 2015 g. [Proceedings IV International Interuniversity Scientific and Practical Conference graduate students April 22, 2015] Part 1. SPb.: SPbSEU Publ., 2015: 35–39 (in Russian).
2. Guzeva V. I. , Belousova E.D., Karlov V. A., Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Egiazarova I.I., Volkov I.V. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju epilepsii u detej [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of epilepsy in children] Detskaja nevrologija. Klinicheskie rekomendacii [Pediatric Neurology: Clinical recommendations] Issue 1. Ed. V.I. Guzeva. M.: MK Publ., 2014: 265–327.
3. Guzeva O.V. Optimizacija diagnostiki i obosnovanie personificirovannoj terapii epilepsii u detej [Optimization of diagnostics and personalized therapy study of epilepsy in children] Avtoref. dis. ... dokt med. nauk. SPb., Abstract MD Publ., 2014: 35.
4. Guzeva V.I. Rukovodstvo po detskoj nevrologii [Manual of Pediatric Neurology] 3 izd. M.: Med. Inf. Agency Publ., 2009: 640.
5. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Nejpilepticheskie paroksizmal'nye rasstrojstva soznaniya u detej [Non-epileptic paroxysmal disorders of consciousness in children] *Nejrobirurgija i nevrologija detskogo vozrasta – Neurosurgery and Neurology of Childhood*. 2013; № 2 (36): 98–110.
6. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Mediko-social'nye problemy i kachestvo zhizni u detej s epilepsiej [Medico-social problems and quality of life in children with epilepsy] Epilepsija: fundamental'nye, klinicheskie i social'nye aspekty [Epilepsy: fundamental, clinical and social aspects] Ed. E. I. Guseva, A.V. Geht. M., 2013: 661–668.
7. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Obshhie svedenija ob jepilepsii i metodah ee diagnostiki (dlja samostojatel'noj podgotovki studentov) [General information about epilepsy and its diagnostic methods (for self-preparation of students)] Metodicheskie rekomendacii. SPb., 2013: 29.
8. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Osnovnye aktual'nye problemy i perspektivy razvitija detskoj nevrologii [Main current problems and prospects of development of Child Neurology] Epileptologija v sisteme neyronauk: Sbornik materialov konferencii – Epileptology in neurosciences system: Proceedings of the conference. SPb., 2015: 9–13.
9. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Znachenie kompleksnogo obsledovanija, vključaja video-EEG, v diagnostike i obosnovanii lechenija neepileptičeskikh paroksizmov u detej [The value of a comprehensive survey% 2C including video-EEG% 2C in the diagnosis and treatment of non-epileptic paroxysms justification in children] Rossijskaja shkola po detskoj nevrologii i smezhnym special'nostjam v ramkah Baltijskogo kongressa

- po detskoj nevrologii [Russian school of pediatric neurology and related disciplines in the framework of the Baltic Child] Neurology Congress: Abstracts. Spb., 2014: 72–73.
10. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Tehnika zapisi, vozrastnye osobennosti i klinicheskoe znachenie EEG v nevrologii [Recording Equipment% 2C age features and clinical significance of EEG in neurology] SPb.: SPbSP-MU Publ., 2013: 73.
11. Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Ejbog E.S. Differencial'nyj diagnosticheskij pristupov i parasomnij [Differential diagnosis of epileptic seizures and parasomnias] Rossijskaja shkola po detskoj nevrologii i smezhnym special'nostjam v ramkah Baltijskogo kongressa po detskoj nevrologii [Russian school of pediatric neurology and related disciplines in the framework of the Baltic Child] Neurology Congress: Abstracts. Spb, 2014: 69–70.

Received March 14, 2016

Accepted July 25, 2016

Guzeva Valentina Iv., MD, Professor, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Guzeva Oksana V., MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Guzeva Viktoria V., MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Dukhanina Diana Ol., PhD student, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation.

Kasumov Vugar R., MD, Assistant Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

✉ **Guzeva Oksana V.**, e-mail: viktoryka@mail.ru.

УДК 615.273:57.085

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-30–39

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Кудинов А.В., Момот А.П., Федорев С.А., Замятина С.В., Кулеш Н.И., Лычева Н.А., Федоров Д.В. Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентиобиозида формононетина в условиях *in vitro* и *in vivo*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 30–39.

Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентиобиозида формононетина в условиях *in vitro* и *in vivo*

Зверев Я.Ф.¹, Кудинов А.В.¹, Момот А.П.^{1,2,4}, Федорев С.А.³,
Замятина С.В.¹, Кулеш Н.И.³, Лычева Н.А.⁴, Федоров Д.В.¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский филиал Гематологического научного центра
Россия, 656045, г. Барнаул, ул. Лятишевского, 1

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
Россия, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159

⁴ Алтайский филиал НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАН
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

РЕЗЮМЕ

Цель. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* исследовать влияние изофлавоноида 7-О-гентиобиозида формононетина (ГБФ), выделенного из корней растения маакия амурская (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.), на показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Материал и методы. В экспериментах *in vitro* использовалась плазма крови 19 практически здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 23–34 года, не принимавших каких-либо лекарственных препаратов на протяжении как минимум 2 нед до забора крови. Изучение ГБФ проводилось с применением обедненной или обогащенной тромбоцитами плазмы, полученной в соответствии с имеющимися рекомендациями. В контрольных исследованиях применялась та же плазма, но с добавлением растворителя в конечных концентрациях 1,25–2,5%. В качестве объекта сравнения в ходе изучения влияния ГБФ на коагуляционный гемостаз использовали гепаринизированную плазму крови человека с конечной концентрацией нефракционированного гепарина 0,2–0,5 МЕ/мл.

Исследования *in vivo* выполнены на аутбредных крысах сток Wistar обоего пола массой 220–270 г. На протяжении всего периода наблюдения животные находились в условиях свободного доступа к воде и пище при нормальном чередовании светлого и темного времени суток. Для изучения влияния длительного введения ГБФ на показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза животные были разделены на четыре группы по 10–12 крыс в каждой. Первой и второй группам крыс на протяжении 10 сут перорально вводили ГБФ в виде крахмальной взвеси в дозе 25 мг/кг массы тела. Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями контрольных животных (третья и четвертая группы), которые в течение такого же периода времени получали эквивалентные количества крахмальной слизи.

Результаты. В опытах с использованием плазмы крови здоровых людей ГБФ в концентрациях 1,0–50,0 мМ способствовал дозозависимому ослаблению индуцируемой аденозиндифосфатом (АДФ) агрега-

ции тромбоцитов. В концентрации 50,0 мМ ГБФ вызывал гипокоагуляционные сдвиги в плазме крови, сопоставимые с действием 0,2–0,5 МЕ/мл гепарина. Выявленный гипокоагуляционный эффект подтвердился при применении тромбоэластометрии, демонстрируя выраженную гипокоагуляцию и существенное снижение динамики фибринообразования.

При хроническом энтеральном введении ГБФ крысам в дозе 25 мг/кг было зафиксировано почти 10-кратное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне увеличения содержания этих клеток в периферической крови. Кроме того, в этих условиях наблюдался выраженный гипокоагуляционный эффект ГБФ, который реализовывался в торможении реакций внутреннего и внешнего путей свертываемости крови, снижении скорости образования фибрина и его механической плотности.

Заключение. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* впервые выявлена способность изофлавоноида 7-О-гентиобиозида формонетина, выделенного из корней маакии амурской, ингибировать показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Этот факт имеет важное практическое значение, поскольку открывает перспективу создания нового лекарственного средства, способного уменьшить вероятность возникновения тромбозов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: 7-О-гентиобиозид формонетина, агрегация тромбоцитов, свертываемость крови, здоровые доноры, крысы Wistar.

ВВЕДЕНИЕ

Флавоноиды, один из основных классов вторичных растительных метаболитов, составляют многочисленную группу природных полифенолов. К настоящему времени известно более 20 тыс. индивидуальных соединений, часть из которых издавна применяется в народной медицине благодаря многогранному благоприятному воздействию на организм человека [1]. В последние годы интерес к возможному клиническому использованию многих флавоноидов и изофлавоноидов существенно вырос в связи с полученными доказательствами их эффективности для снижения риска и облегчения течения сердечно-сосудистых заболеваний [2–4].

Полифенольный комплекс из древесины дальневосточного растения маакия амурская (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) кроме изофлавоноидов содержит птерокарпаны, мономерные, димерные стильбены и другие соединения. Препарат мёаксар® (Р N003294/01), полученный из ядровой древесины этого растения, наряду с гепатопротекторным действием обладает антиоксидантной, противоопухолевой, гемореологической, антитромбогенной и анитромбоцитарной активностью [5–7].

Для более эффективного применения этого уникального реликтового растения в медицине представлялось важным оценить возможность использования других органов растения (например, корней в качестве источника сырья для создания лекарственных средств). Недавно в нашей лаборатории было показано, что корни в отличие от древесины маакии содержат глав-

ным образом гликозидные формы изофлавонов и птерокарпанов, а комплекс изофлавоноидов из корней растения обладает выраженными антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами [8, 9].

Целью данного исследования явилось изучение влияния выделенного из коры корней маакии 7-О-гентиобиозида формонетина (рис.) на процессы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

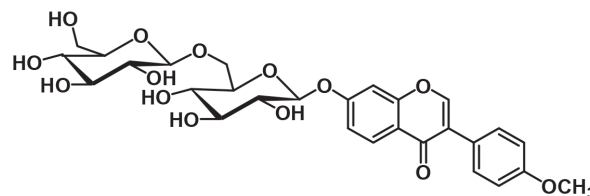


Рисунок. Структура 7-О-гентиобиозида формонетина

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гликозилированный изофлавоноид 7-О-гентиобиозид формонетина (ГБФ) был выделен из спиртового экстракта корней маакии. Степень его чистоты (98%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [10]. В опытах *in vitro* анализировались образцы плазмы с концентрацией ГБФ в плазме крови 1,0–50,0 мМ. Учитывая ограниченную растворимость ГБФ в воде, использовали его водно-спиртовые растворы с конечной концентрацией этанола в плазме крови не более 2,5%. В экспериментах *in vitro* использовалась плазма крови 19 практически здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 23–34 года ((28 ± 2,5) года), не принимавших

каких-либо лекарственных препаратов на протяжении как минимум 2 нед до забора крови. Изучение ГБФ проводилось с применением обедненной или обогащенной тромбоцитами плазмы, полученной в соответствии с имеющимися рекомендациями [11,12]. В контрольных исследованиях применялась та же плазма, но с добавлением растворителя в конечных концентрациях 1,25–2,5%. В качестве объекта сравнения в ходе изучения влияния ГБФ на коагуляционный гемостаз использовали гепаринизированную плазму крови человека с конечной концентрацией нефракционированного гепарина 0,2–0,5 МЕ/мл.

По окончании периода введения у крыс под легким эфирным наркозом из брюшной аорты забирали кровь в объеме 5 мл. Забор крови для исследования осуществляли в полистироловый шприц с широкой иглой, содержащий 0,11 М (3,8%) раствора натрия лимоннокислого 3-замещенного (цитрата натрия). Соотношение крови и цитрата натрия составляло 9 : 1 [11]. У первой и третьей групп животных определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – число тромбоцитов (PTL, $10^9/\text{л}$) и АДФ-агрегацию (%). Количество тромбоцитов определялось с помощью автоматического гематологического анализатора Drew3 (Drew Scientific, Великобритания – США). У крыс второй и четвертой групп определяли показатели коагуляционного гемостаза.

Исследование функции тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chronolog 490-4D (CHRONO-LOG Corporation, США), оценивающим агрегацию кровяных пластинок в плазме крови по изменению ее оптической плотности, с регистрацией степени светопропускания (%). В качестве агониста агрегации применялась динатриевая соль АДФ в конечной концентрации (в кювете агрегометра) 20 мкМ.

В число изучаемых показателей коагуляционного гемостаза были включены активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) (реагент «АПТВ-Эл-тест»),

протромбиновое время (ПВ) (реагент «Техпластин-тест»), тромбиновое время (ТВ) (реагент «Тромбо-тест»). Оценку показателей АПТВ, ПВ и ТВ производили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония). При анализе конечного этапа свертывания крови учитывалось анцистроновое время («Анцистрон»), которое определяли на полуавтоматическом коагулометре АПГ4-02П (ЭМКО, Россия). Все отмеченные выше исследования проводились с помощью наборов реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Для графической регистрации процессов свертывания крови использовали методику тромбоэластометрии (тромбоэластометр Rotem Gamma и реагенты Tem Innovations GmbH Star-TEM 10 в режиме NATEM, производства Rotem, Германия). Учитывали следующие показатели: СТ – время начала свертывания, с; CFT – время формирования сгустка, с; MCF – максимальная твердость сгустка, мм; угол α – кинетика образования сгустка, град.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Манна – Уитни. Все расчеты велись по общепринятым формулам, n – выборка для каждой из групп в конкретный период эксперимента. Разница сравниваемых значений считалась статистически достоверной, если показатель $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ГБФ *in vitro* на агрегацию тромбоцитов в плазме практически здоровых людей представлено в табл. 1. Добавление к плазме крови этанола в конечной концентрации 1,25–2,5% не приводило к изменению агрегации тромбоцитов. В то же время внесение в плазму ГБФ в концентрации 1,0–50,0 мМ способствовало дозозависимому снижению агрегации этих клеток. Этот эффект наблюдался при использовании 10,0 мМ ГБФ и существенно усиливался с увеличением его концентрации вплоть до 50,0 мМ.

Т а б л и ц а 1

Влияние ГБФ на агрегацию тромбоцитов здоровых доноров в условиях <i>in vitro</i>							
Показатель	Норма	Плазма-контроль	Плазма + растворитель	ГБФ 1,0 мМ	ГБФ 10,0 мМ	ГБФ 25,0 мМ	ГБФ 50,0 мМ
N	–	25	16	17	28	11	7
АДФ-агрегация, %	70–80	$72 \pm 9,6$	$75 \pm 17,3$	$71 \pm 16,4$	$56 \pm 18,6^*$	$48 \pm 8,5^*$	$10 \pm 12,2^*$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–4: N – количество опытов; норма – нормальные значения для образцов контрольной плазмы, обогащенной тромбоцитами, от практически здоровых людей по данным лаборатории патологии гемостаза Краевой клинической больницы г. Барнаула; плазма-контроль – образцы плазмы крови практически здоровых людей; плазма + растворитель – плазма-контроль, содержащая этанол в конечных концентрациях 1,25–2,5%. * $p < 0,05$ в сравнении с группой «Плазма + растворитель».

В экспериментах *in vivo* было установлено, что 10-дневное введение подопытным животным ГБФ сопровождалось значительными изменениями в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При применении ГБФ количество тромбоцитов существенно увеличивалось. Отмечался рост данного показателя на 60,4% по сравнению с контрольными значениями: с $(477 \pm 23) \cdot 10^9/\text{л}$ до $(765 \pm 40) \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$. При анализе результатов АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было установлено, что введение ГБФ обусловило почти 10-кратное снижение АДФ-агрегации по сравнению с показателями контрольных животных: с $(34,2 \pm 3,53)\%$ до $(3,5 \pm 1,15)\%$; $p < 0,001$.

Влияние ГБФ на показатели гемокоагуляции плазмы здоровых людей представлены в табл. 2. Установлено, что ГБФ в концентрации 1,0 мМ обладал некоторым активирующим действием на гемокоагуляцию, что демонстрировали результаты оценки АПТВ и анцистронового времени в сравнении с контрольными значениями этих показателей. Однако, начиная с концентрации изофлавоноида 10,0 мМ, были зафиксированы изменения, которые с увеличением концентрации приобретали, как правило, характер гипокоагуляционных сдвигов исследованных показателей. Так, существенное удлинение АПТВ на 33,5% отмечалось при применении 25,0 мМ ГБФ, а достоверное снижение коагуляции в тесте протромбинового времени

наблюдалось и в более низких концентрациях: на 16,9% при 10,0 мМ ($p < 0,05$). В тесте тромбинового времени в концентрациях ГБФ 1,0–25,0 мМ эффект отсутствовал, однако при ее увеличении до 50,0 мМ коагуляция не происходила. Важно отметить, что эффект высоких концентраций ГБФ был сопоставим с действием 0,2–0,5 МЕ/мл гепарина.

Отсутствие радикальных изменений со стороны показателя анцистронового времени позволяет предположить, что исследуемый изофлавоноид практически не влияет на свойства образующегося фибрина.

Анализ сдвигов в системе гемостаза крыс в ответ на хроническое применение ГБФ подтвердил наличие существенных сдвигов в целом ряде изучаемых показателей (табл. 3). Определено, что ведение ГБФ сопровождалось отчетливым и глубоким гипокоагуляционным сдвигом учитываемых показателей гемокоагуляции – АПТВ, ПВ и ТВ, превысивших контрольные значения в 1,4; 1,6 и 1,7 раза соответственно.

Один из интегральных методов исследования системы гемостаза – тромбоэластометрия – как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* позволил провести оценку вклада исследованных участников гемостатических реакций в образование фибрина и описать плотность фибринового сгустка, играющего решающую роль в исходах внутрисосудистого свертывания крови.

Таблица 2

Влияние ГБФ на показатели коагуляционного гемостаза у здоровых доноров в условиях <i>in vitro</i>				
Показатель	АПТВ, с	Протромбиновое время, с	Тромбиновое время, с	Анцистроновое время, с
Плазма-контроль	$32,3 \pm 1,5$ $N = 4$	$11,7 \pm 0,20$ $N = 3$	$17,3 \pm 0,31$ $N = 3$	$28,0 \pm 3,00$ $N = 3$
Плазма + растворитель	$31,1 \pm 4,73$ $N = 9$	$11,8 \pm 0,55$ $N = 9$	$17,4 \pm 0,94$ $N = 9$	$31,1 \pm 1,53$ $N = 11$
ГБФ 1,0 мМ	$26,4 \pm 0,79^*$ $N = 5$	$11,5 \pm 0,11$ $N = 5$	$16,9 \pm 0,09$ $N = 5$	$25,8 \pm 0,78^*$ $N = 5$
ГБФ 10,0 мМ	$30,3 \pm 0,28$ $N = 5$	$12,8 \pm 0,21^*$ $N = 5$	$16,8 \pm 0,05$ $N = 5$	$25,9 \pm 1,19^*$ $N = 5$
ГБФ 25,0 мМ	$46,6 \pm 1,63^*$ $N = 4$	$15,0 \pm 4,41^*$ $N = 8$	$18,1 \pm 0,13$ $N = 4$	$30,1 \pm 15,10$ $N = 5$
ГБФ 50,0 мМ	Нет свертывания $N = 5$	$40,0 \pm 1,38^*$ $N = 5$	Нет свертывания $N = 5$	$37,0 \pm 1,64^*$ $N = 5$
Гепарин 0,2 МЕ/мл	$62,6 \pm 7,40^*$ $N = 4$	$11,7 \pm 0,21$ $N = 4$	$60,1 \pm 30,48^*$ $N = 4$	$31,8 \pm 0,41$ $N = 6$
Гепарин 0,5 МЕ/мл	$123,3 \pm 0,82^*$ $N = 4$	$13,8 \pm 0,48$ $N = 4$	Нет свертывания $N = 5$	$30,0 \pm 0,89$ $N = 6$

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза после 10-дневного энтерального введения 25 мг/кг ГБФ крысам			
Показатель	АПТВ, с	Протромбиновое время, с	Тромбиновое время, с
Контрольные животные	$15,0 \pm 1,62$ $N = 9$	$18,2 \pm 0,83$ $N = 10$	$27,9 \pm 1,41$ $N = 10$
ГБФ	$20,4 \pm 0,91^*$ $N = 8$	$28,2 \pm 1,22^*$ $N = 7$	$48,3 \pm 2,61^*$ $N = 7$
p	$< 0,03$	$< 0,001$	$< 0,001$

Как видно из табл. 4, результаты, полученные при применении данного методического приема, подтвердили вышеприведенные сведения относительно гипокоагуляционной активности ГБФ (по показателям СТ и CFT), не связанной с эф-

фектами используемого растворителя. При этом не было отмечено достоверных изменений скорости образования и плотности фибринового сгустка (по показателям угла α и MCF соответственно).

Т а б л и ц а 4

Влияние ГБФ на показатели тромбоэластограммы здоровых доноров в условиях <i>in vitro</i>				
Показатель	СТ, с	CFT, с	MCF, мм	Угол α , град
Растворитель (этанол 2,5%)	1155 $\pm$ 92 N = 6	675 $\pm$ 46 N = 6	29,8 $\pm$ 0,63 N = 6	26,5 $\pm$ 1,66 N = 6
ГБФ 1,0 мМ	1200 $\pm$ 96 N = 4	662 $\pm$ 235 N = 4	23,8 $\pm$ 5,44 N = 4	27,3 $\pm$ 6,77 N = 4
ГБФ 10,0 мМ	1501 $\pm$ 204 N = 4	1016 $\pm$ 140* N = 4	18,0 $\pm$ 4,85 N = 4	18,8 $\pm$ 2,84 N = 4
ГБФ 25,0 мМ	2197 $\pm$ 167* N = 4	1106 $\pm$ 102* N = 4	27,6 $\pm$ 2,01 N = 4	18,3 $\pm$ 1,31 N = 4
ГБФ 50,0 мМ	3304 $\pm$ 91* N = 4	Нет свертывания N = 4	Нет свертывания N = 4	Нет свертывания N = 6
Гепарин 0,2 МЕ/мл	1825 $\pm$ 16* N = 4	Нет свертывания N = 4	7,0 $\pm$ 1,00* N = 4	Нет свертывания N = 6

ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющий функцию тромбоцитов эффект изучаемого нами препарата не явился неожиданным. Способность флавоноидов и изофлавоноидов подавлять процесс агрегации тромбоцитов известна. Ранее в экспериментах *in vivo* суммарный сухой экстракт из древесины маакии равно как и экстракт той же части растения, содержащий сумму изофлавоноидов, существенно ослабляли агрегацию тромбоцитов у овариоэктомизированных крыс [13].

Предполагается, что механизм антиагрегантного действия флавоноидов может быть связан с ингибированием каскада образования тромбоксана A_2 (ТХА₂), взаимодействием с тромбоксановыми рецепторами, влиянием на внутриклеточные события, инициируемые в результате активирования этих рецепторов, изменением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), ингибированием GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, а также известными антиоксидантными свойствами этих соединений [14].

Отдельно отметим, что недавно было убедительно продемонстрирована способность ряда флавоноидов ингибировать активность метаболического каскада арахидоновой кислоты [15]. Оказалось, что из 29 изученных флавоноидов и изофлавоноидов в эксперименте *in vitro* некоторые проявили себя как антагонисты тромбоксановых рецепторов, а генистеин и дайдзеин в значительной мере подавляли образование ТХА₂, ингибируя активность циклооксигеназы (ЦОГ), сопоставимо с известным ингибитором этого фермента ацетилсалициловой кислотой. Последний факт пред-

ставляется особенно интересным, учитывая, что оба отмеченных соединения, как и использованный нами ГБФ, являются изофлавоноидами. Как известно, активность циклооксигеназы в тромбоцитах обеспечивает метаболизм арахидоновой кислоты с образованием в качестве конечного продукта этого каскада синтеза тромбоксана A_2 . Примечательно, что активность тромбоксансинтазы под влиянием изученных флавоноидов в цитированной выше работе практически не изменялась [15]. Сходные результаты были получены ранее и другими исследователями [16, 17].

Хорошо известна способность тромбина повышать активность тромбоцитов. Специфически взаимодействуя с активируемыми протеазами PAR рецепторами на мембране тромбоцитов, тромбин обуславливает агрегацию последних. Исследования недавних лет, продемонстрировавшие антитромбоцитарное действие ряда флавоноидов, предполагают связь между подавлением амидолитической и протеолитической активности тромбина и угнетением агрегации тромбоцитов [18–20].

Отдельно отметим и возможную антитромбоцитарную активность флавоноидов, обусловленную их антиоксидантными свойствами. Установлена прямая связь между оксидативным стрессом и повышением функциональной активности тромбоцитов [21]. Не исключено, что выявленная активность флавоноидов обусловлена их способностью проявлять себя в качестве сквенджеров активных форм кислорода, свободных радикалов жирных кислот и гидроперекисей липидов [1, 22]. В любом случае установление точного механизма действия исследуемого препарата требует дальнейшего более детального изучения.

Анализируя предполагаемые механизмы воздействия флавоноидов на сложный каскад свертывания крови, следует отметить две основные возможные мишени, играющие ключевую роль в процессе гемокоагуляции. Этими мишенями являются сериновые протеазы: фактора Ха, в комплексе с фактором V активирующий переход протромбина в тромбин, и сам тромбин, обеспечивающий переход фибриногена в фибрин. Исследования последних лет показывают, что природные полифенолы способны ингибировать активность многих ферментов, в том числе сериновых протеаз [23]. Так, было продемонстрировано, что некоторые сульфатированные флавоноиды непрямо ингибируют фактор Ха посредством модулирования активности антитромбина III [24, 25]. А совсем недавно с помощью метода молекулярного моделирования (молекулярного докинга) удалось показать, что четыре флавоноида из 19 изученных полифенолов прямо ингибировали активность фактора Ха, связываясь с активными местами в его молекуле и блокируя тем самым доступ к ней субстратов [26].

Не исключено, что обнаруженные эффекты обусловлены прямым или косвенным воздействием на активность тромбина, ингибирование которой может приводить к развитию как антитромбоцитарного, так и антикоагулянтного эффектов. В ряде исследований, проведенных в последние годы, предпринимались попытки выявить прямое влияние флавоноидов на активность тромбина, фактора, играющего центральную роль в процессе свертывания крови. С помощью экспериментов *in vitro* удалось показать угнетение амидолитической активности тромбина при воздействии полифенольных комплексов и отдельных компонентов, выделенных из различных растений [27, 28]. Использование молекулярного докинга подтвердило способность ряда флавоноидов прямо блокировать активность тромбина за счет связывания с активными центрами его молекулы [18, 29]. И наконец совсем недавно было показано, что из 20 проверенных природных полифенолов только шесть ингибировали амидолитическую активность тромбина и лишь три подавляли его протеолитическую активность, угнетая способность тромбина индуцировать полимеризацию фибриногена [29]. Правда, в данных экспериментах аналогичный эффект фиксировался лишь в концентрации ГБФ 50,0 мМ. В меньших концентрациях прямое антитромбиновое действие соединения не обнаруживалось.

В результате проведенного исследования впервые установлено, что изофлавоноид 7-О-гентио-

биозид формонетина оказывает существенное влияние на процессы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в крови человека в экспериментах *in vitro*.

Нерешенной остается проблема, касающаяся возможности воспроизведения аналогичного действия в условиях целого организма. Эта непростая проблема связана с особенностями химического строения ГБФ, его биодоступности и метаболизма в организме человека. Однако эксперименты с длительным введением ГБФ крысам подтверждают факт наличия антитромбоцитарного и антикоагулянтного действия этого изофлавоноида *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* впервые выявлена способность изофлавоноида 7-О-гентиобиозида формонетина, выделенного из корней маакии амурской, ингибировать ряд показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Этот факт имеет важное практическое значение, поскольку открывает перспективу создания нового лекарственного средства, способного уменьшить вероятность возникновения тромбозов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом ДВО РАН № 15-1-5-002.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Удостоверяем, что протокол исследования соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований. Протокол исследования одобрен Локальным комитетом по биомедицинской этике Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 24 от 02 сентября 2015 г.).

Эксперименты с участием людей и опыты на животных проводили с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2000 г.), «Правил клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003) и «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708 н от 23.08.2010).

ЛИТЕРАТУРА

1. Upadhyay S., Dixit M. Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling // *Oxid. Med. Cell. Longev.* doi: /10.1155/2015/504253. Epub. 2015. Jun 9.
2. Новотный Дж.А. Антоцианины, флавоноиды и сердечно-сосудистые заболевания // *Вопросы диетологии.* 2014; 4 (3): 28–31.
3. Воробьева Е.Н., Фомичева М.А., Воробьев Р.И. и др. Алиментарные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их коррекция // *Атеросклероз.* 2015; 1: 68–73.
4. Jacques P.F., Cassidy A., Peterson J.J., Dwyer J.T. Dietary flavonoid intakes and CVD incidence in the Framingham Offspring Cohort // *Br. J. Nutr.* 2015; 114 (9): 1496 – 1503. doi: 10.1017/S0007114515003141. Epub. 2015. Sep 3.
5. Fedoreev S.A., Kulesh N.I., Glebko L.I. et al. Maksar: a preparation based on Amur Maackia // *Pharm. Chem. J.* 2004; 38: 605–610.
6. Федорев С.А., Кулеш Н.И., Мищенко Н.П. и др. Средство, обладающее противоопухолевой активностью. Патент 2414920 РФ. Бюлл. № 9, 27.03.2011.
7. Плотникова А.М., Шульгау З.Т., Плотникова Т.М. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность экстракта из древесины маакии амурской // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2009; 147 (2): 164–167.
8. Kulesh N.I., Fedoreyev S.A., Veselova V.M. et al. Antioxidant Activity of the Isoflavonoids from the Roots of *Maackia amurensis* // *Nat. Prod. Comm.* 2013; 8 (5): 589–592.
9. Кушнерова Н.Ф., Федорев С.А., Фоменко С.Е. и др. Гепатопротекторные свойства изофлавоноидов из корней *Maackia amurensis* при экспериментальном поражении печени четыреххлористым углеродом // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2014; 77 (2): 26–30.
10. Замятина С.В., Зверев Я.Ф., Кулеш Н.И., Федорев С.А. Средство, обладающее антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Патент 2573379 РФ. Бюлл. № 2, 12.08.2016.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008: 292.
12. Мамаев А.Н., Гильманов А.Ж., Вавилова Т.В., Момот А.П. Преаналитический этап исследования системы гемостаза // *Клин. лаб. диагностика.* 2011; 4: 35–39.
13. Anischenko A.M. Hemoreological effects of complex isoflavonoid preparation in ovariectomized rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (6): 755–757.
14. Fuentes E., Palomo I. Antiplatelet effects of natural bioactive compounds by multiple targets: Food and drug interactions // *J. Funct. Foods.* 2014; 6: 73–81.
15. Karličková J., Říha M., Filipský T. et al. Antiplatelet effects of flavonoids mediated by inhibition of arachidonic acid based pathway. Published on-line. Planta med © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York ISSN 0032-0943. doi:10.1055/s-0035-1557902.
16. Navarro-Nuez L., Lozano M.L., Palomo M. et al. Apigenin inhibits platelet adhesion and thrombus formation and synergizes with aspirin in the suppression of the arachidonic acid pathway // *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56 (9): 2970–2976. doi: 10.1021/jf0723209. Epub. 2008. Apr 15.
17. Navarro-Nuez L., Castillo J., Lozano M.L. et al. Thromboxane A₂ receptor antagonism by flavonoids: structure-activity relationships // *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57 (4): 1589–1594. doi: 10.1021/jf803041k.
18. Mozzicafreddo M., Cuccioloni M., Eleuteri A.M. et al. Flavonoids inhibit the amidolytic activity of human thrombin // *Biochimie.* 2006; 88 (9): 1297–1306. Epub. 2006. Apr 27.
19. Bijak M., Saluk J., Ponczek M.B., Nowak P. Antithrombin effect of polyphenol-rich extracts from black chokeberry and grape seeds // *Phytother. Rec.* 2013; 27 (1): 71–76. doi: 10.1002/ptr.4682. Epub. 2012. Apr 4.
20. Mira A., Alkhiary W., Shimizu K. Antiplatelet and anticoagulant activities of *Angelica shikokiana* extract and its isolated compounds // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015: 1–9. doi: 10.1177/1076029615595879. Epub. 2015. Jul 15.
21. Бышевский А.И., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. М.: Мед. книга, 2003: 95.
22. Cuccioloni M., Mozzicafreddo M., Bonfili L. et al. Natural occurring polyphenols as template for drug design. Focus on serine proteases // *Chem. Biol. Drug Des.* 2009; 74(1): 1–15. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00836.x.
23. Gunnarson G.T., Riaz M., Adams J., Desai U.R. Synthesis of per-sulfated flavonoids using 2,2,2-trichloro ethyl protecting group and their factor Xa inhibition potential // *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13 (5): 1783–1789.
24. Correia-da-Silva M., Susa E., Duarte B. et al. Flavonoids with an oligopolysulfated moiety: a new class of anticoagulant agents // *J. Med. Chem.* 2011; 54 (1): 95–106. doi: 10.1021/jm1013117. Epub. 2010. Dec 7.
25. Bijak M., Ponczek M.B., Nowak P. Polyphenol compounds belonging to flavonoids inhibit activity of coagulation factor X. Intern // *J. Biol. Macromol.* 2014; 65: 129–135. doi: 10.1016/j.jbiomac.2014.01.023. Epub. 2014. Jan 18.
26. Cuccioloni M., Mozzicafreddo M., Sparapani L. et al. Pomegranate fruit components modulate human thrombin // *Fitoterapia.* 2009; 80 (5): 301–305. doi: 10.1016/j.fitote.2009.03.009. Epub. 2009. Apr 7.
27. Pawlaczyk I., Czerchawski L., Kuliczowski W. et al. Anticoagulant and anti-platelet of polyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant *Erigeron canadensis* L. // *Thromb. Res.* 2011; 124 (4): 328–340. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.031. Epub. 2010. Dec 18.
28. Liu L., Ma H., Yang N. et al. A series of natural flavonoids as thrombin inhibitors: structure-activity relationships // *Thromb. Res.* 2010; 126 (5): e365–e378. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.006. Epub. 2010. Sep 15.
29. Bijak M., Ziewiecki R., Saluk J. et al. Thrombin inhibitory activity of some polyphenolic compounds // *Med. Chem. Res.* 2014; 23: 2324–2337. Epub. 2013. Oct 16.

Поступила в редакцию 21.04.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Зверев Яков Фёдорович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Кудин Алексей Владимирович, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Момот Андрей Павлович, д-р мед. наук, профессор Алтайского государственного медицинского университета, Алтайского филиала НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАН, директор Алтайского филиала Гематологического научного центра, г. Барнаул.

Федорев Сергей Александрович, д-р хим. наук, зав. лабораторией химии природных хиноидных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток.

Замятина Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Кулеш Надежда Ивановна, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории химии природных хиноидных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток.

Лычева Наталья Александровна, аспирант кафедры физиологии, мл. науч. сотрудник Алтайского государственного медицинского университета, Алтайского филиала НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Барнаул.

Фёдоров Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

✉ Зверев Яков Фёдорович, e-mail: zver@asmu.ru.

УДК 615.273:57.085

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-30–39

For citation: Zverev Ya.F., Kudinov A.V., Momot A.P., Fedoreyev S.A., Zamyatina S.V., Kulesh N.I., Lychova N.A., Fyodorov D.V. The antiplatelet and anticoagulant activity of 7-O-gentiobiozide formononetin *in vitro* and *in vivo*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 30–39.

The antiplatelet and anticoagulant activity of 7-O-gentiobiozide formononetin *in vitro* and *in vivo*

Zverev Ya.F.¹, Kudinov A.V.¹, Momot A.P.^{1,2,4}, Fedoreyev S.A.³, Zamyatina S.V.¹, Kulesh N.I.³, Lychova N.A.⁴, Fyodorov D.V.¹

¹ Altai State Medical University
40, Lenin Av., Barnaul, 656038, Russian Federation

² Hematological Research Center RAMN, Altai Department
1, Lapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russian Federation

³ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences
159, Pr. 100 let Vladivostoku, Vladivostok, 690022, Russian Federation

⁴ Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences
40 Lenin Av., 656038, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. In experiments *in vitro* and *in vivo* it was investigated the effect of isoflavone 7-O-gentiobiozide formononetin (GBF) isolated from the roots of the plant *Maackia amurensis* (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.), on the processes of vascular-platelet and coagulation hemostasis.

Materials and methods. In experiments using blood of healthy human plasma in concentrations of GBF 1,0–50,0 mM promoted dose-dependently ADP-induced weakening of platelet aggregation. Since the concentration of 10,0 mM GBF induced hypocoagulative changes in blood plasma, comparable with the effect of 0,2–0,5 IU/ml heparin. Revealed hypocoagulative effect was confirmed in the application thromboelastometry, showing pronounced hypocoagulation and a significant reduction in fibrin formation dynamics.

Results. In chronic GBF oral administration to rats at a dose of 25 mg/kg was fixed almost a 10-fold reduction in ADP-induced platelet aggregation, with increased content of these cells in the peripheral blood. Furthermore, in these conditions, there was a pronounced effect of GBF's hypocoagulation which was implemented in inhibiting reactions inner and outer tracks of blood clotting, reducing the rate of formation of fibrin and its mechanical density.

Conclusion. Thus, in experiments *in vitro* and *in vivo* for the first time revealed the ability of isoflavone 7-O-gentiobiosideformononetin extracted from the roots *Maackia amurensis*, inhibit the processes of vascular-platelet and coagulation hemostasis. This fact is of great practical importance, because it opens the prospective of the development of a new drug that can reduce the risk of thrombosis in various cardiovascular diseases.

Keywords: 7-O-gentiobioside formononetin, platelet aggregation, blood clotting, healthy donors, Wistar rats.

REFERENCES

- Upadhyay S., Dixit M. Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 504253. doi: /10.1155/2015/504253. Epub. 2015. Jun 9.
- Novotnyy Dzh. A. Antotsianinyi, flavonoidyi i serdechno-sosudistyie zabolevaniya [Anthocyanins, flavonoids and cardiovascular disease] // *Vopr. Dietol.* 2014; 4 (3): 28–31 (in Russian).
- Vorobeva E.N., Fomicheva M.L., Vorobev R.I. i dr. Alimentarnyye faktoryi riska serdechno-sosudistyyih zabolevaniy i ih korrektsiya [Nutritional risk factors for cardiovascular diseases and their correction] // *Ateroskleroz – Atherosclerosis*, 2015; 1: 68–73 (in Russian).
- Jacques P.F., Cassidy A., Peterson J.J., Dwyer J.T. Dietary flavonoid intakes and CVD incidence in the Framingham Offspring Cohort // *Br. J. Nutr.* 2015; 114 (9): 1496 – 1503. doi: 10.1017/S0007114515003141. Epub. 2015. Sep 3.
- Fedoreev S.A., Kulesh N.I., Glebko L.I. et al. Maksar: a preparation based on Amur *Maackia* // *Pharm. Chem. J.* 2004; 38: 605–610.
- Fedoreev S.A., Kulesh N.I., Mischenko N.P. et al. Sredstvo, obladayuschee protivopuholevoy aktivnostyu [A Means of having anticancer activity]. Patent RF 2414920. Bull. № 9, 27.03. 2011 (in Russian).
- Plotnikova A.M., Shulgau Z.T., Plotnikova T.M. Antitrombogennaya i antitrombotsitarnaya aktivnost ekstrakta iz drevesinyi Maakii amurskoy [Antithrombogenic and antiplatelet activity of the extract from the wood of *Maackia amurensis*] // *Byull. eksperim. biol. i med – Bull. Experim. Biol. and Med.* 2009; 147 (2): 164–167 (in Russian).
- Kulesh N.I., Fedoreyev S.A., Veselova V.M. et al. Antioxidant Activity of the Isoflavonoids from the Roots of *Maackia amurensis* // *Nat. Prod. Comm.* 2013; 8 (5): 589–592.
- Kushnerova N.F., Fedoreev S.A., Fomenko S.E. et al. Gepatoprotekturnyye svoystva izoflavonoidov iz korney Maackia amurensis pri eksperimentalnom porazhenii pecheni chetyrehhlolistyim uglerodom [Hepatoprotective properties of isoflavonoids from the roots of *Maackia amurensis* on experimental liver damage by carbon tetrachloride] // *Eksperim. i klin. Farmakol.* 2014; 77 (2): 26–30 (in Russian).
- Zamyatina S.V., Zverev Ya.F., Kulesh N.I., Fedoreev S.A. Sredstvo, obladayuschee antiagregantnoy i antikoagulyantnoy aktivnostyu [A Means of having antiplatelet and anticoagulant activity] Patent 2573379 RF. Bull. № 2, 12.08.2016 (in Russian).
- Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemyaya terapiya narusheniy gemostaza. Izdanie 3. [Diagnostics and controlled therapy of disorders of hemostasis. Edition 3]. Moscow, Nyudiamed Publ., 2008: 292 (in Russian).
- Mamaev A.N., Gilmanov A.Zh., Vavilova T.V., Momot A.P. Preanaliticheskiy etap is-sledovaniya sistemyi gemostaza [The pre-analytical phase of the study of hemostasis system] // *Klin. lab. diagnostika.* 2011; 4: 35–39 (in Russian).
- Anischenko A.M. Hemoreological effects of complex isoflavonoid preparation in ovariectomized rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154 (6): 755–757.
- Fuentes E., Palomo I. Antiplatelet effects of natural bioactive compounds by multiple targets: Food and drug interactions // *J. Funct. Foods.* 2014; 6: 73–81.
- Karličkova J., Říha M., Filipský T. et al. Antiplatelet effects of flavonoids mediated by inhibition of arachidonic acid based pathway. Published on-line. Planta med © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York ISSN 0032-0943. doi: 10.1055/s-0035-1557902.
- Navarro-Nucez L., Lozano M.L., Palomo M. et al. Apigenin inhibits platelet adhesion and thrombus formation and synergizes with aspirin in the suppression of the arachidonic acid pathway // *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56(9): 2970–2976. doi: 10.1021/jf0723209. Epub. 2008. Apr 15.
- Navarro-Nucez L., Castillo J., Lozano M.L. et al. Thromboxane A₂ receptor antagonism by flavonoids: structure-activity relationships // *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57 (4): 1589–1594. doi: 10.1021/jf803041k.
- Mozzicafreddo M., Cuccioloni M., Eleuteri A.M. et al. Flavonoids inhibit the amidolytic activity of human

- thrombin // *Biochimie*. 2006; 88 (9): 1297–1306. Epub. 2006. Apr 27.
19. Bijak M., Saluk J., Ponczek M.B., Nowak P. Antithrombin effect of polyphenol-rich extracts from black chokeberry and grape seeds // *Phytother. Rec.* 2013; 27 (1): 71–76. doi: 10.1002/ptr.4682. Epub. 2012. Apr 4.
 20. Mira A., Alkhiary W., Shimizu K. Antiplatelet and anticoagulant activities of *Angelica shikokiana* extract and its isolated compounds // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015; 1–9. doi: 10.1177/1076029615595879. Epub. 2015. Jul 15.
 21. Byishevskiy A.Sh., Umutbaeva M.K., Alborov R.G. Svyaz gemostaza s perekisnyim okisleniem lipidov [Link of hemostasis with lipid peroxidation]. Moscow: Med. Kniga Publ., 2003: 95 (in Russian).
 22. Cuccioloni M., Mozzicafreddo M., Bonfili L. et al. Natural occurring polyphenols as template for drug design. Focus on serine proteases // *Chem. Biol. Drug Des.* 2009; 74 (1): 1–15. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00836.x.
 23. Gunnarson G.T., Riaz M., Adams J., Desai U.R. Synthesis of per-sulfated flavonoids using 2,2,2-trichloro ethyl protecting group and their factor Xa inhibition potential // *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13 (5): 1783–1789.
 24. Correia-da-Silva M., Susa E., Duarte B. et al. Flavonoids with an oligopolysulfated moiety: a new class of anticoagulant agents // *J. Med. Chem.* 2011; 54 (1): 95–106. doi: 10.1021/jm1013117. Epub. 2010. Dec 7.
 25. Bijak M., Ponczek M.B., Nowak P. Polyphenol compounds belonging to flavonoids inhibit activity of coagulation factor X. Intern // *J. Biol. Macromol.* 2014; 65: 129–135. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.023. Epub. 2014. Jan 18.
 26. Cuccioloni M., Mozzicafreddo M., Sparapani L. et al. Pomegranate fruit components modulate human thrombin // *Fitoterapia*. 2009; 80 (5): 301–305. doi: 10.1016/j.fitote.2009.03.009. Epub. 2009. Apr 7.
 27. Pawlaczyk I., Czerchawski L., Kuliczowski W. et al. Anticoagulant and anti-platelet of polyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant *Erigeron canadensis* L. // *Thromb. Res.* 2011; 124 (4): 328–340. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.031. Epub. 2010. Dec 18.
 28. Liu L., Ma H., Yang N. et al. A series of natural flavonoids as thrombin inhibitors: structure-activity relationships // *Thromb. Res.* 2010; 126 (5): e365–e378. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.006. Epub. 2010. Sep 15.
 29. Bijak M., Ziewiecki R., Saluk J. et al. Thrombin inhibitory activity of some polyphenolic compounds // *Med. Chem. Res.* 2014; 23: 2324–2337. Epub. 2013. Oct 16.

Received April 21.2016

Accepted July 25.2016

Zverev Yakov F., DM, Professor of the Department Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Kudinov Alexey V., PhD, Associate Professor of the Department Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Momot Andrei P., DM, Professor, Altai State Medical University, Physiological Research Institute of SO RAMN, Altai Department, Director of Hematological Research Center, Altai Department, Barnaul, Russian Federation.

Fedoreyev Sergey Al., DCh, Head of the Laboratory of Chemistry, Natural Quinonoid Compounds, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Zamyatina Svetlana V., PhD, Associate Professor of Biochemistry's Faculty and Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Kulesh Nadezhda Iv., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Chemistry of Natural Quinonoid Compounds, G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Lychova Natalia A., Graduate of Physiological's Faculty, Junior Scientific Researcher, Altai State Medical University, Physiological Research Institute SO RAMN, Altai Department, Barnaul, Russian Federation.

Fyodorov Dmitry V., DM, Head of the Department of Nursing, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

✉ **Zverev Yakov F.**, e-mail: zver@asmu.ru.

УДК 616-092.6:614.253

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-40–51

Для цитирования: Звонарева О.И., Куликов Е.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Федорова О.С., Кириллова Н.А., Старовойтова Е.А., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Есип В.В., Счастный Е.Д., Хурхурова Н.В., Никитина Л.Ю., Голосова Т.Г., Пименов И.Д., Нетаева М.А., Федосенко С.В. Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании: данные многоцентрового исследования в России «Лицом к лицу». *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 40–51.

Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании: данные многоцентрового исследования в России «Лицом к лицу»

Звонарева О.И.¹, Куликов Е.С.², Деев И.А.², Кобякова О.С.², Федорова О.С.², Кириллова Н.А.², Старовойтова Е.А.², Жукова Н.Г.², Жукова И.А.², Есип В.В.³, Счастный Е.Д.⁴, Хурхурова Н.В.⁵, Никитина Л.Ю.⁶, Голосова Т.Г.⁷, Пименов И.Д.², Нетаева М.А.², Федосенко С.В.²

¹ Университет Маастрихта

Нидерланды, Маастрихт, Postbus 616, Maastricht Limburg 6200 MD

² Сибирский государственный медицинский университет

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Консультативно-диагностический центр № 85

Россия, 198260, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 89/3

⁴ Научно-исследовательский институт психического здоровья

Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

⁵ Городская больница № 2 г. Пятигорска

Россия, 357538, г. Пятигорск, ул. Адмиральского, 6

⁶ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

⁷ Городская детская клиническая больница № 4 г. Новокузнецка

Россия, 654063, г. Новокузнецк, ул. Димитрова, 33

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время клинические исследования (КИ) остаются единственной технологией, обеспечивающей доказательство эффективности и безопасности новых лекарственных средств и последующего их выхода на рынок. Врач-исследователь и информированное согласие (ИС) являются основными (и часто единственными) источниками информации для пациента о предстоящем КИ и тем самым непосредственно влияют на восприятие КИ и на решение пациента об участии. Однако до сих пор остается неясной степень влияния данных факторов на участников КИ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие девять центров, расположенных в разных городах Российской Федерации. Основным методом исследования являлось анкетирование пациентов. В рамках исследования пациенту, имеющему опыт участия в КИ и удовлетворяющему критериям отбора, однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник.

Результаты. Для оценки влияния врача-исследователя все респонденты были поделены на две группы: пациенты, знакомившиеся с ИС совместно с врачом и самостоятельно. Самыми важными факторами,

✉ Куликов Евгений Сергеевич, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

влияющими на принятие решения об участии в КИ, оказались: наблюдение профессиональными специалистами ($3,72 \pm 1,00$), регулярное наблюдение за состоянием ($3,66 \pm 0,98$) и более качественная медицинская помощь ($3,62 \pm 1,00$). Данные факторы были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знаковавшихся совместно с врачом ($3,55 \pm 0,94$, vs $4,01 \pm 0,90$, $p = 0,002$; $3,52 \pm 1,01$, vs $3,87 \pm 0,90$, $p = 0,040$; $3,49 \pm 0,94$, vs $3,83 \pm 1,06$, $p = 0,020$ соответственно). При оценке факторов, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании, наиболее значимыми оказались: риск побочных явлений ($3,01 \pm 1,27$), использование нового препарата ($2,68 \pm 1,21$), а также риск попадания в группу плацебо ($2,64 \pm 1,34$) (так называемые объективные факторы риска). При этом факторы – риск побочных явлений и риск попадания в группу плацебо – также были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знаковавшихся с ИС совместно с врачом ($2,87 \pm 1,28$, vs $3,33 \pm 1,17$, $p = 0,024$; $2,51 \pm 1,25$, vs $3,03 \pm 1,34$, $p = 0,022$ соответственно). Кроме того, установлено, что в случае помощи исследователя время ознакомления с ИС сокращается в три раза. Также отмечено влияние сложности текста ИС на принятие решения об участии в КИ. Группа респондентов, оценивших ИС как легкое, оказались более заинтересованы в конечных результатах исследования.

Выводы. При оценке влияния исследователя на процесс ознакомления с информированным согласием принятия решения об участии в КИ установлено, что в случае помощи исследователя время ознакомления с информированным согласием сокращается в три раза. Кроме того, данная группа пациентов в ходе беседы с исследователем начинает ясно представлять суть и общую методологию клинических исследований, что выражается в адекватной оценке объективных факторов риска участия в клинических исследованиях. Таким образом, данная группа пациентов более информирована по сравнению с группой «самостоятельных» участников. По результатам исследования «Лицом к лицу» при проведении клинических исследований в дальнейшем рекомендуется обязательное участие врача при ознакомлении потенциальных участников с ИС.

Ключевые слова: клинические исследования, информированное согласие, принятие решения, восприятие, мотивация, ожидания.

ВВЕДЕНИЕ

Контролируемые клинические исследования (КИ) являются одним из важнейших инструментов для получения доказательных медицинских знаний и ключевым шагом в разработке новых способов профилактики, диагностики и лечения. В настоящее время КИ остаются единственной технологией, обеспечивающей доказательство эффективности и безопасности новых лекарственных средств и последующего их выхода на рынок.

Для защиты участников КИ все исследования, субъектом которых является человек, проводятся в соответствии с принципами Хельсинской декларации и правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice (GCP)), согласно которым пациент может быть включен в исследование только на основании письменного добровольного информированного согласия (ИС) [1, 2]. Поэтому информационный листок пациента и форма письменного информированного согласия являются одними из самых важных документов с точки зрения предоставления потенциальному участнику полной информации обо всех аспектах

проведения клинического исследования и, соответственно, принятия решения об участии в исследовании. В этой связи принципам и правилам разработки данного документа уделяется большое внимание как со стороны компаний-разработчиков медицинских технологий, так и со стороны регуляторных органов.

Согласно результатам, полученными зарубежными исследователями, пациенты не всегда полностью представляют, что такое КИ, в каких условиях они проводятся и каковы права пациентов как субъектов исследования [3, 4]. Для поддержки корректной разработки структуры и содержания ИС принимаются рекомендации, регламенты и нормативные акты. Так, подобные рекомендации разработаны Национальным институтом онкологии (National Cancer Institute (NCI)) и предписывают использовать слова, которые знакомы читателю, давать определение медицинской терминологии, сокращать длину предложений и абзацев, излагать материал в логической последовательности, выделять ключевые моменты и использовать размер шрифта не менее 12 пунктов [5]. В стандарте GCP также подчеркивается, что «устная и письменная информация об исследовании,

включая письменную форму информированного согласия, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту», а также «исследователь должен предоставить субъекту достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия» [1]. Согласно Федеральному Закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», участник клинического исследования должен быть письменно информирован о сущности КИ, о его целях и продолжительности, об условиях участия в исследовании, ожидаемой эффективности нового метода лечения или лекарственного средства, а также степени риска для пациента, других перспективах и способах лечения.

Однако в условиях реальной клинической практики пациент не всегда знает о нормативном обеспечении процесса разработки информированного согласия и сталкивается с уже разработанным и одобренным комитетами по этике документом. В таких условиях единственным дополнительным источником информации для пациента выступает врач-исследователь, проводящий процедуру получения информированного согласия. Поэтому при принятии решения пациенты часто опираются на мнение врача-исследователя, обладающего профессиональными компетенциями и специальными знаниями, в этом случае врач-исследователь является единственным посредником между пациентом и предстоящим исследованием. По мнению зарубежных исследователей, доверительные отношения между исследователем и пациентом являются значимым фактором при принятии решения об участии в КИ [6, 7]. Так, по сообщению Lee SJ et al., каждый четвертый (26,8%) пациент согласился принять участие в КИ по совету лечащего врача [8]. Важными аспектами, напрямую связанными с ролью врача-исследователя в процессе принятия решения об участии в исследовании, также являются: создание ощущения доверия (между всеми сторонами КИ, в том числе и членами семьи пациента), оказание поддержки, а также интерпретация медицинских аспектов КИ [9].

Таким образом, врач-исследователь и ИС являются основными (и часто единственными) источниками информации для пациента о предстоящем КИ и тем самым непосредственно влияют на его восприятие и на решение пациента об участии. Однако до сих пор остается неясной степень влияния данных факторов на участников КИ.

По данным многоцентрового исследования «Лицом к лицу», проведенного на территории Российской Федерации, сделана попытка оценить влияние условий ознакомления с согласием и сложности восприятия ИС пациентами на решение об участии и ожидания пациентов от исследования. Данное исследование позволит оптимизировать процесс предоставления достоверной и полной информации о КИ потенциальным участникам в России и усвоения ими этой информации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие девять центров, расположенных в различных городах Российской Федерации (г. Томск, Санкт-Петербург, Новокузнецк, Ханты-Мансийск, Пятигорск). Исследование было выполнено по единому протоколу в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Исследование было одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (закключение № 3606 от 24.02.2014).

В рамках протокола опыт участия в КИ определялся как факт подписания информированного согласия и проведения всех запланированных процедур как минимум одного визита клинического исследования, имеющего разрешение на проведение Минздрава России. Гарантом соответствия критериям включения являлся главный исследователь центра, который проводил оценку соответствия и предоставлял ссылку на вопросник пациенту.

В данное исследование не включались пациенты, которые, по мнению исследователя, были не способны ориентироваться в окружающем пространстве и собственной личности, понимать значение своих действий или руководить ими, а также пациенты, имеющие опыт участия в научных исследовательских проектах (исследования, выполняемые в рамках исполнения научных грантов, выполнения научных работ на соискание ученых степеней).

Основным методом исследования являлось анкетирование пациента. В рамках данного исследования пациенту, имеющему опыт участия в КИ и удовлетворяющему критериям отбора, однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник. Ни главный исследователь, ни персонал исследовательского центра не мог повлиять и (или) ознакомиться с ответами пациента. В исследовании приняли участие пациенты поздних фаз (II и III фазы) по следующим нозологическим областям: терапия, пульмонология, неврология и др.

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica for Windows Version 10.0. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 или 2-сторонний критерий Фишера. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни. Для оценки вероятностей использовали программу Statcalc Version 6. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде $\bar{X} \pm x$, где $\bar{X}$ – среднее арифметическое, x – стандартное отклонение, n – количество пациентов. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

В исследование было включено 184 пациента, средний возраст которых составил $(57,69 \pm 18,40)$ лет. В исследуемой выборке мужчины и женщины были сопоставимы как по возрасту ($(56,85 \pm 19,94)$ лет, $n = 79$, vs $(58,32 \pm 17,21)$ лет, $n = 105$, $p = 0,934$), так и по гендерному признаку (ОШ 1,33, 95% ДИ 0,93–1,90).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки влияния врача-исследователя все респонденты были поделены на две группы: пациенты, знакомившиеся с ИС совместно с врачом ($n = 96$) и самостоятельно ($n = 76$). Характеристики респондентов обеих групп представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Сравнение респондентов, читавших ИС с врачом, с группой, читавших ИС самостоятельно			
Параметр	С врачом	Самостоятельно	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет	$58,50 \pm 18,02$	$52,72 \pm 17,75$	0,030*
Пол (женщины / мужчины)	50 (52,1%) / 46 (47,9%)	44 (57,9%) / 32 (42,1%)	0,79 (0,43–1,45)
Образование (полное среднее / высшее)	42 (43,8%) / 33 (34,4%)	26 (34,7%) / 33 (44,0%)	0,79 (0,81–3,21)
Семейное положение (женат / вдовец)	56 (58,3%) / 22 (22,9%)	42 (56,0%) / 12 (16,0%)	0,73 (0,63–1,72)
Социальный статус (пенсионер / рабочий)	63 (67,0%) / 13 (13,8%)	33 (43,4%) / 8 (10,5%)	1,18 (0,44–3,12)
Доход (10–15 тыс. руб. / 15–20 тыс. руб.)	42 (43,8%) / 24 (25,0%)	26 (34,2%) / 23 (30,3%)	1,55 (0,73–3,29)
Участие в КИ на данный момент (да / нет)	69 (74,2%) / 24 (25,8%)	39 (52,0%) / 36 (48,0%)	2,65 (1,39–5,08)
Первый опыт КИ (да / нет)	64 (69,6%) / 28 (30,4%)	33 (45,2%) / 40 (54,8%)	2,77 (1,46–5,26)
Закончил хотя бы 1 КИ? (да / нет)	63 (92,7%) / 5 (7,3%)	62 (95,4%) / 3 (4,6%)	0,61 (0,14–2,66)
Количество участия в КИ	$1,82 \pm 1,81$	$1,94 \pm 1,21$	0,036*

* p

Таким образом, респонденты, знакомившиеся с ИС вместе с исследователем, были достоверно старше и приняли участие в меньшем количестве КИ по сравнению с группой респондентов, читавших ИС без помощи врача. Кроме того, при сравнении двух групп в случае участников, знакомившихся с ИС вместе с врачом, преобладали респонденты, для которых данное КИ было первым и те, которые участвовали в КИ на момент проведения исследования.

Согласно полученным результатам, среднее время ознакомления с ИС в общей популяции – $(5,46 \pm 11,74)$ ч, в случае совместного ознакомления с исследователем среднее время составило $(3,10 \pm 9,26)$ ч, $n = 89$. Пациенты, читавшие ИС без помощи исследователя, тратили практически в три раза больше времени $(8,63 \pm 13,90)$ ч, $n = 71$, $p = 0,004$.

В рамках исследования также оценивали насколько полно и понятно врачи-исследователи отвечали на задаваемые вопросы. Интересно,

что в среднем пациенты, прибегавшие к помощи врача-исследователя, оценили полученные ответы на свои вопросы хуже в сравнении с теми, кто ознакомился с ИС самостоятельно ($3,34 \pm 0,94$, vs $3,72 \pm 1,02$, $p = 0,005$, по шкале от 1 до 5, где 1 – «совсем непонятно», 3 – «достаточно понятно», 5 – «чрезвычайно понятно»). В то же время респонденты, прибегавшие к помощи врача, оценили сложность текста так же, как и «самостоятельные» респонденты ($1,77 \pm 0,80$, vs $1,62 \pm 0,82$, $p = 0,140$). При этом ни один из респондентов, знакомившихся с ИС с врачом-исследователем, не посчитал текст чрезвычайно сложным.

В данной работе также оценивали, как изменился интерес участника после ознакомления с ИС. В тех случаях, когда врач участвовал в ознакомлении с ИС вместе с респондентом, отмечалось статистически незначимое увеличение интереса по сравнению с группой самостоятельно читавших ИС ($3,40 \pm 0,95$, vs $3,32 \pm 0,79$,

$p = 0,527$). При этом и ожидания от участия были оправданы в одинаковой мере ($3,47 \pm 0,96$, vs $3,22 \pm 0,87$, $p = 0,074$).

Для оценки важности тех или иных факторов при принятии решения об участии в клиническом исследовании респондентам был задан вопрос «Какие факторы для Вас были наиболее важными при принятии решения об участии в клиническом исследовании?». Каждый фактор предлагалось оценить по пятибалльной шкале, где 1 – «совсем неважно», 2 – «недостаточно важно», 3 – «достаточно важно», 4 – «очень важно» и 5 – «чрезвычайно важно» (табл. 2).

Все факторы были оценены обеими группами респондентов в диапазоне ответов от «достаточно важно» до «очень важно». При этом такие факторы, как «наблюдение профессиональными специалистами», «регулярное наблюдение за моим состоянием» и «более качественная медицинская помощь» были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знакомившихся совместно с врачом.

Далее проанализированы факторы, которые отрицательно повлияли на интерес к участию в исследовании, предложив также оценить важность каждого фактора по пятибалльной шкале (табл. 3).

Т а б л и ц а 2

Оценка важности факторов при принятии решения об участии в клиническом исследовании				
Фактор	Средний балл			p^*
	Общий	С врачом	Самостоятельно	
Наблюдение профессиональными специалистами	$3,72 \pm 1,00$	$3,55 \pm 0,94$	$4,01 \pm 0,90$	0,002
Регулярное наблюдение за моим состоянием	$3,66 \pm 0,98$	$3,52 \pm 1,01$	$3,87 \pm 0,90$	0,040
Более качественная медицинская помощь	$3,62 \pm 1,00$	$3,49 \pm 0,94$	$3,83 \pm 1,06$	0,020
Получение бесплатного лечения	$3,61 \pm 1,06$	$3,51 \pm 1,05$	$3,80 \pm 1,02$	0,069
Возможность пройти дополнительные обследования	$3,50 \pm 1,03$	$3,48 \pm 1,02$	$3,67 \pm 0,99$	0,224
Получение новых данных о моем заболевании	$3,48 \pm 1,03$	$3,36 \pm 1,05$	$3,65 \pm 1,00$	0,094
Получение результатов исследования по его окончании	$3,36 \pm 1,07$	$3,27 \pm 1,06$	$3,47 \pm 1,11$	0,235
Внести свой вклад на пользу обществу	$3,20 \pm 1,03$	$3,12 \pm 1,03$	$3,26 \pm 1,09$	0,490
Получение новых данных об исследуемом препарате	$3,14 \pm 1,19$	$3,18 \pm 1,13$	$3,16 \pm 1,23$	0,796
Знание о том, что я могу прекратить участие в любой момент	$3,08 \pm 1,13$	$3,02 \pm 1,11$	$3,28 \pm 1,12$	0,154

Здесь и в табл. 3: *знакомившиеся с ИС с врачом в сравнении с читавшими самостоятельно.

Т а б л и ц а 3

Оценка важности факторов, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании				
Фактор	Средний балл			p^*
	Общий	С врачом	Самостоятельно	
Риск побочных явлений	$3,01 \pm 1,27$	$2,87 \pm 1,28$	$3,33 \pm 1,17$	0,024
Новый исследуемый препарат	$2,68 \pm 1,21$	$2,65 \pm 1,23$	$2,93 \pm 1,11$	0,085
Риск попадания в группу плацебо	$2,64 \pm 1,34$	$2,51 \pm 1,25$	$3,03 \pm 1,34$	0,022
Необходимость регулярного посещения клиники	$2,43 \pm 1,20$	$2,34 \pm 1,16$	$2,66 \pm 1,24$	0,108
Необходимость проходить обследования и процедуры	$2,41 \pm 1,23$	$2,42 \pm 1,23$	$2,52 \pm 1,18$	0,620
Необходимость регулярно заполнять дневники и формы	$2,22 \pm 1,17$	$2,13 \pm 1,17$	$2,46 \pm 1,18$	0,061

Практически все факторы были оценены респондентами в диапазоне от «недостаточно важно», до «достаточно важно». При этом такие факторы, как «риск побочных явлений» и «риск попадания в группу плацебо», были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знакомившихся совместно с врачом.

Далее оценивалось, как сложность восприятия ИС влияет на те или иные факторы при принятии решения об участии в ИИ. Для этого все респонденты были разделены на две группы по результату ответа на вопрос «Насколько сложно было для Вас понять текст информированного согла-

сия?». В первую группу попали респонденты, выбравшие вариант ответа «совсем несложно» ($n = 83$), т.е. респонденты, оценившие ИС как относительно легкое. Во вторую группу вошли пациенты, оценившие ИС как сложное ($n = 92$). В табл. 4 представлены характеристики респондентов.

Таким образом, респонденты в различных группах отличались по возрасту и социальному статусу. Так, пациенты, оценившие ИС как легкое, были достоверно моложе и чаще являлись служащими по сравнению с респондентами, посчитавшими ИС сложным. Далее также оценивалась важность факторов при принятии решения об участии в ИИ (табл. 5).

Т а б л и ц а 4

Сравнение респондентов оценивших ИС как легкое с группой оценивших ИС как сложное			
Параметр	Легко	Сложно	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет	53,25 ± 17,79	58,72 ± 18,02	0,021*
Пол (женщины / мужчины)	51 (61,5%) / 32(38,5%)	45 (48,9%) / 47(51,1%)	1,67 (0,91–3,04)
Образование (полное среднее / высшее)	31 (37,8%) / 39 (47,6%)	38 (41,3%) / 28 (30,4%)	0,59 (0,30–1,16)
Семейное положение (женат / вдовец)	42 (51,2%) / 14(17,1%)	57 (62,0%) / 20(21,7%)	1,05 (0,48–2,32)
Социальный статус (пенсионер/служащий)	42 (51,2%) / 18 (22,0%)	56 (60,9%) / 10(11,0%)	0,42 (0,17–0,99)
Доход (10–15 тыс. руб. / 15–20 тыс. руб.)	29 (35,0%) / 26 (31,3%)	41 (44,6%) / 22 (24,0%)	0,60 (0,29–1,26)
Участие в КИ на данный момент (да / нет)	48 (60,8%) / 31 (39,2%)	62 (68,1%) / 29 (31,9%)	0,72 (0,39–1,36)
Первый опыт КИ (да / нет)	45 (56,3%) / 35(43,7%)	53 (60,2%) / 35 (39,8%)	0,85 (0,46–1,57)
Закончил хотя бы 1 КИ? (да / нет)	62 (96,9%) / 2 (3,1%)	66 (91,7%) / 6 (8,3%)	2,82 (0,59–14,49)
Количество участия в КИ	1,89 ± 1,77	1,87 ± 1,34	0,201*

*p

Т а б л и ц а 5

Оценка важности факторов при принятии решения об участии в клиническом исследовании				
Фактор	Средний балл			p*
	Общий	Легко	Сложно	
Наблюдение профессиональными специалистами	3,72 ± 1,00	3,84 ± 0,97	3,67 ± 0,92	0,209
Регулярное наблюдение за моим состоянием	3,66 ± 0,98	3,75 ± 1,01	3,58 ± 0,97	0,305
Более качественная медицинская помощь	3,62 ± 1,00	3,77 ± 1,02	3,52 ± 0,97	0,108
Получение бесплатного лечения	3,61 ± 1,06	3,69 ± 1,07	3,61 ± 1,00	0,645
Возможность пройти дополнительные обследования	3,50 ± 1,03	3,65 ± 0,98	3,47 ± 1,03	0,348
Получение новых данных о моем заболевании	3,48 ± 1,03	3,66 ± 0,98	3,29 ± 1,08	0,043
Получение результатов исследования по его окончании	3,36 ± 1,077	3,54 ± 1,11	3,17 ± 1,05	0,030
Внести свой вклад на пользу обществу	3,20 ± 1,03	3,28 ± 1,03	3,10 ± 1,07	0,321
Получение новых данных об исследуемом препарате	3,14 ± 1,19	3,25 ± 1,23	3,07 ± 1,12	0,392
Знание о том, что я могу прекратить участие в любой момент	3,08 ± 1,13	3,08 ± 1,18	3,19 ± 1,04	0,440

*оценившие ИС как легкое в сравнении с оценившими ИС как сложное.

Все факторы были оценены респондентами в диапазоне ответов от «достаточно важно» до «очень важно». Статистически значимые различия были выявлены для факторов «получение новых данных о моем заболевании» и «получение результатов исследования по его окончании».

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевая роль исследователя, способная повлиять на процесс принятия решения об участии в КИ, неоднократно обсуждалась в зарубежной литературе. Так, по результатам мировых исследований, далеко не все пациенты до конца читают и пытаются понять ИС [10]. Более того, пациентам сложно усвоить всю информацию, содержащуюся в ИС [10–14], тем самым нарушается один из принципов Хельсинской декларации о должном информировании потенциальных участников КИ. Так, в исследовании, проведенном Meneguini S. et al., половина пациентов не понимали текста ИС, а практически каждый третий (32,9%) не читал ИС, прежде чем подписать его [10]. По данным Daugherty C. et al., только треть пациентов (33%) были в состоянии указать цель КИ, в котором они принимали участие [12]. В исследовании Knifed E.

et al., направленного на восприятие ИС, большинство пациентов продемонстрировали общее понимание ИС, тем не менее 29% признали, что не смогли бы назвать потенциальные риски, ассоциированные с КИ [13]. Таким образом, принимая во внимание, что печатная форма ИС не всегда дает ясное представление о предстоящем исследовании, ключевой задачей врача при общении с будущим участником является помощь в принятии взвешенного решения о вступлении в исследование, разъяснение всех аспектов клинического исследования, помощь в адекватной оценке пользы и рисков от участия в КИ и информирование о правах и обязанностях участника.

По результатам данной работы, больше половины участников (55%) обращались за помощью к врачу при ознакомлении с ИС, что соотносится с данными международных исследований. Так, в исследовании The 2013 CISCPR Perceptions & Insights Study (Report on The Informed Consent Process), шесть из 10 пациентов читали ИС самостоятельно, но в Европе этот показатель составил только 47% [15]. В данном исследовании пациенты, обратившиеся за помощью к врачу, были достоверно старше, чем в группе, читавших ИС самостоятельно. Кроме того, данная группа является и менее

опытной – пациенты, прибегавшие к помощи врача на момент проведения исследования, приняли участие в достоверно меньшем количестве КИ, чем пациенты в сравниваемой группе. Таким образом, решение обратиться за помощью к исследователю может быть объяснено отсутствием опыта у потенциальных участников КИ, а также возрастом респондентов в данной группе. По данным зарубежных авторов, возраст является одним из факторов, негативно влияющим на понимание ИС. Согласно результатам, полученным в Корее, более молодые пациенты оказались более осведомленными о рисках, связанных с различными эндоскопическими процедурами, чем пациенты средней и старшей возрастных групп. Кроме того, группа пациентов с более высоким уровнем образования (закончившие университет) были более осведомленными о кровотечении или перфорации, чем менее образованные пациенты [16].

Аналогичные данные приводят Crepeau A.E. et al.: после обсуждения процедуры (ортопедической операции) с хирургом и чтения ИС каждому пациенту предлагали заполнить опросник для оценки понимания ИС. Аналогичный опросник предлагался повторно в первый послеоперационный день. По результатам анкетирования пациенты с высшим образованием справились с вопросами лучше, чем пациенты без высшего образования в случаях как до, так и после оперативного лечения. Пациенты моложе 50 лет также показали достоверно лучшие результаты, чем более возрастная группа [14].

В представленном исследовании такой фактор, как уровень образования, не имел достоверных различий ни между группами пациентов, знакомившихся с ИС самостоятельно или с врачом, ни между группами, оценивших ИС как легкое или сложное. Также более молодые пациенты чаще оценивали ИС как более легкое, что, вероятно, и объясняет самостоятельное ознакомление с ИС данной группой респондентов. Важным отличием между двумя группами, которое удалось выявить, является время ознакомления с ИС. Так, при аналогичной оценке сложности текста в случае обращения за помощью к исследователю время ознакомления с информированным согласием сокращалось в три раза. Кроме того, после ознакомления с ИС вместе с врачом был отмечен достоверный рост интереса к клиническому исследованию со стороны респондентов.

В исследовании «Лицом к лицу» оценивалась важность тех или иных факторов, влияющих на принятие решение об участии в КИ. Самыми важными оказались: «наблюдение профессиональ-

ми специалистами», «регулярное наблюдение за моим состоянием» и «более качественная медицинская помощь». Отмечено, что именно по указанным факторам были выявлены различия между группой «самостоятельных» и группой обратившихся за помощью к врачу. Так, участники КИ, читавшие ИС совместно с врачом, посчитали данные факторы менее важными, чем группа «самостоятельных» пациентов. Закономерным объяснением данной находки является то, что данная группа пациентов в ходе беседы с исследователем начинает ясно представлять суть и общую методологию клинических исследований (пусть и при меньшем опыте участия в КИ), становится более осведомленной о принципах GCP, понимает, что КИ проводятся высококвалифицированными специалистами и подразумевают постоянный мониторинг состояния пациентов со стороны медицинского персонала. Поэтому «регулярное наблюдение профессионалами» и «качественная помощь» воспринимаются респондентами как должное. С другой стороны, респонденты, самостоятельно читавшие ИС, скорее всего переоценили факторы, напрямую зависящие от исследователей, не получив необходимых разъяснений, имели завышенные ожидания от предстоящего исследования.

При оценке факторов, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании, наиболее значимыми оказались риск побочных явлений, использование нового препарата, а также риск попадания в группу плацебо: так называемые объективные риски при участии в КИ, дополнительные посещения клиники, заполнение дневников, прохождение дополнительных процедур, скорее не риски, а факторы неудобства. Поэтому закономерно, что респонденты оценивают объективные факторы выше, чем факторы неудобства. При этом для группы пациентов, читавших ИС совместно с исследователем, факторы «риск побочных явлений» и «риск попадания в группу плацебо» оказались менее значимы, чем в группе самостоятельных пациентов. Следовательно, выявленные различия объясняются тем, что пациенты после объяснений исследователя становятся более осведомленными о предстоящем исследовании, лучше осознают риски участия, правильно оценивают вероятность попадания в группу плацебо и готовы к более высокой в сравнении с реальной практикой организационной и клинической нагрузкой.

Также оценивалось влияние сложности текста ИС на принятие решения об участии в клиническом исследовании. Более легким текст ИС посчитали респонденты молодого возраста. Кроме

того, группа респондентов, оценивших ИС как легкое, оказались более заинтересованы в конечных результатах исследования.

По сообщениям иностранных исследователей, более заинтересованы в исследованиях оказываются более молодые респонденты мужского пола [17], а также респонденты с неоконченным высшим либо высшим образованием [18], что лишь отчасти совпадает с представленными результатами. Учитывая то, что вне зависимости от восприятия ИС как легкое или сложное, не было найдено достоверных различий в факторах принятия решения об участии в клиническом исследовании, можно предполагать, что информированное согласие наполняется текстом правильно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке влияния исследователя на процесс ознакомления с информированным согласием и принятия решения об участии в КИ, установлено, что в случае помощи исследователя время ознакомления с информированным согласием сокращается в три раза. Кроме того, данная группа пациентов в ходе беседы с исследователем начинает ясно представлять суть и общую методологию клинических исследований, что выражается в адекватной оценке объективных факторов риска участия в клинических исследованиях (таких, как риск побочных явлений, а также риск попадания в группу плацебо). Таким образом, данная группа пациентов более информирована по сравнению с группой «самостоятельных» участников. С одной стороны, выявленная специфика отношений врача-исследователя и пациента в России в виде тесного межличностного контакта, создания атмосферы доверия формирует для пациента максимально комфортные условия участия, ощущение безопасности и качественной медицинской помощи. С другой стороны, вероятно, является источником потенциальных рисков этического конфликта. По результатам исследования «Лицом к лицу» при проведении клинических исследований в дальнейшем можно рекомендовать обязательное участие врача при ознакомлении потенциальных участников с ИС.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (дата обращения: 09.07.2016).
2. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (дата обращения: 11.07.2016).
3. Behrendt C., Gözl T., Roesler C., Bertz H., Wünsch A. What do our patients understand about their trial participation? Assessing patients' understanding of their informed consent consultation about randomised clinical trials. // *J Med Ethics*. 2011; 37 (2): 74–80. doi: 10.1136/jme.2010.035485. Epub 2010 Nov 23.
4. Carvalho A.A., Costa L.R. Mothers' perceptions of their child's enrollment in a randomized clinical trial: poor understanding, vulnerability and contradictory feelings. // *BMC Med Ethics*. 2013 Dec 10. V. 14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029166/> (дата обращения: 11.07.2016).
5. Baer A.R., Good M., Schapira L. A New Look at Informed Consent for Cancer Clinical Trials. // *J. Oncol. Pract.* 2011; 7 (4): 267–270. doi: 10.1200/JOP.2011.000347. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140452/> (дата обращения: 11.07.2016).
6. Pick A., Gilbert K., McCaul J. The role of effective communication in achieving informed consent for clinical trials // *Nurs. Stand.* 2014; 29 (10): 45–48. doi: 10.7748/ns.29.10.45.e9443.
7. Grant C.H. 3rd, Cissna K.N., Rosenfeld L.B. Patients' perceptions of physicians communication and outcomes of the accrual to trial process // *Health Commun.* 2000; 12 (1): 23–39. doi: 10.1207/S15327027HC1201_02
8. Lee S.J., Park L.C., Lee J., Kim S., Choi M.K., Hong J.Y., Park S., Maeng C.H., Chang W., Kim Y.S., Park S.H., Park J.O., Lim H.Y., Kang W.K., Park Y.S. Unique perception of clinical trials by Korean cancer patients // *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-594. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572433/> (дата обращения: 11.07.2016).
9. Albrecht T.L., Eggly S.S., Gleason M.E., Harper F.W., Foster T.S., Peterson A.M., Orom H., Penner L.A., Ruckdeschel J.C. Influence of clinical communication on patients' decision making on participation in clinical trials. // *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (16): 2666–2673. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8114. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807688/> (дата обращения: 11.07.2016).
10. Meneguín S., Zoboli E.L., Domingues R.Z., Nobre M.R., César L.A. Informed consent as viewed by patients participating in cardiology drug trial // *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (1): 4–9.
11. Meneguín S., Aparecido Ayres J. Perception of the informed consent form by participants in clinical trials //

- Invest. Educ. Enferm.* 2014; 32 (1): 97–102. doi: 10.1590/S0120-53072014000100011.
12. Daugherty C., Ratain M.J., Grochowski E., Stocking C., Kodish E., Mick R., Siegler M. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials // *J. Clin. Oncol.* 1995; 13 (5): 1062–1072.
13. Knifed E., Lipsman N., Mason W., Bernstein M. Patients' perception of the informed consent process for neurooncology clinical trials // *Neur. Oncol.* 2008; 10 (3): 348–354. doi: 10.1215/15228517-2008-007. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563057/> (дата обращения: 11.07.2016).
14. Crepeau A.E., McKinney B.I., Fox-Ryvicker M., Castelli J., Penna J., Wang E.D. Prospective evaluation of patient comprehension of informed consent // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011; 93 (19): e114 (1-7). doi: 10.2106/JBJS.J.01325.
15. CISCRP Perceptions & Insights Study (Report on The Informed Consent Process) URL: <https://www.ciscrp.org/download/2013-ciscrp-perceptions-insights-study-the-informed-consent-process/?wpdmdl=4977> (дата обращения: 11.07.2016).
16. Song J.H., Yoon H.S., Min B.H., Lee J.H., Kim Y.H., Chang D.K., Son H.J., Rhee P.L., Rhee J.C., Kim J.J. Acceptance and understanding of the informed consent procedure prior to gastrointestinal endoscopy by patients: a single-center experience in Korea // *Korean. J. Intern. Med.* 2010; 25 (1): 36–43. doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.36. Epub 2010 Feb 26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829414/> (дата обращения: 11.07.2016).
17. Murthy V.H., Krumholz H.M., Gross C.P. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities // *JAMA.* 2004; 291 (22): 2720–2726. doi: 10.1001/jama.291.22.2720
18. Cobb E.M., Singer D.C., Davis M.M. Public interest in medical research participation: differences by volunteer status and study type // *Clin. Transl. Sci.* 2014; 7 (2): 145–149. doi: 10.1111/cts.12142. Epub 2014 Jan 23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012324/> (дата обращения: 11.07.2016).

Поступила в редакцию 06.06.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Звонарева Ольга Игоревна, науч. сотрудник кафедры здравоохранения, этики и общества Департамента здравоохранения, Университет Маастрихта, Нидерланды.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Кириллова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии СибГМУ, г. Томск.

Старовойтова Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, г. Томск.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, г. Томск.

Есип Валерия Владимировна, терапевт 1 консультативного отделения Консультативно-диагностического центра № 85», г. Санкт-Петербург.

Счастный Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья, г. Томск.

Хурхурова Наталья Вячеславовна, пульмонолог, зам. главного врача по КЭР Городской больницы № 2 г. Пятигорска, г. Пятигорск.

Никитина Лидия Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, г. Ханты-Мансийск.

Голосова Татьяна Геннадьевна, зав. пульмоаллергологическим отделением Городской детской клинической больницы № 4 г. Новокузнецка, г. Новокузнецк.

Пименов Игорь Дмитриевич, студент VI курса лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Нетаева Мария Александровна, руководитель международного отдела СибГМУ, г. Томск.

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

✉ Куликов Евгений Сергеевич, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

УДК 616-092.6:614.253

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-40-51

For citation: Zvonareva O.I., Kulikov E.S., Deev I.A., Kobyakova O.S., Fedorova O.S., Kirillova N. A., Starovoytova E.A., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Esip V.V., Schastnyy E.D., Khurkhurova N.V., Nikitina L.Yu., Golosova T.S., Pimenov I.D.; Netaeva M.A., Fedosenko S.V. Role of Informed Consent in a Decision-making on Participation in The Clinical Trial: Multicenter study in Russia "Face to Face". *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 40–51.

Role of Informed Consent in a Decision-making on Participation in The Clinical Trial: Multicenter study in Russia "Face to Face"

Zvonareva O.I.¹, Kulikov E.S.², Deev I.A.², Kobyakova O.S.², Fedorova O.S.², Kirillova N. A.², Starovoytova E.A.², Zhukova N.G.², Zhukova I.A.², Esip V.V.³, Schastnyy E.D.⁴, Khurkhurova N.V.⁵, Nikitina L.Yu.⁶, Golosova T.S.⁷, Pimenov I.D.¹, Netaeva M.A.¹, Fedosenko S.V.¹

¹ Maastricht University

Postbus 616, Maastricht Limburg 6200 MD, Netherlands

² Siberian State Medical University

2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Budget Healthcare Institution "Consultative-Diagnostic Center № 85"

89/3, Av. Veteranov, Saint-Petersburg, 198260, Russian Federation

⁴ Mental Health Research Institute

4, Aleutskaya St., Tomsk, 634014, Russian Federation

⁵ State budgetary institution of healthcare of Stavropol region "City hospital № 2" of Pyatigorsk

6, Admiralskogo, Pyatigorsk, 357538, Russian Federation

⁶ Khanty-Mansiysk State Medical Academy

4, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation

⁷ Novokuznetsk Municipal Children Hospital 4

33, Dimitrova St., Novokuznetsk, 654063, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Currently, clinical trials (CT) remain the only technology, which provides proof of efficacy and safety of new drugs and their subsequent release to the market. Medical researcher and informed consent (IC) are the main (and often the only) source of information for the patient about the upcoming clinical trials, and thus have a direct impact on the perception of clinical trials, and on the patient's decision about participation. However, the degree of influence of these factors on the clinical trials participants still remains unclear.

Materials and methods. A multicenter cross-sectional study was conducted in different cities of the Russian Federation. Patients who had previous experience in CTs (or were enrolled in a CT at the time of this study) were asked to complete a questionnaire.

Results. To assess the impact of researcher, all respondents were divided into 2 groups: patients that acquainted with IC in collaboration with the researcher, and the other group, which reviewed IC form independently. We evaluated the importance of the factors influencing the decision-making process on participation in clinical trials. According to our data, the most important factors were professional monitoring services ($3,72 \pm 1,00$), regular condition monitoring ($3,66 \pm 0,98$), and better medical care ($3,62 \pm 1,00$). These factors were evaluated at significantly lower score by group of patients that acquainted with IC together with the researcher ($3,55 \pm 0,94$, vs $4,01 \pm 0,90$, $p = 0,002$; $3,52 \pm 1,01$ vs $3,87 \pm 0,90$, $p = 0,040$; $3,49 \pm 0,94$, vs $3,83 \pm 1,06$, $p = 0,020$ respectively). In assessing the factors that had negative impact on the interest in participating in a clinical trial, the most significant were risk of side effects ($3,01 \pm 1,27$), study of new medication ($2,68 \pm 1,21$), and the risk of getting into the placebo group ($2,64 \pm 1,34$) (so-called "objective" risk factors). At the same time, risk of side effects and risk of getting into the placebo group were also assessed at significantly lower score by

group of patients that acquainted with IC together with the researcher ($2,87 \pm 1,28$, vs $3,33 \pm 1,17$, $p = 0,024$; $2,51 \pm 1,25$, vs $3,03 \pm 1,34$, $p = 0,022$ respectively). Furthermore, it was found that in the case of the researcher's assistance acquaintance time with IC reduced threefold. We also evaluated the effect of the complexity of IC text on the decision-making process on participation in clinical trials. The group of respondents, who rated the IC as easy, appeared to be more interested in the final results of the study.

Conclusion. Thus, when assessing the impact of the researcher on the review process of informed consent with the decision to participate in clinical trials, we found that in the case of assistance of the researcher, the acquaintance time with IC is reduced three times. In addition, this group of patients during the conversation with the researcher shows better and more clear understanding of the nature and general methodology of clinical trials, resulting in an adequate assessment "objective" risk factors for participation in clinical trials. Thus, this group of patients is more informed, compared with an "independent" group. According to the study "Face to Face", we can recommend mandatory participation of a researcher during review process of the IC.

Keywords: clinical trials, informed consent, decision making, perception, motivation, expectations.

REFERENCES

1. Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (accessed 11.07.2016).
2. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (accessed 11.07.2016).
3. Behrendt C., Gülz T., Roesler C., Bertz H., Wünsch A. What do our patients understand about their trial participation? Assessing patients' understanding of their informed consent consultation about randomised clinical trials // *J. Med. Ethics*. 2011; 37 (2): 74–80. doi: 10.1136/jme.2010.035485. Epub 2010 Nov 23.
4. Carvalho A.A., Costa L.R. Mothers' perceptions of their child's enrollment in a randomized clinical trial: poor understanding, vulnerability and contradictory feelings // *BMC Med Ethics*. 2013 Dec 10. V. 14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029166/> (accessed 11.07.2016).
5. Baer A.R., Good M., Schapira L. A New Look at Informed Consent for Cancer Clinical Trials // *J. Oncol. Pract.* 2011; 7 (4): 267–270. doi: 10.1200/JOP.2011.000347. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140452/> (accessed 11.07.2016).
6. Pick A., Gilbert K., McCaul J. The role of effective communication in achieving informed consent for clinical trials // *Nurs. Stand.* 2014; 29 (10): 45–48. DOI: 10.7748/ns.29.10.45.e9443.
7. Grant C.H. 3rd, Cissna K.N., Rosenfeld L.B. Patients' perceptions of physicians communication and outcomes of the accrual to trial process // *Health Commun.* 2000; 12 (1): 23–39. doi: 10.1207/S15327027HC1201_02
8. Lee S.J., Park L.C., Lee J., Kim S., Choi M.K., Hong J.Y., Park S., Maeng C.H., Chang W., Kim Y.S., Park S.H., Park J.O., Lim H.Y., Kang W.K., Park Y.S. Unique perception of clinical trials by Korean cancer patients // *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-594. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572433/> (accessed 11.07.2016).
9. Albrecht T.L., Eggly S.S., Gleason M.E., Harper F.W., Foster T.S., Peterson A.M., Orom H., Penner L.A., Ruckdeschel J.C. Influence of clinical communication on patients' decision making on participation in clinical trials // *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (16): 2666–2673. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8114. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807688/> (accessed 11.07.2016).
10. Meneguín S., Zoboli E.L., Domingues R.Z., Nobre M.R., Cysar L.A. Informed consent as viewed by patients participating in cardiology drug trial // *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (1): 4–9.
11. Meneguín S., Aparecido Ayres J. Perception of the informed consent form by participants in clinical trials // *Invest. Educ. Enferm.* 2014; 32 (1): 97–102. doi: 10.1590/S0120-53072014000100011.
12. Daugherty C., Ratain M.J., Grochowski E., Stocking C., Kodish E., Mick R., Siegler M. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials // *J. Clin. Oncol.* 1995; 13 (5): 1062–1072.
13. Knifed E., Lipsman N., Mason W., Bernstein M. Patients' perception of the informed consent process for neurooncology clinical trials // *Neur. Oncol.* 2008; 10 (3): 348–354. doi: 10.1215/15228517-2008-007. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563057/> (accessed 11.07.2016).
14. Crepeau A.E., McKinney B.I., Fox-Ryvicker M., Castelli J., Penna J., Wang E.D. Prospective evaluation of patient comprehension of informed consent // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011; 93 (19): e114 (1–7). doi: 10.2106/JBJS.J.01325.
15. CISCRP Perceptions & Insights Study (Report on The Informed Consent Process) URL: <https://www.ciscrp.org/download/2013-ciscrp-perceptions-insights-study-the-informed-consent-process/?wpdmdl=4977> (accessed 11.07.2016).

16. Song J.H., Yoon H.S., Min B.H., Lee J.H., Kim Y.H., Chang D.K., Son H.J., Rhee P.L., Rhee J.C., Kim J.J. Acceptance and understanding of the informed consent procedure prior to gastrointestinal endoscopy by patients: a single-center experience in Korea // *Korean. J. Intern. Med.* 2010; 25 (1): 36–43. doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.36. Epub 2010 Feb 26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829414/> (accessed 11.07.2016).
17. Murthy V.H., Krumholz H.M., Gross C.P. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities // *JAMA.* 2004; 291 (22): 2720–2726. doi: 10.1001/jama.291.22.2720.
18. Cobb E.M., Singer D.C., Davis M.M. Public interest in medical research participation: differences by volunteer status and study type // *Clin. Transl. Sci.* 2014; 7 (2): 145–149. doi: 10.1111/cts.12142. Epub 2014 Jan 23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012324/> (accessed 11.07.2016).

Received June 06.2016

Accepted July 25.2016

Zvonareva Olga I., Research fellow at Department of Health, Ethics and Society, Maastricht University, Netherlands.

Kulikov Evgeny S., DM, Associate Professor of Division of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Deev Ivan A., DM, Professor of Division of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian.

Kobyakova Olga S., DM, Professor, Head of Division of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Russian Federation.

Fedorova Olga S., DM, Professor of Division of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kirillova Natalya A., PhD, Teaching Assistant of Division of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Starovoytova Elena A., PhD, Associate Professor of Division of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Natalya G., DM, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Irina A., PhD, Associate Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Esip Valerya V., Advisory Department Therapist at Saint-Petersburg State Budget Healthcare Institution “Consultative-Diagnostic Center № 85”, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Schastnyy Evgeny D., DM, Professor, Head of Affective States Department, Mental Health RI, Tomsk, Russian Federation.

Khurkhurova Natalya V., Pulmonologist at Pulmonologist Department, Deputy Chief Doctor of Clinical and Expert Work at State Budgetary Institution of Healthcare of Stavropol Region “City Hospital № 2” of Pyatigorsk, Pyatigorsk, Russian Federation.

Nikitina Lidia Yu., PhD, Associate Professor, Head of Therapy Department, Postgraduate Faculty, Khanty-Mansiysk, Russian Federation.

Golosova Tatyana G., Head of Pulmonology and Allergology Department at Novokuznetsk Municipal Children Hospital 4,

Pimenov Igor D., Student of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Netaeva Maria A., Head of International Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Fedosenko Sergey V., DM, Teaching Assistant of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kulikov Evgeny S.**, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

УДК 616.31-007:611.018.4:612.015.31]-053.6

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-52-58

Для цитирования: Калиниченко Ю.А., Сиротченко Т.А., Луганский Д.Е. Оценка факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у подростков с зубочелюстными аномалиями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 52–58.

Оценка факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у подростков с зубочелюстными аномалиями

Калиниченко Ю.А., Сиротченко Т.А., Луганский Д.Е.

Луганский государственный медицинский университет
Украина, 91045, г. Луганск, ул. 50 лет обороны Луганска, 1г

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить распространенность остеопении и ее взаимосвязь с сочетанной ортодонтической и соматической патологией у подростков для построения рабочей модели формирования остеопении с выявлением наиболее значимых факторов риска.

Материал и методы. Было обследовано 525 учащихся 5–10 классов среднеобразовательных школ и школы-интерната для детей-сирот в возрасте 12–17 лет. Произведена оценка состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта, гигиены полости рта, распространенности различных видов зубочелюстных аномалий (ЗЧА) и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ХЗ ЖКТ). Минеральная плотность костной ткани оценивалась методом ультразвуковой остеоденситометрии (SONOST-2000). Уровень минерализации скелета оценивался по скорости прохождения ультразвука (speed of sound (SOS), м/с), которая зависит от степени эластичности и плотности костной ткани. Анализировался показатель «широкополосное поглощение» (broadband ultrasound attenuation (BUA), dB/MHz), характеризующий потерю интенсивности распространения ультразвука в среде поглощения, а также количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 6.0.

Результаты. При обследовании у 68,4% подростков была выявлена сочетанная патология ЗЧА и ХЗ ЖКТ. Остеопения легкой степени встречалась у каждого третьего пациента с сочетанной патологией. Были выявлены определенные комбинации факторов, оказывающих негативное воздействие на минеральную плотность кости и создана модель формирования остеопении у подростков. Дефицит массы тела является одним из ведущих факторов развития остеопении, наибольшая частота выявления остеопении была у детей, имевших дефицит массы (69,5%), и детей с гармоничным отставанием массо-ростовых показателей от возрастной нормы (70,7%).

Заключение. У подростков с ЗЧА на фоне хронических заболеваний пищеварительного тракта необходимо проводить мониторинг состояния костной ткани даже в условиях стойкой ремиссии основного соматического заболевания.

Ключевые слова: подростки, зубочелюстные аномалии, минеральная плотность, костная ткань, факторы риска.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая стоматологическая заболеваемость детского населения уже много лет остается одной из актуальных медицинских проблем. В различных

возрастных группах зарегистрирован стабильный прирост кариеса, болезней пародонта, нарушений развития и формирования зубов. Показатели распространенности зубочелюстных аномалий (ЗЧА) в Украине очень высоки: более половины детей в возрасте 12 лет (58,9%) и более трети 15–17-летних детей (33,7%) нуждаются в ортодонтическом

✉ Сиротченко Тамафа Анатольевна, e-mail: sirotchenko61@mail.ru.

лечении или наблюдении ортодонта. Зубочелюстные аномалии не могут быть изолированной стоматологической проблемой, они тесно связаны с патологическими изменениями в других системах детского организма, что делает ЗЧА социально значимой сочетанной патологией. В течение последних десятилетий среди соматической патологии в подростковом возрасте лидируют болезни верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (70,1–81,2%), аномалии развития желчного пузыря (65,7–72,1%). Наличие хронических заболеваний негативно влияет на процессы остеосинтеза и костной резорбции [1], нарушает минеральную костную плотность, особенно это касается заболеваний пищеварительного тракта [2, 3, 4].

Исследователи не пришли к единому мнению относительно интерпретации изменений минеральной плотности костной ткани (остеопении) как у «условно» здоровых подростков, так и у подростков с определенными расстройствами состояния здоровья. Но нельзя не замечать зависимости ЗЧА от качественных характеристик костной ткани [5, 6, 7].

Основные причины, приводящие к нарушению минерализации кости, хорошо представлены в отечественной и зарубежной научной литературе. Можно с достаточной долей уверенности говорить о том, что определенное значение имеют неспецифические признаки латентного или явного дефицита кальция у пациента, что является «фоновым» состоянием для остеопении [3, 6, 7, 8]. При этом данные о качественных характеристиках костной ткани у подростков с сочетанной патологией (ЗЧА и хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта) немногочисленны и требуют уточнения.

Простым, достаточно информативным и безопасным методом диагностики остеопении является ультразвуковая остеоденситометрия, которая может проводиться с учетом пола, паспортного возраста, показателей массы и роста, стадии пубертата. Преимуществами данного метода является отсутствие излучения, портативность, возможность оценки не только минеральной плотности кости, но и таких качественных характеристик костной ткани, как эластичность, прочность и микроструктура. Оценка состояния костной ткани у подростков на фоне сочетанной ортодонтической и соматической (заболевания ЖКТ) патологии позволит своевременно выявлять начальные проявления остеопении, что важно для планирования сроков и условий лечения.

Цель исследования – изучить распространенность остеопении и ее взаимосвязь с сочетанной

ортодонтической и соматической патологией у подростков для построения рабочей модели формирования остеопении с выявлением наиболее значимых факторов риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения распространенности остеопении в детской популяции Донбасса в течение 2006–2012 гг. обследованы 525 учащихся 5–10 классов среднеобразовательных школ (СОШ) г. Луганска и школы-интерната (ШИ) для детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки, г. Лутугино Луганской области в возрасте 12–17 лет, из них 322 мальчика и 203 девочки. Проводилось эпидемиологическое обследование с оценкой основных антропометрических показателей, состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта по индексам КПУ (К – количество кариозных, П – пломбированных, У – удаленных зубов, КПУ – их сумма у одного человека) и КПУ_п поверхностей (КПУ_п). Под К и П подразумевается не число пораженных зубов, а количество пораженных кариесом поверхностей на одном зубе. Использовались индексы Шиллера – Писарева, РМА, СРITN. Для оценки гигиенического состояния ротовой полости применяли индексы Sinless Loe и Stallard. Изучалась распространенность различных видов зубочелюстных аномалий и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Критерии исключения пациентов из исследования – наличие острых или хронических заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, дыхательной и нервной систем, травмы, профессиональные занятия спортом. Исследования проводились с информированного согласия родителей (опекунов и (или) лиц их заменяющих) и соответствовали нормам Хельсинской декларации (2000).

Минеральная плотность костной ткани оценивалась методом ультразвуковой остеоденситометрии (SONOST-2000). Уровень минерализации скелета оценивался по скорости прохождения ультразвука (speed of sound (SOS)), представляющую скорость прохождения ультразвука в костной ткани, м/с, и зависящую от ее эластичности и плотности. Также учитывалось широкополосное поглощение (broadband ultrasound attenuation (BUA)), характеризующее потерю интенсивности распространения ультразвука в среде поглощения, dB/MHz, и количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани. Согласно Z-критерию, выраженному в единицах стандартного отклонения от возрастного-полового норматива (SD), нормальная минеральная

плотность у детей соответствует $Z\text{-score} > -1SD$, остеопения определяется при $Z\text{-score}$ от $-1SD$ к $-2,5SD$, остеопороз при значениях $Z\text{-score}$ более $-2,5SD$. Для выявления факторов риска формирования остеопении проводилось анкетирование пациентов и их родителей (опекунов). В анкете подробно освещали семейный, материнский и перинатальный анамнез, развитие ребенка в критические периоды роста, становление пубертатного периода, особенности образа жизни (физическая активность, вредные привычки и т.д.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 6.0. Проверка однородности дисперсий в сравниваемых группах проводилась с использованием F -критерия. Так как наибольшая и наименьшая дисперсии не отличались значимо, то дисперсии, имеющие промежуточные значения, также не могут значимо отличаться друг от друга, всю группу дисперсий можно считать принадлежащей к единой совокупности. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Корреляционный анализ в представленном исследовании проводили с помощью критерия Спирмена. При проверке на нормальность распределения данных количественного типа использовали критерий согласия χ^2 Пирсона для наборов с объемом выборки, превышающих 100 измерений, и Шапиро – Уилка для наборов данных с объемом выборок 25–100 измерений. При сравнении групп по количественному признаку применяли параметрический критерий Стьюдента, непараметри-

ческого критерий Вальда – Вольфовица, сравнение рядов распределения проводили с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным эпидемиологического обследования детей школ г. Луганска и школы-интерната г. Лутугино была определена частота встречаемости зубочелюстных аномалий и деформаций у подростков. Не обнаружено значимых достоверных различий по распределению соответствующих форм ЗЧА у детей из СОШ и ШИ независимо от пола и возраста (табл. 1). Ведущей сочетанной ЗЧА у детей 12–15 лет вне зависимости от условий проживания являлась скученность зубов, которая встречалась в различных сочетаниях с другими ЗЧА. Нормальный ортодонтический статус имел каждый пятый ребенок вне зависимости от возраста и места проживания. В 12 лет у детей часто встречался дистальный прикус (35,8–28,5%), а в 15 лет – кривой прикус (20,5–18,3%) и глубокий прикус (21,4–16,0%).

Относительно оценки состояния гигиены и тканей пародонта достоверных различий между детьми из СОШ и ШИ тоже не определено. Показатели состояния твердых тканей зубов у детей, которые жили в домашних условиях, и у воспитанников школы-интерната отличались по некоторым показателям (табл. 2). Но различия не являлись значимыми, кроме показателя распространенности кариеса, который был в 1,2 раза больше в группе учащихся школы-интерната.

Т а б л и ц а 1

Распространенность зубочелюстных аномалий у подростков, абс. /отн., %				
Показатель	СОШ (12 лет) $n = 149$	ШИ (12 лет) $n = 92$	СОШ (15 лет) $n = 173$	ШИ (15 лет) $n = 111$
Скученность зубов	85 / 57,05	60 / 65,22	131 / 75,72	85 / 76,57
II класс (дистальный прикус)	54 / 36,24	26 / 28,26	22 / 12,72	14 / 12,61
III класс (мезиальный прикус)	6 / 4,03	11 / 11,96	6 / 3,47	4 / 3,60
Глубокий прикус	25 / 16,78	13 / 14,13	38 / 21,96	18 / 16,22
Открытый прикус	–	3 / 3,26	7 / 4,05	–
Перекрестный прикус	15 / 10,06	11 / 11,96	36 / 20,81	20 / 18,02
I класс (норма)	28 / 18,79	21 / 22,83	35 / 20,23	22 / 19,82

Т а б л и ц а 2

Распространенность и интенсивность кариеса у подростков, $M \pm m$		
Показатель	СОШ $n = 322$	ШИ $n = 203$
КПУ	$2,54 \pm 0,20$	$1,8 \pm 0,10^*$
КПУп	$2,72 \pm 0,20$	$2,19 \pm 0,18$
Осложнения	$0,09 \pm 0,008$	$0,19 \pm 0,02^*$
Распространенность, %	63,63	83,75*

* статистически значимые различия по сравнению с группой СОШ ($p < 0,05$)

Нужно отметить, что индексы КПУз и КПУп у детей из ШИ были в 2,23–2,49 раза выше показателей учащихся среднеобразовательных школ ($p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно).

В исследовании плотности костной ткани принимал участие 181 подросток (96 учащихся обще-

образовательных школ и 85 воспитанников школы-интерната). При анализе данных ультразвуковой остеометрии отмечено, что самыми информативными являлись показатели BUA. Различия между показателями детей из СОШ и ШИ были достоверными в обеих возрастных группах (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Абсолютные возрастные значения ультразвуковой остеометрии у подростков				
Показатель	СОШ (12 лет) $n = 49$	ШИ (12 лет) $n = 44$	СОШ (15 лет) $n = 47$	ШИ (15 лет) $n = 41$
BUA	$53,9 \pm 0,38$	$54,1 \pm 0,38$ $t = 3,39$ $p_1 < 0,01$	$55,7 \pm 0,37$	$53,2 \pm 0,37$ $t = 1,69$ $p_2 > 0,05$
Z-score	$-1,59 \pm 0,14$	$-1,47 \pm 0,16$ $t = 2,26$ $p_1 < 0,05$	$-1,11 \pm 0,16$	$-1,78 \pm 0,17$ $t = 1,69$ $p_2 > 0,05$

Анализ полученных данных показал, что остеопения в возрастном периоде как 12 лет, так и в 15 лет была зарегистрирована у 28,77–32,22% подростков (около трети обследованных из числа школьников и воспитанников школы-интерната). Из них нарушения плотности костной ткани у девушек был выявлено в 59,4–62,5% случаев с отклонениями Z-критерия как в 12 лет, так и в 15 лет. У юношей остеопенический синдром был зарегистрирован в 28,82–48,57% случаев с возрастным сдвигом на возрастной период 15 лет, который совпадал с периодом интенсивного роста. При анализе полученных данных корреляций между содержанием минералов в кости, минеральной плотностью кости и частотой остеопороза среди ближайших родственников обнаружено не было.

Также при анализе полученных данных установлено, что дефицит массы и роста являются важными факторами риска развития остеопении. Так, в исследованной группе подростков наибольшая частота выявления остеопении была у детей, имевших дефицит массы тела (69,5%), и детей с гармоничным отставанием массо-ростовых показателей от возрастной нормы (70,7%). В группе детей с гиперсомией избытком массы тела незначительное отклонение Z-критерия от нормы было установлено только в 11,8% случаев, остеопороз не встречался.

Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между возрастом менархе и содержанием минералов в костной ткани ($\tau = -0,58$, $p = 0,01$) и минеральной плотностью кости ($\tau = -0,61$, $p = 0,046$), параметрами роста ($\tau = -0,73$, $p = 0,043$) и массы ($\tau = -0,51$, $p = 0,01$). Обнаружена достоверная прямая корреляция между задержкой становления пубертата и низким

потреблением кальцийсодержащих продуктов ($\tau = 0,62$, $p = 0,006$), наличием в семье частых переломов ($\tau = 0,70$, $p = 0,009$), а также заболеваниями желудочно-кишечного тракта ($\tau = 0,73$, $p = 0,001$).

Установлено, что большинство подростков не достигают ежедневной рекомендуемой нормы потребления кальция, получая ежедневно в лучшем случае 500–600 мг/сут при норме 1200–1500 мг/сут, при этом у трети уровень потребления кальция составляет не более 400 мг/сут. Определена прямая корреляция между обеспеченностью кальцием матери во время беременности и потреблением молочных продуктов детьми ($\tau = 0,53$, $p = 0,048$), что может указывать на негативные пищевые привычки в семье. В группе девушек 12 лет уровень ежедневного потребления кальция прямо коррелировал с содержанием минералов в костной ткани ($\tau = 0,56$, $p = 0,043$), а также показателями физического развития ($\tau = 0,63$, $p = 0,006$), в большей степени с ростом. Важно то, что темпы роста в период пубертата демонстрируют обратную зависимость от уровня потребления кальция ($\tau = -0,54$, $p = 0,01$). Возможно, низкая обеспеченность минеральными веществами сама по себе не влияет на темпы роста, однако недостаточное потребление кальция именно в критический период накопления является ведущей причиной развития остеопенических состояний у детей периода пубертата. Вместе с тем четкой взаимосвязи между плотностью кости и ежедневной дотацией кальция установлено не было. Отмечены обратные корреляционные связи между снижением физической активности школьников и повышением частоты переломов ($\tau = -0,51$, $p = 0,01$), а также с частотой выявления маркеров недифферен-

цированных дисплазий соединительной ткани ($\tau = -0,66$, $p = 0,006$).

При обследовании группы подростков установлено, что остеопения при хронической гастродуоденальной патологии встречалась в 27,9% случаев, при этом частота отклонения Z-критерия у детей с хроническим гастродуоденитом в сопровождении патологического рефлюкса была значительно выше (71,8%). Определена прямая корреляция между частотой заболеваний желудочно-кишечного тракта и распространенностью курения среди подростков ($\tau = 0,73$, $p = 0,001$), причем оба этих фактора являются значимыми в механизме нарушения костного минерального обмена.

При анализе результатов анкетирования подростков практически не обнаружено каких-либо значимых взаимосвязей с перинатальным анамнезом, типом вскармливания, применением витамина D в раннем возрасте, развитием ребенка до года.

Проведенное исследование позволило создать модель формирования остеопении у детей с ЗЧА (рис.).



ВЫВОДЫ

Установлено, что дефицит массы и роста являются важными факторами риска развития остеопении.

Доказана взаимосвязь между изменениями показателей минеральной плотности костной ткани у подростков и наличием зубочелюстных аномалий на фоне хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Выявление различных комбинаций данных факторов и их взаимного потенцирующего взаимодействия дает возможность рекомендовать мониторинг состояния костной ткани у подростков с зубочелюстными аномалиями на фоне хронических заболеваний пищеварительного тракта даже в условиях стойкой ремиссии соматической патологии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Bone and Joint Decade 2000–2010 for prevention and treatment of musculo-skeletal disorders // *Acta Orthop. Scand.* 1998; 69 (281): 1–80.
2. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С. Остеопения у подростков: фокус на элементный гомеостаз // *РМЖ.* 2009; 1: 45–48.
3. Корепанов А.М., Шкляев А.Е., Шараев П.Н. Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Лабораторная диагностика.* 2015; 5: 14–16.
4. Jepsen K.J., Peragallo J., Paul J. A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice // *J. Biol. Chem.* 2012; 38: 332–340.
5. Куликов А.М., Медведев В.И. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание // *Российский семейный врач.* 2009; 4: 37–51.
6. Щеплягина Л. А. Снижение костной минеральной плотности у детей и возможности ее коррекции // *Доктор.ру.* 2005; 2: 32–38.
7. Huesa C., Yadav M.C. Phospho1 is essential for mechanically competent mineralization and the avoidance of spontaneous fractures // *Bone.* 2011; 48 (5): 1066–1074.
8. Saggese G., Baroncelli G. I., Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 14 (7): 833–859.

Поступила в редакцию 14.04.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Калиниченко Юрий А., канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии Луганского государственного медицинского университета, г. Луганск, Украина.

Сиротченко Тамара Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии Луганского государственного медицинского университета, г. Луганск, Украина.

Луганский Дмитрий Е., аспирант кафедры стоматологии Луганского государственного медицинского университета, г. Луганск, Украина.

✉ Сиротченко Тамара Анатольевна, e-mail: sirotchenko61@mail.ru

УДК 616.31-007:611.018.4:612.015.31]-053.6

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-52-58

For citation: Kalinichenko Yu.A., Sirotchenko T.A., Luganskiy D.E. Assessment of risk factors bone mineral density decrease in adolescents with dentoalveolar anomalies *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 52–58.

Assessment of risk factors bone mineral density decrease in adolescents with dentoalveolar anomalies

Kalinichenko Yu.A., Sirotchenko T.A., Luganskiy D.E.

Lugansk State Medical University

1g, 50yr Lugansk' Oborony Str., Lugansk, 91045, Ukraine

ABSTRACT

The **aim** of the study was to investigate the prevalence of osteopenia and its relationship with combined orthodontic and somatic disorders in adolescents to build a working model of the formation of osteopenia, identifying the most significant risk factors.

Materials and methods. 525 grade 5–10 schoolchildren from Lugansk' secondary schools and orphans school aged 12–17 years were examined. We assessed the state of dental hard tissues and periodontal tissues, the state of oral health, the prevalence of different types of dentoalveolar anomalies (DAA) and chronic diseases of the gastrointestinal tract (CDGIT). Bone mineral density was assessed by ultrasound osteodensitometry (SONOST-2000). The level of mineralization of the skeleton was assessed by speed of sound (SOS, m/s), it depends on the degree of elasticity and density of the bone tissue. We analyzed the performance – Broadband Ultrasound Attenuation (BUA) – broadband absorption, dB/MHz), it's characterized by loss of the intensity of the ultrasound in the absorption medium, as well as the number, size and spatial orientation of the trabecular bone. The statistical processing of the obtained results was carried out with application program package Statistic 6.0.

Results. During study the combined pathology as the dentoalveolar anomalies and chronic diseases of the gastrointestinal tract were identified in 68,4% of adolescents. Light form of osteopenia met in every third patient with combined pathology. Certain combinations of factors that have a negative effect to bone mineral density were discovered, and we have created the model of osteopenia in adolescents. Underweight is one of the leading factors in the osteopenia development, the highest incidence of osteopenia were in children who had weight deficit (69,5%), and children with a harmonic age loss of the weight and growth parameters (70,7%).

Conclusion. Adolescents with DAA and chronic diseases of the gastrointestinal tract should be monitored bone condition even in stable remission basic physical illness.

Key words: adolescents, dentoalveolar anomalies, mineral density, bone tissue, risk factors.

REFERENCES

1. The Bone and Joint Decade 2000–2010 for prevention and treatment of musculo-skeletal disorders // *Acta Orthop. Scand.* 1998; 69 (281): 1–80.
2. Zakharova I.N., Tvorogova T.N., Vorob'eva A.S. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2009; 9 (1): 45–48 (in Russian).
3. Korepanov A.M., Shklyayev A.E., Sharaev P.N. *Laboratory diagnostics.* 2015; 5: 14–16 (in Russian).
4. Jepsen K.J., Peragallo J., Paul J. A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice // *J. Biol. Chem.* 2012; 38: 332–340.
5. Kulikov A.M., Medvedev V.I. *Russian family doctor.* 2009; 8 (4): 37–51 (in Russian).
6. Scheplyagina L.A. *Doktor.ru.* 2005; 2: 32–38 (in Russian).
7. Huesa C., Yadav M.C. Phospho1 is essential for mechanically competent mineralization and the avoidance of spontaneous fractures // *Bone.* 2011; 48 (5): 1066–1074.
8. Saggese G., Baroncelli G. I., Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 14 (7): 833–859.

Received April 14.2016

Accepted July 25.2016

Kalinichenko Yury A., PhD, Assistant Professor of dentistry, Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine.

Sirotchenko Tamara A., MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics PGD, Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine.

Luganskiy Dmitry E., graduate student of dentistry, Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine.

✉ Сиротченко Тамара А., e-mail: sirotchenko61@mail.ru

УДК 616.285-001.5-089.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-59-66

Для цитирования: Кочеров С.Н. Сравнительная оценка эффективности восстановления перфораций барабанной перепонки в зависимости от их локализации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 59–66.

Сравнительная оценка эффективности восстановления перфораций барабанной перепонки в зависимости от их локализации

Кочеров С.Н.

Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлась оценка эффективности использования экранирования травматического дефекта барабанной перепонки силиконовым диском в сочетании с эндауральной лазеротерапией в зависимости от локализации дефекта.

Материал и методы. В работе проанализированы результаты лечения 50 пациентов. Первая группа (25 человек) – дефект располагался в передних квадрантах, вторая группа (25 человек) – в задних квадрантах. Всем пациентам перфорацию экранировали силиконовым диском и проводили эндауральную лазеротерапию. Каждый пациент получил шесть трехминутных сеансов облучения. Однократная биологическая доза составила 50 Дж/см², суммарная 300 Дж/см².

Результаты и обсуждение. В каждой группе оценивалась площадь дефекта барабанной перепонки в динамике. В первой группе до начала лечения средняя площадь перфораций составила (14,2 ± 0,93) мм², а во второй группе (18,6 ± 2,31) мм². Через 3 мес наблюдения в первой группе у 2 (8%) пациентов дефект сохранялся и средняя площадь составила (3,4 ± 0,71) мм². Во второй группе перфорация сохранялась у 1 (4%) пациента и площадь составила (2,8 ± 0,63) мм². Различия в группах были признаны статистически значимыми.

Средняя продолжительность восстановления целостности барабанной перепонки в первой группе составила (16 ± 5) сут, во второй группе (11 ± 3) сут. Получены статистически значимые различия в группах ($t = -3,3$; $p = 0,003$).

Заключение. Таким образом, более благоприятный прогноз в плане лечения составляют травматические перфорации барабанной перепонки, локализующиеся в задних квадрантах.

Ключевые слова: барабанная перепонка, экранирование травматического дефекта, эндауральная лазеротерапия, лечение травматических перфораций.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в реконструктивно-восстановительной хирургии среднего уха на современном этапе, проблема восстановления целостности барабанной перепонки остается актуальной и в наши дни. От эффективности ее реконструкции зависит как функцио-

нальный результат, так и прекращение инфицирования барабанной полости [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет хронический средний отит как заболевание, патогномичным симптомом которого является стойкая перфорация барабанной перепонки более 3 мес.

Восстановление барабанной перепонки напoминает заживление ран кожных покровов, но особенностью является ее строение. У барабанной

✉ Кочеров Станислав Николаевич, e-mail: stas3822@mail.ru

перепонки нет «матрицы», подложки для регенерации клеток в отличие от кожных покровов. Это предотвращает приток репаративных клеток и питательных веществ для стимуляции фибробластной реакции [2, 3, 4].

Барабанная перепонка всегда стремится к самовосстановлению. В 70–75% случаев перфорация заживает тонкой мембраной, состоящей только из слизистой оболочки и плоского эпителия, в которой отсутствует средний слой. Такие «нео-мембраны» могут быть настолько тонкими, что нередко ошибочно принимаются за перфорацию. Иногда их очень трудно отличить от фактической перфорации, особенно при традиционной отоскопии без микроскопа [5, 6, 7].

В настоящее время известно много способов, а также материалов для закрытия дефектов барабанной перепонки, которые неодинаково оценивались различными авторами [1, 5, 6, 7]. Современное состояние проблемы диктует необходимость дальнейшего поиска более благоприятных условий для быстрой регенерации.

Цель работы – оценить эффективность использования экранирования травматической перфорации барабанной перепонки силиконовым диском в сочетании с эндауральной лазеротерапией в зависимости от локализации дефекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 50 пациентов с травматическими перфорациями барабанной перепонки. В первой группе (25 человек) дефект располагался в передних квадрантах барабанной перепонки, во второй группе (25 человек) – в задних квадрантах. Такое деление принято в связи с особенностью анатомического строения, кровоснабжения и физиологии барабанной перепонки.

Обязательными условиями включения в исследование являлись:

- 1) наличие свежей травматической перфорации барабанной перепонки давностью 1–5 сут;
- 2) сохранение функции слуховой трубы. В классическом варианте исследование функции слуховой трубы оценивается при проведении проб: Тойнби, Вальсальвы, Политцера. В настоящем исследовании вентиляционную функцию слуховой трубы оценить классическим методом не представлялось возможным. Функцию слуховой трубы оценивали при видеоассистированном отоэндоскопическом осмотре следующим образом. Предварительно в барабанную полость закапывался теплый стерильный физиологический раствор температуры тела, а затем проводили

классические способы исследования функции слуховой трубы. При положительной пробе отмечалось поступление пузырьков воздуха в барабанную полость. У всех пациентов признаков тубарной дисфункции не отмечалось.

3) сохранение подвижности оссиккулярной системы, функционирование которой проверяли путем накладывания на перфорацию силиконового диска. Выраженное улучшение слуха после подобного экранирования указывало на достаточную сохранность функции рычажного аппарата среднего уха.

Визуализация деталей анатомического строения барабанной перепонки, а также определение ее подвижности в настоящем исследовании проводились при помощи операционного микроскопа Sensera (Carl Zeiss, Германия) и ригидных эндоскопов диаметром 4,0, 2,7 мм с углом осмотра 0°, 30° (Karl Storz, Германия).

Всем пациентам проводилась тональная пороговая аудиометрия на аудиометре Orbiter 922-2 (GN Otometrics, Дания). Исследовались пороги воздушного и костного звукопроводения, а также величина костно-воздушного интервала, через каждые 7 сут наблюдения.

Для исследования площади перфорации барабанной перепонки использовался ригидный эндоскоп с насадкой, в которой имеется метрический лазерный указатель [8]. Для решения задач морфометрии использовалась программа LorTool (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2011617328) [9], которая позволяет производить прецизионные измерения на любом имеющемся изображении. Исследования площади производили через каждые 4 сут наблюдения.

Всем пациентам производили инфильтрационную анестезию слухового прохода и барабанной перепонки раствором 2%-го лидокаина. После туалета слухового прохода от сгустков крови и ушной серы использовались микроинструменты. Подвернутые в сторону барабанной полости фрагменты барабанной перепонки приподнимали, пытаясь максимально их сопоставить. Благодаря такой манипуляции площадь перфорации барабанной перепонки становилась меньше. На оставшийся дефект устанавливали силиконовый диск толщиной 0,1 мм, который был больше размера травматической перфорации барабанной перепонки (рис. 1).

Вторым этапом проводили эндауральную лазеротерапию посредством терапевтического лазерного аппарата «Шатл-01» (ТУ 9444-002-35444975-2009).

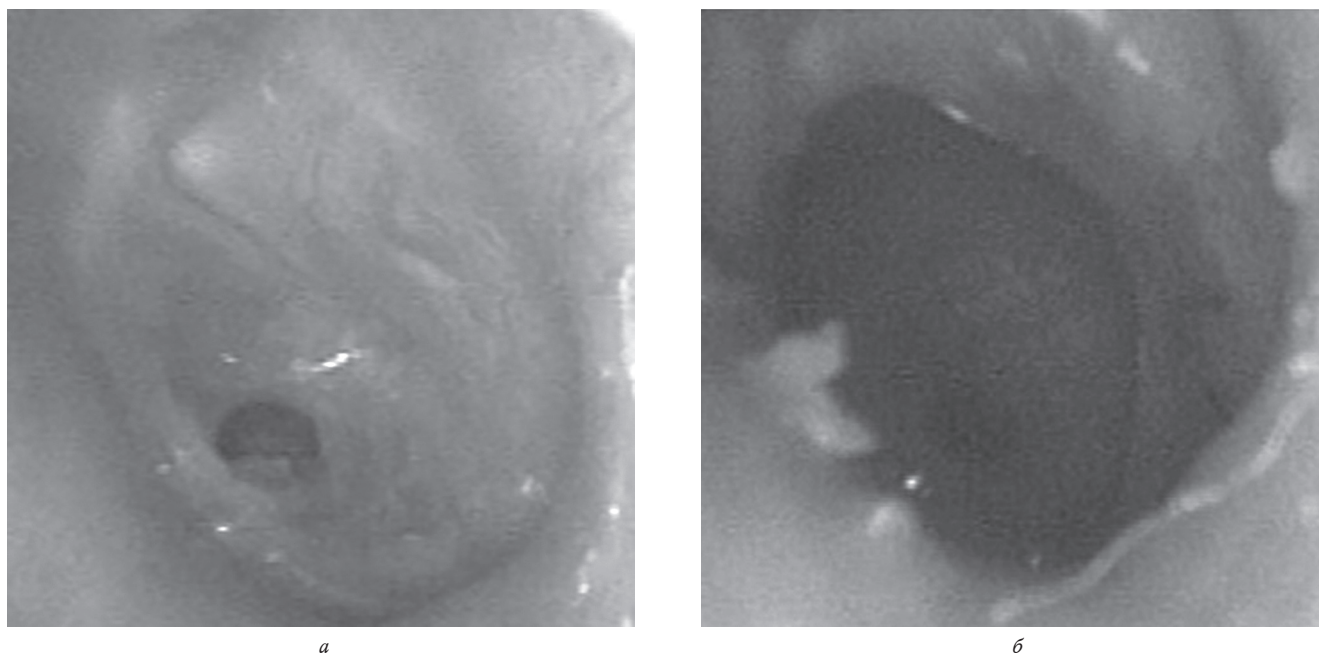


Рис. 1. Эндоскопическая фотография барабанной перепонки: *а* – до экранирования силиконовым диском; *б* – после экранирования

Предварительно до начала лечения пациентов определялась доля прохождения волн различной длины спектра лазерного излучения через силиконовый диск. Установлено, что волны в диапазоне 700–1000 нм лучше всего проникают через силиконовый диск. Доля проникновения составляла 80%. При лечении использовалась длина волны лазерного излучения 632,8 нм. Коэффициент отражения гелий-неонового лазерного излучения от барабанной перепонки составляет не более 2% при условии, если угол падения не превышает 300–400°. При соблюдении вышеуказанного алгоритма до барабанной перепонки достигает 78–80% лазерного излучения от первоначального источника.

Как показывают данные экспериментальных исследований [10, 11], для биологической стимуляции тканей барабанной перепонки используется суммарная доза лазерного облучения 75–300 Дж/см², в меньшей дозировке эффект отсутствует, а в большей наступают деструктивные процессы, вызывающие некроз тканей. Учитывая потери лазерного излучения при прохождении через силиконовую мембрану, при лечении пациентов использовалась максимальная суммарная дозировка 300 Дж/см². Каждому пациенту проводилось шесть трехминутных сеансов, ежедневно. Биологическая доза лазерного облучения при однократном применении составляет 50 Дж/см². Эта доза является для гистологических структур барабанной перепонки наиболее оптимальной,

так как достигается наиболее выраженный биологический и клинический эффект [10, 11].

Глубина проникновения лазерного излучения в терапевтическом диапазоне доз составляет 0,3–0,8 мм, что достаточно для стимуляции репаративных процессов барабанной перепонки.

Статистическая обработка результатов выполнялась на основе лицензионного договора статистической программы Statistica 13.0 (Statsoft, США). Количественные признаки при соответствии нормальному закону распределения представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), не соответствующие нормальному закону – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ ; UQ). Для сравнения показателей использовались как параметрические методы (t -критерий Стьюдента при нормальном распределении), так и непараметрические методы статистического анализа с расчетом критерия Манна – Уитни (U) для межгруппового сравнения и Вилкоксона для внутригруппового сравнения. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние всех пациентов на момент начала наблюдения оценивалось как удовлетворительное.

Отомикроскопическая картина у всех пациентов была примерно одинаковой, преобладал

розовый цвет барабанной перепонки с инъекрованными сосудами, что свидетельствовало об увеличении местного кровоснабжения. Световой конус был слабо выражен, остальные опознавательные пункты были сохранены.

На момент первичного наблюдения основной жалобой пациентов являлся шум в ухе с дефектом барабанной перепонки: в первой группе 23 (92%) человека, во второй группе 25 (100%) человек. Второе место среди жалоб занимали боль и заложенность в ухе: в первой группе 23 (92%), во второй группе 24 (96%). Снижение слуха на больное ухо в первой группе предъявляли 17 (68%) человек, во второй группе 23 (92%) человек. Дискомфорт в ухе в первой группе отмечали 19 (76%) пациентов, во второй группе

21 (84%). Несколько пациентов отмечали легкое головокружение, при объективном обследовании признаков повреждения периферического и центрального отдела вестибулярного анализатора не отмечалось. Кровотечение из уха отмечали по 2 (8%) пациента из каждой группы, но при осмотре признаков продолжающегося кровотечения не было. После установки силиконового диска на дефект барабанной перепонки практически все жалобы у пациентов исчезали. В табл. 1 представлены жалобы в течение 3 мес наблюдения (в день обращения и после установки силиконового диска). Во всех случаях выявлены статистически значимые различия, а в дальнейшем на протяжении 3 мес статистически значимых различий нет.

Т а б л и ц а 1

Жалобы пациентов на протяжении 3 мес наблюдения								
Клиническое проявление	До начала наблюдения		1-е сут после установки силиконового диска		14-е сут после установки силиконового диска		3 мес после установки силиконового диска	
	Первая группа, n = 25	Вторая группа, n = 25	Первая группа, n = 25	Вторая группа, n = 25	Первая группа, n = 25	Вторая группа, n = 25	Первая группа, n = 25	Вторая группа, n = 25
Боль в ухе	23 (92%)*	24 (96%)*	0*	0*	0	0	0*	0*
Снижение слуха	17 (68%)*	23 (92%)*	0*	0*	0	0	0*	0*
Головокружение	3 (12%)*	2 (8%)*	0*	0*	0	0	0*	0*
Заложенность в ухе	23 (92%)*	24 (96%)*	1 (4%)*	1 (4%)*	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)*	0*
Дискомфорт в ухе	19 (76%)*	21 (84%)*	3 (12%)*	1 (4%)*	3 (12%)	1 (4%)	3 (12%)*	1 (4%)*
Кровотечение из уха	2 (8%)*	2 (8%)*	0*	0*	0	0	0*	0*
Шум в ухе	23 (92%)*	25 (100%)*	0*	1 (4%)*	0	1 (4%)	0*	1 (4%)*

П р и м е ч а н и е: n – число пациентов. * – наличие статистически значимых различий до и после установки силиконового диска ($p < 0,05$); * – отсутствие статистически значимых различий в группах с момента установки силиконового диска и через 3 мес ($p > 0,05$).

В первой группе до лечения порог костной проводимости составил 11,25 [10; 15] дБ, во второй группе – 12,8 [10; 16,25] дБ. При исследовании через 3 мес в первой группе показатель составил 9,75 [7,5; 10] дБ, во второй группе – до 9,75 [7,5; 10] дБ. При статистическом анализе порогов костной проводимости в течение 3 мес наблюдения при внутригрупповом сравнении получены статистически значимые изменения. В первой группе ($z = 4,89$; $p < 0,001$), во второй группе ($z = 3,72$; $p < 0,001$), полученные данные свидетельствуют об улучшении слуховой функции пациентов.

Помимо костной проводимости исследовались пороги воздушной проводимости и костно-воздушный интервал. На момент начала наблюдения средний порог воздушной проводимости в первой группе составил: 27,6 [17,5; 33,75] дБ, во второй группе – 38,9 [23,5; 40,5] дБ ($z = -5,78$; $p < 0,001$). Костно-воздушный интервал в первой группе со-

ставлял 15,7 [7,5; 18,75] дБ, во второй группе 25,65 [15; 33,5] дБ ($z = -5,32$; $p < 0,001$). Такая разница между группами объясняется неоднородностью подвижности разных квадрантов барабанной перепонки. Она наиболее подвижна в задних квадрантах, которые передают больше колебаний на оссиккулярную систему, в свою очередь наличие дефекта в задних квадрантах приводит к большому снижению порогов воздушной проводимости, увеличению костно-воздушного интервала и более выраженному снижению слуха в отличие от передних квадрантов.

После установки силиконового диска на дефект барабанной перепонки порог воздушной проводимости в первой группе составил 15,1 [11,25; 17] дБ, во второй группе 16,7 [12; 20,5] дБ ($z = -0,42$; $p = 0,67$). Костно-воздушный интервал: в первой группе 6,75 [5,25; 9,5] дБ, во второй группе 9 [5; 8] дБ ($z = -0,42$; $p = 0,66$). Таким образом, в каждой группе после установки силиконового диска прои-

зошло увеличение восприятия порогов воздушной проводимости и уменьшение костно-воздушного интервала (табл. 2). В дальнейшем при сравнении порогов воздушной проводимости и костно-воздушного интервала с момента установки диска и через 3 мес наблюдения статистически значимых различий не найдено ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 2

Порог воздушной проводимости и костно-воздушный интервал до и после установки силиконового диска, дБ				
Группа	Частота, Гц	До установки диска	После установки диска	p
Первая группа, $n = 25$	500	27,8 [20; 35]	15 [15; 15]	0,005
	1000	27,6 [20; 35]	15,2 [10; 15]	0,005
	2000	26,2 [15; 35]	15 [10; 15]	0,012
	4000	28,8 [15; 40]	15,2 [10; 20]	0,002
	КВИ	15,7 [7,5; 18,75]	6,75 [5,25; 9,5]	0,01
Вторая группа, $n = 25$	500	36 [20; 35]	17,2 [15; 20]	$< 0,001$
	1000	39,2 [25; 40]	16,8 [10; 15]	$< 0,001$
	2000	38,4 [25; 40]	15,4 [10; 15]	$< 0,001$
	4000	42 [15; 40]	17,4 [15; 20]	$< 0,001$
	КВИ	25,65 [15; 33,5]	9 [5; 8]	$< 0,001$

Примечание: КВИ – костно-воздушный интервал.

В задачи исследования входило оценить уменьшение площади травматической перфорации барабанной перепонки в динамике и репаративные возможности разных отделов.

В первой группе до начала лечения средняя площадь перфораций составила $(14,2 \pm 0,9)$ мм², во второй группе – $(18,6 \pm 2,3)$ мм². На 7-е сут в первой группе перфорация сохранялась у всех пациентов (100%), но средняя ее площадь уменьшалась до $(10,2 \pm 1,9)$ мм² ($t = 13,06$; $p < 0,001$). Во второй группе перфорация отсутствовала

у 2 (8%), а у оставшихся пациентов (92%) площадь составила $(6,2 \pm 0,3)$ мм² ($t = 40,5$; $p < 0,001$). На 14-е сут наблюдения в первой группе у 7 (28%) пациентов перфорация закрылась, а у оставшихся (72%) средняя площадь составила $(7,2 \pm 0,5)$ мм² ($t = 9,02$; $p < 0,001$). Во второй группе ситуация была значительно лучше, у 20 (80%) пациентов перфорация закрылась, а средняя площадь у оставшихся пациентов (20%) составила $(4,5 \pm 0,3)$ мм² ($t = 12,02$; $p < 0,001$). На 21-е сут в первой группе перфорация сохранялась у 4 (16%) пациентов, средняя площадь составила $(3,4 \pm 0,7)$ мм². Во второй группе у 24 (96%) пациентов перфорация отсутствовала, а у одного оставшегося пациента второй группы средняя ее площадь составила $(2,8 \pm 0,6)$ мм² (рис. 2).



Рис. 2. Динамика уменьшения площади травматических перфораций барабанной перепонки в группах, мм²

В дальнейшем при наблюдении пациентов в течение 3 мес у 2 (8%) пациентов первой группы перфорация закрылась, а у 2 (8%) сохранялась. Во второй группе перфорация сохранялась у 1 (4%) пациента. Средняя площадь перфораций оставшихся пациентов обеих групп с 21-х сут наблюдения практически не менялась. Размеры площади перфорации барабанной перепонки у пациентов первой и второй групп на протяжении всех этапов исследования статистически значимо отличались (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Динамика изменения перфораций барабанной перепонки в течение 3 мес наблюдения										
	До начала наблюдения		После установки силиконового диска							
	Первая группа, $n = 25$	Вторая группа, $n = 25$	7-е сут		14-е сут		21-е сут		3 мес	
			Первая группа, $n = 25$	Вторая группа, $n = 25$	Первая группа, $n = 25$	Вторая группа, $n = 25$	Первая группа, $n = 25$	Вторая группа, $n = 25$	Первая группа, $n = 25$	Вторая группа, $n = 25$
Наличие перфорации	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	23 (92%)	18 (72%)*	5 (20%)*	4 (16%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)
Средняя площадь перфорации, мм ²	$14,2 \pm 0,9$	$18,6 \pm 2,3$	$10,2 \pm 1,9^*$	$6,2 \pm 0,3^*$	$7,2 \pm 0,5^*$	$4,5 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,3$	3,1

Примечание: n – число пациентов; * – наличие статистически значимых различий между группами на 7-е сут лечения ($p < 0,05$); • – наличие статистически значимых различий между группами на 14-е сут лечения ($p < 0,05$).

Продолжительность восстановления целостности барабанной перепонки у пациентов второй группы составила (11 ± 3) сут, что статистически значимо меньше, чем у пациентов первой группы (16 ± 5) сут ($t = -3,3$; $p = 0,003$) (рис. 3).

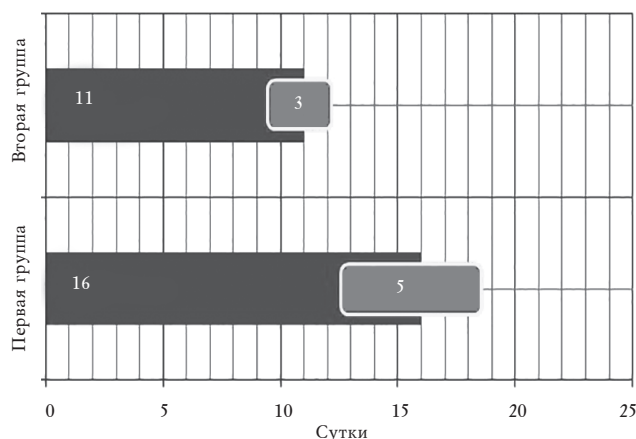


Рис. 3. Время восстановления травматических перфораций барабанной перепонки в группах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более благоприятный прогноз в плане лечения составляют травматические перфорации барабанной перепонки, локализующиеся в задних квадрантах.

Экранирование силиконовым диском дефекта барабанной перепонки в ранние сроки обеспечивает увеличение коэффициента трансформации звука с увеличением порогов воздушной проводимости и уменьшением костно-воздушного интервала, а также позволяет стимулировать процессы регенерации поврежденных тканей с помощью эндауральной лазеро-терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курмашова Л.М. Миринопластика с использованием биосинтетического раневого покрытия «Биокол-1» (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007: 22.
2. Stenfors L.-E. Repair of tympanic membrane perforations using hyaluronic acid: an alternative to tympanoplasty // *J. Laryngol. Otol.* 1993; 103: 39–40.
3. Friedman N.R., Wright X.G., Pawlowski K.S. et al. Effect of basic fibroblast growth factor on perforation chinchilla tympanic membranes // *Ear. Nose. Throat.* 1997; 76 (8): 559–564.
4. Lou Z.C., Hu Y.X., Tang Y.M. Prognosis and outcome of the tympanic membrane flap at traumatic tympanic membrane perforation edge // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2011; 73 (4): 212–218.
5. Santa Maria P.L., Redmond S.L., Atlas M.D., Ghassemifar R. Histology of the healing tympanic membrane following perforation in rats // *Laryngoscope.* 2010; 120 (10): 2061–2070.
6. J.E.O. Amadasun. An observational study of the management of traumatic tympanic membrane perforations // *J. Otolaryngol.* 2002; 116: 181–184.
7. Rollin M., Rogers P., Robinson P. Natural history of pediatric tympanic membrane perforation // *Otol. Neurotol.* 2011; 32 (2): 246–251.
8. Давыдов А.В., Староха А.В., Шилов Б.В., Шилов М.В., Литвак М.М., Мадисон А.Э., Кочеров С.Н. Устройство для измерения размеров объекта при видеоассистированном оптико-эндоскопическом обследовании. Заявл. №2008101725/22, опублик. 20.05.2008. Пат. 73184 РФ // *Бюл.* 2008; 14: 12.
9. Шилов Б.В., Скирдов А.В., Давыдов А.В., Энгельский Н.А., Староха А.В., Шилов М.В., Кочеров С.Н.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ 2011617328 Российская Федерация, «LorTool»; № 2011615763; заявл. 29.07.2011; опублик. 21.09.2011, Бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем», № 4.
10. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. Тверь: Триада, 2011: 208.
11. Мишенькин Н.В., Тихомиров В.В., Кротов Ю.А., Качаева И.М., Педдер В.В. Низкоэнергетические лазеры в отиатрии. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1991: 136 с.

Поступила в редакцию 23.03.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Кочеров Станислав Николаевич, аспирант кафедры оториноларингологии СибГМУ, г. Томск.

✉ Кочеров Станислав Николаевич, e-mail: stas3822@mail.ru

УДК 616.285-001.5-089.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-59-66

For citation: Kocherov S.N. Comparative evaluation of the tympanic membrane perforations recovery, depending localization. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4): 59–66.

Comparative evaluation of the tympanic membrane perforations recovery, depending localization

Kocherov S.N.

*Siberian State Medical University
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the efficiency tympanic membrane traumatic defect silicone disc shielding in combination with endaural laser therapy depending on the defect location.

Materials and methods. The paper analyzes the results of treatment of 50 patients. The first group (25 people) – had a defect in frontal quadrant, the second group (25 people) – in rear quadrants. All patients treated with perforated silicone disk and endaural laser therapy. Each patient received six three-minute radiation sessions. A single biological dose was 50 J/cm², the total of 300 J/cm².

Results and discussion. Tympanic membrane defect area was evaluated in each group in dynamics. In the first group before the start of treatment, the average perforations area was (14,2 ± 0,93) mm², and in the second group (18,6 ± 2,31) mm². After three months of first group observation in 2 (8%) patients tympanic membrane remained defective and the average area was (3,4 ± 0,71) mm². The second group the perforation observed in 1 (4%) patient and average area was (2,8 ± 0,63) mm² area. The differences in groups were considered statistically significant.

The average duration of restoration tympanic membrane integrity in first group was (16 ± 5) days, the second group (11 ± 3) days. The differences in groups were considered statistically significant ($t = -3,3$; $p = 0,003$).

Conclusion. Thus, posterior quadrants tympanic membrane traumatic perforations demonstrated more favorable prognosis in terms of convalescence.

Key words: tympanic membrane, traumatic defect shielding, endaural laser therapy, treatment of traumatic perforations.

REFERENCES

1. Kurmashova L.M. Miringoplastika s ispol'zovaniyem biosinteticheskogo ranevogo pokrytiya «Biokol-1» (Eksperimental'noye issledovaniye): avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Myringoplasty using a biosynthetic wound covering "Bio-kol-1" (Experimental study)]. SPb., 2007: 22 p. (in Russian).
2. Stenfors L-E. Repair of tympanic membrane perforations using hyaluronic acid: an alternative to tympanoplasty // *J. Laryngol. Otol.* 1993; 103: 39–40.
3. Friedman N.R., Wright X.G., Pawlowski K.S. et al. Effect of basic fibroblast growth factor on perforation chinchilla tympanic membranes // *Ear, Nose, Throat.* 1997; 76 (8): 559–564.
4. Lou Z.C., Hu Y.X., Tang Y.M. Prognosis and outcome of the tympanic membrane flap at traumatic tympanic membrane perforation edge // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2011; 73 (4): 212–218.
5. Santa Maria P.L., Redmond S.L., Atlas M.D., Ghassemifar R. Histology of the healing tympanic membrane following perforation in rats // *Laryngoscope.* 2010; 120 (10): 2061–2070.
6. J.E.O. Amadasun An observational study of the management of traumatic tympanic membrane perforations // *J. Otolaryngol.* 2002; 116: 181–184.
7. Rollin M., Rogers P., Robinson P. Natural history of pediatric tympanic membrane perforation // *Otol. Neurotol.* 2011; 32 (2): 246–251.
8. Davydov A.V., Starokha A.V., Shilov B.V., Shilov M.V., Litvak M.M., Madison A.E., Kocherov S.N. Ustroystvo dlya izmereniya razmerov ob'yekta pri videoassistirovanom optiko-endoskopicheskom obsledovanii [The device

- for measuring size of the object with help videoassisted endoscopic research] – Patent 73184 Russian Federation. A61B 1/00 statement № 2008101725/22, publ. 20.05.2008 // *Bul.* 2008; 14: 12 (in Russian).
9. Shilov B.V., Skirdov A.V., Davydov A.V., Engelsky N.A., Starokha A.V., Shilov M.V., Kocherov S.N. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programm dlya EVM 2011617328 Rossiyskaya Federatsiya, «LorTool» [Certificate of state registration of computer programs 2011617328 Russian Federation, «LorTool»] applicant and the patent holder Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. № 2011615763; statement 29.07.2011; publ. 21.09.2011, *Bul.* "Computer programs. Database. Topographies of Integrated Circuits", № 4 (in Russian).
10. Nasedkin A.N, Moskvina S.V. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii [Laser therapy in otorhinolaryngology]. Tver: Triada, 2011: 208 p. (in Russian)
11. Mishenkin N.V., Tikhomirov V.V., Korotkov Y.A., Kachaeva I.M., Pedder V.V. Nizkoenergeticheskiye lazery v otologii [Low-energy lasers in otology]. Novosibirsk: Publisher Novosibirsk University, 1991: 136 p. (in Russian)

Received March 22.2016

Accepted July 25.2016

Kocherov S.N., Teaching Assistant of the Chair of Otorhinolaryngology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kocherov Stanislav N.**, e-mail: stas3822@mail.ru

УДК 616.153.45-008.9:613.2.03]-055.1(571.14)

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-67-76

Для цитирования: Кунцевич А.К., Симонова Г.И., Мустафина С.В., Верёвкин Е.Г., Березовикова И.П., Влошинский П.Е., Рымар О.Д. Гликемический индекс рационов фактического питания и риск развития метаболического синдрома у мужского городского населения Новосибирска (популяционное исследование). *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 67–76.

Гликемический индекс рационов фактического питания и риск развития метаболического синдрома у мужского городского населения Новосибирска (популяционное исследование)

Кунцевич А.К., Симонова Г.И., Мустафина С.В., Верёвкин Е.Г.,
Березовикова И.П., Влошинский П.Е., Рымар О.Д.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ), г. Новосибирск
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение величины гликемического индекса (ГИ) рационов питания и риска развития метаболического синдрома у мужчин г. Новосибирска.

Материал и методы. Кросс-секционное исследование выполнено в рамках международного проекта НАРИЕЕ. Изучалась случайная репрезентативная выборка неорганизованного населения г. Новосибирска, 3 699 мужчин, средний возраст $58,1 \pm 7,0$, без сахарного диабета. Оценка фактического питания – частотный метод. Для расчета ГИ рационов использовали данные Международных таблиц гликемического индекса и гликемической нагрузки, а также данных, опубликованных Лобыкиной Е.Н. с соавт. Критерии метаболического синдрома принимались в соответствии с Российскими национальными рекомендациями ВНОК. Для сравнения принимались критерии МС NCEP ATP III, 2001. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS.11.5 (критерий Бонферрони в процедуре GLM). Оценку отношения шансов OR проводили с использованием бинарной логистической регрессии в квартилях гликемического индекса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Средний гликемический индекс рационов питания у мужчин г. Новосибирска составил в среднем $55,2 \pm 3,3$ с минимальным значением в первом квартиле $50,8 \pm 2,4$ и максимальном – $58,9 \pm 1,3$ в четвертом. На фоне более низкого ГИ в группе первого квартиля доля лиц с ожирением, гипертриглицеридемией и гипергликемией в ней значимо больше, чем в квартиле с максимальным ГИ. Соответственно OR развития метаболического синдрома в четвертом квартиле минимальные: 0,70 (ДИ 0,58; 0,84; $p < 0,001$) (критерии МС ВНОК, 2009) и 0,69 (ДИ 0,54; 0,88; $p < 0,001$) (критерии МС NCEP ATP III, 2001). В группе первого квартиля ГИ установлено более высокое потребление животных продуктов и атерогенных насыщенных жирных кислот.

На фоне более высокого потребления животных продуктов, жиров в целом более качественный профиль потребления растительной группы продуктов в первом квартиле способствует снижению ГИ рациона, но не риска развития метаболического синдрома. Наряду с рекомендациями по снижению потребления сахара, повышению количества продуктов с «медленными» углеводами следует усилить коррекцию жирового компонента питания. Особое внимание следует уделить снижению потребления соли.

Ключевые слова: гликемический индекс, фактическое питание, метаболический синдром, распространенность метаболического синдрома.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) включает в себя комплекс факторов, наличие которых является предвестником диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетание нарушений углеводного и липидного обмена повышает опасность распространения эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц с МС в пять раз повышается риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2), что, в свою очередь, повышает вероятность развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений – инфарктов, инсультов [1]. По оценкам специалистов, 20–25% взрослого населения в мире имеют МС [2]. Кросс-секционное обследование населения г. Новосибирска в рамках Международного когортного исследования НАРІЕЕ (возрастная группа 45–69 лет, 9 363 человека) показало высокий уровень распространенности МС в популяции – 22,0% у мужчин и 36,8% у женщин ($p < 0,001$, критерии NСЕР АТР ІІІ, 2001) и 40,4% у мужчин и 65,1% у женщин ($p < 0,001$, критерии ВНОК, 2009) [3]. Диетическая коррекция важна для каждой составляющей МС. Данные популяционных исследований питания населения различных стран показали, что диета в целом, а также отдельные пищевые компоненты связаны с риском развития МС [4].

Наряду с известными направлениями коррекции – снижением потребления общего жира, насыщенных жирных кислот, простых сахаров, повышением потребления пищевых волокон, антиоксидантов природного происхождения – большое внимание диетологи уделяют гликемическому индексу (ГИ) пищи.

В последние годы появились данные, что контроль потребления продуктов с высоким ГИ, а также замена их на продукты с низким ГИ могут быть эффективны в профилактике и диетологической терапии нарушений метаболизма [5, 6].

Результаты мета-анализа проспективных обсервационных исследований (37 работ, население США, Канады, Австралии и Европы) по влиянию ГИ питания на риск развития хронических заболеваний показали наличие значимой связи между ГИ пищи и риском развития таких заболеваний, как СД2, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желчного пузыря и рака молочной железы [7]. Все это дает основание предположить, что уровень распространенности и показатель отношения шансов (OR) МС будут ниже в группах с более низким ГИ.

Целью нашего исследования явилось изучение величины ГИ рационов питания у мужчин г. Новосибирска, его связь с факторами питания и

оценка риска развития МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках международного проекта НАРІЕЕ («Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование», принципиальные исследователи в Новосибирском центре – проф. Малютин С.К., акад. РАН Никитин Ю.П.) проведено кросс-секционное исследование фактического питания и изучение возможной связи величины ГИ углеводов продуктов питания с дефинициями риска МС. Случайная репрезентативная выборка неорганизованного населения г. Новосибирска (Октябрьский и Кировский районы) включала 9 363 жителя (мужчины и женщины, 45–69 лет). В данное исследование были включены 3 699 мужчин, средний возраст $58,1 \pm 7,0$, без сахарного диабета.

Для оценки питания использовали адаптированный вопросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов (Brunner E., et al., 2001; Мартинчик А.Н. и др., 1998). Опросник заполнялся специально подготовленным интервьюером со слов опрашиваемого участника обследования и включал 149 продуктов питания. Кроме основных продуктов, включенных в анкету (142 позиции), учитывали дополнительные продукты (7 позиций), на которые наиболее чаще указывали опрашиваемые, но которые не входили в основной список.

База химического состава продуктов питания, включенных в вопросник, составлена на основании справочников «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» (2007) и «Химический состав пищевых продуктов» (1987).

Для расчета ГИ рационов использовали данные Международных таблиц гликемического индекса и гликемической нагрузки [8], а также данных, опубликованных Лобыкиной Е.Н., Колтуном В.З., Хвостовой О.И. [9].

Величину гликемического индекса диеты рассчитывали по формуле:

$$\text{ГИ диеты} = \frac{\sum (\text{ГИ продукта} \times \text{количество углеводов в продукте})}{\text{общее количество углеводов в диете}}$$
 [10].

Критерии МС принимались в соответствии с Российскими национальными рекомендациями ВНОК [11]. Для сравнения принимались критерии Третьей национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии у взрослых (NСЕР АТР ІІІ, 2001) [12].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5. Для проверки нулевой гипотезы о равенстве средних для трех и более независимых групп использовалась процедура ANOVA, последующие апостериорные попарные сравнения были сделаны с использованием критерия Бонферрони. Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 . Оценку отношения шансов проводили с использованием бинарной логистической регрессии в квартилях гликемического индекса. Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение ГИ рационов питания обследованных мужчин составило $55,2 \pm 3,3$ единиц. Величина ГИ питания близка к популяцион-

ным данным, полученным на больших выборках населения Испании (ГИ = 58,6) [13], Италии (ГИ = 53,1) [14], США (ГИ = 55,1) при сравнении близких возрастных групп [15]. Значения ГИ в квартилях представлены в табл. 1, вариабельность значений ГИ между минимальным и максимальным квартилями составила 16%, что сопоставимо с результатами McKeown N.M. et. al. [16]. В популяционном исследовании финских мужчин ($n = 1\,981$) минимальное значение ГИ в первом квартиле составило 49,3, а максимальное – в четвертом квартиле 62,3 [17].

Исходя из критериев классификации продуктов по их ГИ (низкий уровень – менее 55, средний 56–69, высокий – более 70 единиц) [8], величину ГИ фактического питания в первом и втором квартилях можно оценить как низкую, а ГИ в третьем и в четвертом – как среднюю. Антропометрические и биохимические показатели участников исследования по квартилям ГИ приведены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические и биохимические показатели участников исследования по квартилям гликемического индекса, $M \pm SD$										
Показатель	Квартиль ГИ				p					
	первый	второй	третий	четвертый	1–2	1–3	1–4	2–3	2–4	3–4
	$n = 924$	$n = 925$	$n = 925$	$n = 925$						
ГИ	50,8±2,4	54,6±0,6	56,5±0,5	58,9±1,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Возраст, лет	58,1 ± 6,9	57,8 ± 7,1	58,2 ± 7,1	58,5 ± 7,0	1,00	1,00	1,00	1,00	0,150	1,00
Масса тела, кг	79,6 ± 14,1	77,1 ± 13,5	75,7 ± 13,5	75,0 ± 13,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,17	0,01	1,00
Окружность талии, см	94,7 ±11,3	93,0 ± 11,3	91,9 ± 11,6	92,1 ± 11,8	0,010	< 0,001	< 0,001	0,336	0,712	1,00
ИМТ, кг/м²	27,0 ± 4,2	26,2 ± 4,1	25,7 ± 4,1	25,8 ± 4,3	0,001	< 0,001	< 0,001	0,023	0,176	1,00
ОХС крови, мг/дл	231 ± 44,1	230 ± 43,1	227 ± 43,4	229 ± 43,8	1,00	0,152	1,00	0,532	1,00	1,00
ХС ЛПВП, мг/дл	57,7 ± 14,1	57,6 ± 13,7	59,8 ± 20,5	58,3 ± 15,2	1,00	0,035	1,00	0,023	1,00	0,334
ТГ крови, мг/дл	126 ± 62,1	123 ± 56,0	120 ± 56,2	119 ± 54,8	1,00	0,135	0,046	0,729	0,321	1,00
ХС ЛПНП, мг/дл	116 ± 39,1	116 ± 38,6	113 ± 41,6	116 ± 38,1	1,00	0,216	1,00	0,246	1,00	0,221
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,69 ± 0,57	5,63 ± 0,58	5,62 ± 0,57	5,58 ± 0,57	0,089	0,041	< 0,001	1,00	0,374	0,662
САД, мм рт. ст.	144 ± 23,0	142 ± 23,0	143 ± 22,6	143 ± 23,8	0,383	1,00	1,00	1,0	1,00	1,00
ДАД, мм рт. ст.	91,5 ± 13,3	89,9 ± 13,1	90,1 ± 12,9	89,4 ± 13,6	0,047	0,125	0,003	1,0	1,00	1,00

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; n – количество мужчин в группе.

Важным диагностическим критерием МС является абдоминальное ожирение, измеряемое по окружности талии. Согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009), абдоминальное ожирение диагностируется при величине окружности талии > 94 см, превышение средних значений этого критерия наблюдается только у мужчин в первом квартиле ГИ. Абдоминальное ожирение у мужчин первого квартиля ГИ сопровождается избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$). Следует отметить, что избыточная масса тела характерна для всех обследованных мужчин, однако в

первом квартиле индекс массы тела значимо больше этого показателя в сравнении с максимальным квартилем ГИ (на $1,3 \text{ кг}/\text{м}^2$, $p < 0,001$, или на 5%). Соответственно и среднее значение массы тела в группе первого квартиля выше, чем в группе максимального ГИ на $5,0 \text{ кг}$ ($p < 0,001$).

Средние значения триглицеридов крови (ТГ) по квартилям не превышали диагностического уровня ВНОК ($\geq 150 \text{ мг}/\text{дл}$). Однако имелось значимое различие по показателям в крайних квартилях ($p = 0,03$). Для ХС ЛПВП не получено разницы в концентрации между квартилями ГИ, этот показатель не превышал диагностических

критериев (не $< 1,0$ ммоль/л, или 38,5 мг/дл), в то время как концентрация ХС ЛПНП, не имея различий по квартилям, установлена на границе диагностического критерия ($> 3,0$ ммоль/л, или > 116 мг/дл).

По уровню систолического артериального давления (САД), как и по концентрации липидов не установлено различий. Средние показатели САД превышали критерии ВНОК (≥ 140 мм рт. ст.). Уровень диастолического давления в первом квартиле был максимальным, был выше диагностического критерия метаболического синдрома (≥ 90 мм рт. ст.) и отличался от всех остальных.

Среднее значение концентрации глюкозы было статистически значимо выше в минимальном квартиле по сравнению с максимальным ($p < 0,001$) (см. табл. 1).

Доля мужчин с наличием МС (по обоим критериям) в минимальном квартиле ГИ была наибольшая, а в максимальном квартиле ГИ – наименьшая. Таким образом, величина ГИ рационов питания и распространенность МС у мужчин имели обратно пропорциональную связь. Эти результаты подтверждаются и наличием у мужчин в первом квартале ГИ по сравнению с группой максимального ГИ значимо большей доли лиц с отдельными дефинициями МС, а именно с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и гипергликемией. Доля лиц с повышенным уровнем ТГ крови, а также с пониженным уровнем ХС ЛПВП в крови значимо не различались между квартилями (табл. 2).

Также ОР наличия МС в максимальном квартиле ГИ было значимо ниже по сравнению с минимальным квартилем (табл. 3).

Т а б л и ц а 2

Доля лиц с отдельными компонентами метаболического синдрома в квартилях гликемического индекса питания у мужчин, %					
Показатель	Квартиль ГИ				p^*_{1-4}
	первый	второй	третий	четвертый	
МС (ВНОК, 2009)	41,3	39,0	32,9	32,4	$< 0,001$
МС (NCEP ATP III, 2001)	19,5	17,0	14,8	14,3	0,003
Ожирение (ВНОК, 2009)	49,8	44,6	40,1	39,8	0,001
Ожирение (NCEP ATP III, 2001)	24,6	19,1	17,1	20,4	0,034
АГ (ВНОК, 2009; ATP III, 2001)	77,5	73,6	74,8	72,5	0,016
Гипо- α -холестеринемия (ВНОК, 2009; NCEP ATP III, 2001)	3,6	3,2	3,3	3,7	1,00
Гипертриглицеридемия (ВНОК, 2009; ATP III, 2001)	23,6	24,0	20,1	20,1	0,072
Гипергликемия (ВНОК, 2009; NCEP ATP III, 2001)	23,7	21,7	21,7	18,3	0,004

* значимость различия между первым и четвертым квартилями ГИ определяли методом χ^2 .

Т а б л и ц а 3

Отношение шансов риска метаболического синдрома в популяции мужчин г. Новосибирска				
Показатель	Квартиль ГИ			
	первый	второй	третий	четвертый
	$n = 924$	$n = 925$	$n = 925$	$n = 925$
OR МС (ВНОК, 2009)	1,00	0,907 (ДИ 0,753; 1,094)	0,696 (ДИ 0,576; 0,842)	0,698 (ДИ 0,576; 0,845)
OR МС (ATP III, 2001)	1,00	0,846 (ДИ 0,668; 1,072)	0,719 (ДИ 0,563; 0,917)	0,688 (ДИ 0,538; 0,880)

Для установления причины высокой доли лиц с МС при низком ГИ был исследован характер питания в группах мужчин в зависимости от величины ГИ (табл. 4).

При анализе химического состава рационов питания установлено, что средняя энергоценность (ЭЦ) рационов в первом квартиле ГИ имела значимые отличия только от четвертой группы ($p < 0,001$) и была выше в среднем на 9,7%. Вместе с тем потребление пищевых веществ, оказывающих влияние на величину ГИ продукта или рациона в целом, а именно белков, жиров и пищевых волокон [10] в

первом квартиле значимо отличалось от уровня потребления во всех других группах. Потребление белков, жиров, пищевых волокон, сахаров, жирных кислот в группе первого квартиля было максимальным, а углеводов в целом – минимальным: в среднем 248 г/сут по сравнению с четвертым квартилем – 258 г/сут ($p < 0,001$). Несмотря на такие различия, независимо от группы ГИ отмечено повышенное потребление жиров (40–45%, рекомендуется 30%) и сахаров (18–20%, 10%) [18]. Обращает внимание повышенный уровень потребления натрия (более 5 г/сут, вместо 2 г/сут).

Т а б л и ц а 4

Химический состав рационов питания в квартилях гликемического индекса питания, $M \pm SD$										
Показатель	Квартиль ГИ				p					
	первый	второй	третий	четвертый	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
	$n = 924$	$n = 925$	$n = 925$	$n = 925$						
ЭЦ, ккал/сут	2771 $\pm$ 925	2819 $\pm$ 831	2729 $\pm$ 769	2516 $\pm$ 697	1,00	1,00	< 0,001	0,101	< 0,001	< 0,001
Белки, г/сут	106,3 $\pm$ 38,4	104,7 $\pm$ 34,2	98,9 $\pm$ 30,7	89,3 $\pm$ 20,0	1,00	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
Белки, %	14,0 $\pm$ 2,1	13,5 $\pm$ 1,8	13,1 $\pm$ 1,6	12,8 $\pm$ 1,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001
Жиры, г/сут	138,4 $\pm$ 51,7	137,0 $\pm$ 46,9	128,3 $\pm$ 41,9	113,2 $\pm$ 38,0	1,00	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Жиры, %	44,9 $\pm$ 6,2	43,5 $\pm$ 5,7	42,2 $\pm$ 5,5	40,3 $\pm$ 6,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Холестерин пищи, мг/сут	471 $\pm$ 276	476 $\pm$ 260	440 $\pm$ 226	382 $\pm$ 199	1,00	0,035	< 0,001	0,008	< 0,001	< 0,001
Углеводы, г/сут	249,2 $\pm$ 90,0	268,4 $\pm$ 81,0	270,8 $\pm$ 75,5	259,0 $\pm$ 66,8	< 0,001	< 0,001	0,044	1,00	0,065	0,008
Доля углеводов, %	37,5 $\pm$ 6,4	39,8 $\pm$ 5,7	41,5 $\pm$ 5,6	43,3 $\pm$ 6,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Сахара, г/сут	138,3 $\pm$ 58,1	134,5 $\pm$ 48,4	126,7 $\pm$ 41,4	110,3 $\pm$ 35,0	0,460	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001
Доля сахаров, %	20,3 $\pm$ 5,4	19,4 $\pm$ 4,5	18,9 $\pm$ 4,5	17,8 $\pm$ 4,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,196	< 0,001	< 0,001
ПВ, г/сут	26,6 $\pm$ 11,5	22,9 $\pm$ 6,8	21,1 $\pm$ 5,9	18,8 $\pm$ 5,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Натрий, мг/сут	5287 $\pm$ 1923	5390 $\pm$ 1822	5162 $\pm$ 1628	4802 $\pm$ 1486	1,00	0,709	> 0,001	0,026	< 0,001	< 0,001
НЖК г/сут	45,6 $\pm$ 19,4	45,3 $\pm$ 17,5	41,9 $\pm$ 15,8	36,5 $\pm$ 14,0	1,00	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
МНЖК г/сут	48,0 $\pm$ 20,4	47,7 $\pm$ 18,2	44,8 $\pm$ 16,6	39,6 $\pm$ 15,4	1,00	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001
ПНЖК, г/сут	30,8 $\pm$ 1,8	30,2 $\pm$ 12,0	28,9 $\pm$ 10,4	25,9 $\pm$ 10,0	1,00	0,003	< 0,001	0,090	< 0,001	< 0,001

П р и м е ч а н и е. ПВ – пищевые волокна; НЖК – ненасыщенные жирные кислоты; МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Для установления причин различий распространенности МС по квартилям ГИ проведен анализ продуктовых наборов (табл. 5).

Получены более высокие значения потребления мяса мужчинами, входящими в первый квартал ГИ, по сравнению с четвертым кварталем в среднем на 31,5 г/сут ($p < 0,001$). Также опреде-

лены максимальные уровни потребления молока и молочных продуктов в первом квартале ГИ. Таким образом, большее количество лиц с МС в первом квартале ГИ может быть связано с более высоким уровнем потребления животных белков (мяса и мясных продуктов, молока и молочных продуктов) (см. табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Продуктовый набор рационов питания мужчин в квартилях гликемического индекса питания, $M \pm SD$										
Продукт, г/сут	Квартиль ГИ				p					
	первый	второй	третий	четвертый	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
	$n = 924$	$n = 925$	$n = 925$	$n = 925$						
Зерно-бобовые	100,1 $\pm$ 61,1	92,0 $\pm$ 52,5	87,4 $\pm$ 48,8	82,9 $\pm$ 51,8	0,007	< 0,001	< 0,001	0,420	0,002	0,421
Белый хлеб	47,6 $\pm$ 45,8	89,4 $\pm$ 48,2	109,7 $\pm$ 40,5	125,0 $\pm$ 33,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Черный хлеб	52,5 $\pm$ 49,8	38,5 $\pm$ 45,1	30,2 $\pm$ 39,8	21,5 $\pm$ 35,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Картофель	56,8 $\pm$ 38,2	67,4 $\pm$ 40,3	70,3 $\pm$ 41,3	80,9 $\pm$ 54,8	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,875	< 0,001	< 0,001
Сладости, сахар	97,8 $\pm$ 68,9	114,5 $\pm$ 70,9	116,8 $\pm$ 77,9	107,0 $\pm$ 59,6	< 0,001	< 0,001	0,027	1,00	0,129	0,016
Овощи	330,5 $\pm$ 217,5	260,0 $\pm$ 119,8	232,8 $\pm$ 100,8	194,7 $\pm$ 83,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Фрукты	222,0 $\pm$ 224,5	144,7 $\pm$ 99,7	112,5 $\pm$ 74,3	80,4 $\pm$ 50,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Мясо, мясные продукты	213,4 $\pm$ 108,2	213,4 $\pm$ 99,4	202,6 $\pm$ 90,7	182,5 $\pm$ 88,3	1,00	0,101	< 0,001	0,103	< 0,001	< 0,001
Рыба, рыбные продукты	47,6 $\pm$ 40,8	43,7 $\pm$ 44,8	38,0 $\pm$ 29,2	31,5 $\pm$ 25,1	0,111	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001	0,001
Молоко, молочные продукты	306,8 $\pm$ 292,0	259,4 $\pm$ 233,6	194,3 $\pm$ 165,7	134,9 $\pm$ 126,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Общие жиры	37,3 $\pm$ 21,0	37,6 $\pm$ 19,0	36,6 $\pm$ 16,7	33,3 $\pm$ 16,2	1,00	1,00	< 0,001	1,00	< 0,001	0,001
Растительное масло	21,7 $\pm$ 13,4	21,4 $\pm$ 12,9	21,0 $\pm$ 12,2	18,6 $\pm$ 11,7	1,00	1,00	< 0,001	1,00	< 0,001	< 0,001
Сахар (рафинад)	12,5 $\pm$ 10,9	18,4 $\pm$ 10,8	21,0 $\pm$ 10,2	23,2 $\pm$ 9,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Сладости (без сахара)	85,3 $\pm$ 66,7	96,1 $\pm$ 69,3	95,8 $\pm$ 77,0	83,9 $\pm$ 57,9	0,004	0,006	1,00	1,00	0,001	0,001

Более высокое потребление общих жиров в первом квинтиле по сравнению с четвертым квинтилем предопределяет повышенный уровень потребления атерогенных насыщенных жирных кислот, а более высокий уровень потребления растительного масла в первом квинтиле связан с высоким уровнем ненасыщенных жирных кислот (см. табл. 4). Максимальные уровни потребления молока и молочных продуктов в первом квинтиле ГИ также ведут к повышению потребления насыщенных жирных кислот.

Значимая связь потребления белков с МС показана также в работе Skilton M.R. et al., 2008, где в кросс-секционном обследовании населения г. Лиона (Франция) установлена связь потребления общих белков с увеличением отношения шансов МС (по критериям IDF) (OR = 1,41; ДИ 1,24; 1,60) [19]. Также в кросс-секционном исследовании Azadbakht L. [20] показано, что потребление красного мяса ассоциировалось с более высоким риском возникновения метаболического синдрома. В более ранних исследованиях Song Y. et al. [21], van Damm R.M. et al. [22] была установлена связь между потреблением красного мяса, СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Babio N. et al. [23] подтвердили, что потребление большого количества красного мяса и особенно мясопродуктов удваивает риск развития МС. Объяснением такой связи является высокое содержание холестерина, железа и насыщенных жирных кислот в красном мясе. Gertow K., Rossel V., Sjorgen P. [24] показали связь между жирно-кислотным составом пищи и развитием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с МС.

Зерновые, зернобобовые продукты, овощи и фрукты являются источниками пищевых волокон в рационе питания. Значимо высокое потребление пищевых волокон в первом квинтиле (26,7 г/сут) по сравнению со всеми остальными группами ГИ объясняется повышенным по сравнению со всеми другими анализируемыми группами потреблением вышеуказанных растительных продуктов (см. табл. 3). Высокое содержание пищевых волокон в продуктах способствует снижению их гликемического индекса [25]. В данном исследовании потребление пищевых волокон не было связано с риском развития МС. Отношение шансов риска МС в максимальном квинтиле потребления пищевых волокон по сравнению с минимальным значимо не различалось как по критериям МС ВНОК, 2009 (OR = 0,921; ДИ 0,763; 1,112; $p = 0,394$), так и по критериям МС NCEP ATP III, 2001 (OR = 1,008; ДИ 0,789; 1,287; $p = 0,950$) (рис. 1, 2).

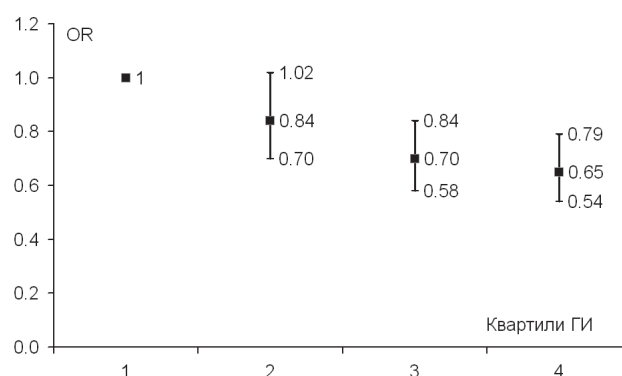


Рис. 1. Отношение шансов риска метаболического синдрома в популяции мужчин г. Новосибирска (95% CI, критерии ВНОК, 2009)

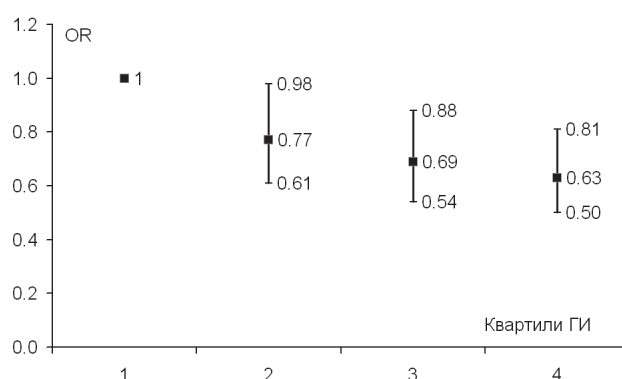


Рис. 2. Отношение шансов риска метаболического синдрома в популяции мужчин г. Новосибирска (95% CI, критерии NCEP ATP, 2001)

ВЫВОДЫ

Средний гликемический индекс рационов питания у мужчин г. Новосибирска (возрастная категория 45–69 лет) составляет $55,2 \pm 3,3$ единиц, в первом квинтиле – $50,8 \pm 2,4$ и четвертом – $58,9 \pm 1,3$. На фоне более низкого гликемического рациона в группе первого квинтиля доля лиц с ожирением, гипертриглицеридемией и гипергликемией в ней значимо больше, чем в квинтиле с максимальным ГИ. Соответственно отношение шансов риска развития метаболического синдрома в четвертом квинтиле минимальное: OR = 0,70 (ДИ 0,58; 0,84; $p < 0,001$) (критерии МС ВНОК, 2009) и OR = 0,69 (ДИ 0,54; 0,88; $p < 0,005$) (критерии МС АТР III, 2001). В группе первого квинтиля ГИ установлено более высокое потребление животных продуктов и атерогенных насыщенных жирных кислот.

На фоне более высокого потребления животных продуктов, жиров в целом более качественный профиль потребления растительной группы продуктов в первом квинтиле ГИ способствует снижению ГИ рациона, но не риска развития МС. Риск развития МС, вероятно, определяется

в большей степени несбалансированной, нездоровой диетой (повышенным потреблением жиров, в т.ч. из мяса и мясных продуктов, белков, сахаров). Наряду с рекомендациями по снижению потребления сахара и повышению количества продуктов с «медленными» углеводами следует усилить коррекцию жирового компонента питания. Особое внимание следует уделить снижению потребления соли.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Motillo S., Fillon K.B., Genest G. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiology*. 2010; 56 (14): 1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
2. Song Y., Manson J.E., Buring J.E. et al. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study // *Diabetes Care*. 2004; 27 (9): 2108–2115.
3. Шишкин С.В., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Симонина Г.И. Метаболический синдром и риск инсульта в популяции Новосибирска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (3): 53–57.
4. Кунцевич А.К. Риск метаболического синдрома и питание населения // *Ожирение и метаболизм*. 2015; 12 (1): 3–10.
5. Blaak E.E., Antonie J.M., Benton D. et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease // *Obes. Rev.* 2012; 13 (10): 923–984. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01011.x.
6. Mathews M.J., Liebenberg L., Mathews E.H. How do high glycemic load diets influence coronary heart disease? // *Nutrition and Metabolism*. 2015; 12 (6): 15. doi: 10.1186/s12986-015-0001-x.
7. Barclay A.W., Petocz P., McMillan-Price J. et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (3): 627–637.
8. Atkinson F.S., Foster-Powell K., Brand-Miller J.C. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008 // *Diabetes Care*. 2008; 31 (12): 2281–2283. doi: 10.2337/dc08-1239
9. Лобыкина Е.Н., Колтун В.З., Хвостова О.И. Гликемический индекс продуктов и использование его в диетотерапии ожирения // *Вопр. питания*. 2007; 76 (1): 14–21.
10. Pi-Sunyer F.X. Glycemic index and disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (1): 290–298.
11. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: ВНОК, 2009: 32 с.
12. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001; 285 (19): 2486–2497.
13. Mendez M.A., Covas M.I., Marrugat J. et al. Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 316–322. doi: 10.3945/ajcn.2008.26444.
14. Rossi M., Bosetti C., Talamini R. et al. Glycemic index and glycemic load in relation to body mass index and waist to hip ratio // *Eur. J. Nutr.* 2010; 49 (8): 459–464. doi: 10.1007/s00394-010-0104-0.
15. Flood A., Peters U., Jenkins D.J. et al. Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84 (5): 1184–1192.
16. McKeown N.M., Meigs J.B., Liu S. et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort // *Diabetes Care*. 2004; 27 (2): 538–546.
17. Mursua J., Virtanen J.K., Rissanen T.H. et al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011; 21 (2): 144–149. doi: 10.1016/j.numecd.2009.08.001
18. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 2003; 916: 149 p.
19. Skilton M.R., Laville M., Cust A.E. et al. The association between dietary macronutrient intake and the prevalence of the metabolic syndrome // *Brit. J. Nutr.* 2008; 100 (2): 400–409. doi: 10.1017/S0007114507898655.
20. Azadbakht L., Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women // *J. Nutr.* 2009; 139 (2): 335–339. doi: 10.3945/jn.108.096297.
21. Song Y., Manson J.E., Buring J.E. et al. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study // *Diabetes Care*. 2004; 27 (9): 2108–2115.
22. Van Dam R.M., Rimm E.B., Willett W.C. et al. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men // *Ann. Intern. Med.* 2002; 136 (3): 201–209.
23. Babio N., Sorla M., Bully M. et al. Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: cross-sectional and 1-year follow-up assessment // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; 22 (3): 200–207. doi: 10.1016/j.numecd.2010.06.011.

24. Gertow K., Rosell M., Sjögren P. et al. Fatty acid handling protein expression in adipose tissue, fatty acid composition of adipose tissue and serum, and markers of insulin resistance // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60 (12): 1406–1413.
25. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: IDF. 2006: 24 p.

Поступила в редакцию 15.02.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Кунцевич Александр Константинович, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ, г. Новосибирск.

Симонова Галина Ильинична, д-р мед. наук, профессор лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ, г. Новосибирск.

Мустафина Светлана Владимировна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ, г. Новосибирск.

Верёвкин Евгений Георгиевич, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник лаборатории патогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ, г. Новосибирск.

Березовикова Ирина Павловна, д-р биол. наук, профессор, вед. научный сотрудник НИИТПМ, г. Новосибирск.

Влощинский Павел Евгеньевич, д-р мед. наук, вед. научный сотрудник НИИТПМ, г. Новосибирск.

Рымар Оксана Дмитриевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ, г. Новосибирск.

✉ **Мустафина Светлана Владимировна**, e-mail: svetamustafina@rambler.ru.

УДК 616.153.45-008.9:613.2.03]-055.1(571.14)

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-67-76

For citation: Kuntsevich A.K., Simonova G.I., Mustafina S.V., Verevkin E.G., Berezovikova I.P., Vloshchinskij P.E., Rymar O.D. The glycemic index diets and the risk of metabolic syndrome in male urban population of Novosibirsk (population studies). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4): 67–76.

The glycemic index diets and the risk of metabolic syndrome in male urban population of Novosibirsk (population studies)

Kuntsevich A.K., Simonova G.I., Mustafina S.V., Verevkin E.G., Berezovikova I.P., Vloshchinskij P.E., Rymar O.D.

Institution of Internal and Preventive Medicine

175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: to study the value of the glycemic index (GI) diets in men of Novosibirsk, the link it with nutritional factors and assessment of the risk of metabolic syndrome (MS). A cross-sectional study was carried out in the framework of the international project HAPIEE, random representative sample of the unorganized population of Novosibirsk included 3699 men without diabetes.

Materials and methods. Assessment of the actual power – frequency method. To calculate the GI diets used data from the International tables of glycemic index and glycemic load, as well as data published Lobykinoy E.N. et al. The criteria for the metabolic syndrome were made in accordance with the Russian national guidelines All-Russian Scientific Society of Cardiology. For comparison accepted criteria National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2001). Statistical analysis performed using the application package SPSS.11.5 (Bonferroni test procedure GLM). Estimation of odds ratios was performed using binary logistic regression in quartiles of glycemic index. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. The average glycemic index diets ($M \pm SD$) in men Novosibirsk averaged $55,2 \pm 3,3$, the minimum value of the first quartile – $50,8 \pm 2,4$ and a maximum value in the fourth – $58,9 \pm 1,3$. Against the background of lower-GI group first quartile, the proportion of persons with obesity, hypertriglyceridemia

and hyperglycemia was significantly greater than in the quartile with the highest GI. Accordingly, the odds ratio (OR) the risk of metabolic syndrome in the fourth quartile minimum: OR = 0,70 (CI 0,58; 0,84; $p < 0,001$) (criteria All-Russian Scientific Society of Cardiology) and OR = 0,69 (CI 0,54; 0,88; $p < 0,001$) (criteria NCEP-ATP III, 2001). Under the first quartile of the GI is set higher consumption of animal products and atherogenic saturated fatty acids.

Conclusion. Against the background of higher consumption of animal products, fats in general, better consumption profile group of plant products in the first quartile reduces GI diet, but not the risk of developing MS. There is evidence that high intake of fat, including Meat and meat products leads to the risk of developing MS. Along with recommendations to reduce sugar consumption, increase the number of products with “slow” carbohydrates, should strengthen the nutrition component of the fat correction. Particular attention should be paid to reduce salt intake.

Keywords: glycemic index, dietary intake, metabolic syndrome, the prevalence of the metabolic syndrome.

REFERENCES

1. Motillo S., Fillon K.B., Genest G. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiology*. 2010; 56 (14): 1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
2. Song Y., Manson J.E., Buring J.E. et al. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study // *Diabetes Care*. 2004; 27 (9): 2108–2115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333470>
3. Shishkin S.V., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Simonova G.I. Metabolicheskij sindrom i risk insulta v populjacii Novosibirsk. [Metabolic syndrome and risk of stroke in the population of Novosibirsk] // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (3): 53–57 (in Russian).
4. Kuntsevich A.K. Risk-metabolicheskogo sindroma i pitanie naseleniya [The risk of metabolic syndrome and nutrition] // *Ozbirenie i metabolism – Obesity and Metabolism*. 2015; 12 (1): 3–10 (in Russian).
5. Blaak E.E., Antonie J.M., Benton D. et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease // *Obes. Rev.* 2012; 13 (10): 923–984. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01011.x.
6. Mathews M.J., Liebenberg L., Mathews E.H. How do high glycemic load diets influence coronary heart disease? // *Nutr Metab (Lond)*. 2015; 12 (6): 15 p. doi: 10.1186/s12986-015-0001-x
7. Barclay A.W., Petocz P., McMillan-Price J. et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (3): 627–637.
8. Atkinson F.S., Foster-Powell K., Brand-Miller J.C. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. // *Diabetes Care*, 2008; 31 (12): 2281–2283. doi: 10.2337/dc08-1239.
9. Lobykina Ye. N., Koltun V.Z., Hvosťova O.I. Glikemicheskij indeks produktov i ispolzovanie ego v dietoterapii ozhireniya [Food glycemic index and its application in the dietetics of obesity] // *Voprosy Pitaniya – Problems of Nutrition*. 2007; 76 (1): 14–21 (in Russian).
10. Pi-Sunyer F.X. Glycemic index and disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (1): 290S–298S.
11. Rekomendacii ehkspertov vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroj-peresmotr) [The experts' recommendations All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision)]. M.: VNOK, 2009: 32 p.
12. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001; 285 (19): 2486–2497.
13. Mendez M.A., Covas M.I., Marrugat J. et al. Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 316–322. doi: 10.3945/ajcn.2008.26444.
14. Rossi M., Bosetti C., Talamini R. et al. Glycemic index and glycemic load in relation to body mass index and waist to hip ratio // *Eur. J. Nutr.* 2010; 49 (8): 459–464. doi: 10.1007/s00394-010-0104-0.
15. Flood A., Peters U., Jenkins D.J. et al. Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84 (5): 1184–1192.
16. McKeown N.M., Meigs J.B., Liu S. et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort // *Diabetes Care*. 2004; 27 (2): 538–546.
17. Mursua J., Virtanen J.K., Rissanen T.H. et al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Nutr. Metab. Cardiovasc Dis.* 2011; 21 (2): 144–149. doi: 10.1016/j.numecd.2009.08.001
18. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2003; 916: 149 p.
19. Skilton M.R., Laville M., Cust A.E. et al. The association between dietary macronutrient intake and the prevalence

- of the metabolic syndrome // *Brit. J. Nutr.* 2008; 100 (2): 400–409. doi: 10.1017/S0007114507898655.
20. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women // *J. Nutr.* 2009; 139 (2): 335–339. doi: 10.3945/jn.108.096297.
21. Song Y., Manson J.E., Buring J.E., et al. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. 2004; 27 (9): 2108–115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333470>
22. Van Dam R.M., Rimm E.B., Willett W.C., et al. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men // *Ann. Intern. Med.* 2002; 136 (3): 201–209.
23. Babio N., Sorli M., Bullo M., et al. Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: cross-sectional and 1-year follow-up assessment // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; 22 (3): 200–207. doi: 10.1016/j.numecd.2010.06.011.
24. Gertow K., Rosell M., Sjogren P., et al. Fatty acid handling protein expression in adipose tissue, fatty acid composition of adipose tissue and serum, and markers of insulin resistance // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60 (12): 1406–1413.
25. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: IDF. 2006: 24 p.

Received February 15.2016

Accepted July 25.2016

Kuntsevich Aleksandr K., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Population-based Preventive and Therapeutic Research and Endocrine Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Simonova Galina Il., MD, Professor, Laboratory of Clinical and Population-based Preventive and Therapeutic Research and Endocrine Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Mustafina Svetlana V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Population-based Preventive and Therapeutic Research and Endocrine Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Verevkin Evgeny G., Senior Researcher, Laboratory of Pathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Berezovikova Irina P., MD, Professor, Leading Researcher, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Vloshchinskij Pavel Ev., MD, Leading Researcher, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Rymar Oksana D., MD, Head of Laboratory of Clinical and Population-based Preventive and Therapeutic Research and Endocrine Diseases, Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Mustafina Svetlana V.**, e-mail: svetamustafina@rambler.ru.

УДК 618.12-089.87.168.1:611.651.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-77-83

Для цитирования: Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р., Фатеева А.С., Околоков А.О., Логвинов С.В. Морфология яичников после сальпингэктомии (экспериментальное исследование). *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 77–83.

Морфология яичников после сальпингэктомии (экспериментальное исследование)

Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Мустафина Л.Р.,
Фатеева А.С., Околоков А.О., Логвинов С.В.

*Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние экспериментальной сальпингэктомии на морфофункциональное состояние яичников в различные сроки после операции.

Материал и методы. Эксперимент проведен на половозрелых крысах-самках. Основную группу составили 20 животных с удаленными яйцеводами, контрольную – 20 intactных животных. Крысы выводились из эксперимента на 2-, 10-, 30- и 60-е сут после операции. Проведены гистологическое и морфометрическое исследования депарафинированных серийных срезов яичников, окрашенных гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону.

Результаты. После двустороннего удаления яйцеводов у крыс в начальные сроки эксперимента наблюдались гемодинамические и экссудативные изменения в виде очагов мононуклеарной инфильтрации в корковом и мозговом веществе, явлений престаза и стаза форменных элементов, краевого стояния лейкоцитов в сосудах. На 2-е сут эксперимента наблюдалось увеличение количества растущих фолликулов, большинство из них имели признаки атрезии. На 60-е сут эксперимента снижалось количество растущих фолликулов и возрастало количество атретических тел. Отмечалось усиление процессов коллагенообразования.

Заключение. Экспериментальная сальпингэктомия приводит к дезорганизации гонад, нарушению процессов роста фолликулов и усилению атрезии.

Ключевые слова: сальпингэктомия, морфология яичников, фолликулярный аппарат яичников.

ВВЕДЕНИЕ

Операции, включающие прямое воздействие хирургических энергий на яичники, приводят к ухудшению показателей овариального резерва, структурной перестройке в тканях яичника с усилением процессов атрезии, замедлением процессов роста фолликулов [1, 2, 3, 4]. Сальпингэктомия (СЭ) не связана с непосредственной травмой яичников, но

сопровождается повреждением сосудистых анастомозов между артериями маточной трубы и яичника [5] с последующей ишемией гонад.

В последние годы в клинической практике появились принципиально новые показания для удаления маточных труб. Так называемая профилактическая сальпингэктомия выполняется в том числе пациенткам с гидросальпинксами перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Клинические исследования демонстрируют противоречивые выводы о влиянии СЭ на репродуктивный потенциал яичников

✉ Куприянова Ирина Игоревна, e-mail: kuprianovaii@sibmail.com

и исходы программ ВРТ [6, 7, 8, 9], в связи с чем изучение морфологического статуса яичников после данной операции является весьма актуальным.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 180–200 г. Животным основной группы ($n = 20$) была выполнена лапаротомия и двусторонняя коагуляция яйцеводов. Контрольную группу составили интактные крысы ($n = 20$). Операции выполнялись под однократным внутримышечным наркозом Zoletil-50 (Virbac Sante Animale, Франция) из расчета 0,1 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного. Электрокоагуляция яйцеводов была выполнена аппаратом С-350 РЧ «Электропульс» (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Вывод из эксперимента осуществлялся декапитацией наркотизированных крыс на 2-, 10-, 30- и 60-е сут опыта. Оба яичника забирались для гистологического исследования. Сразу же после взятия яичники фиксировались в жидкости Карнуа и 12%-м нейтральном формалине. Депарафинированные срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Проводилось морфоколичественное исследование тканевых компонентов яичников. Подсчет примордиальных, растущих и зрелых фолликулов, атретических тел, желтых тел проводился на серийных срезах через каждые 150–200 мкм ткани яичника. К растущим и зрелым фолликулам в том числе были отнесены фолликулы, имеющие начальные признаки дегенерации в овосоматическом окружении. Гистеостереометрическое исследование включало в себя подсчет удельного объема структурных элементов яичника и коллагеновых волокон в срезах, окрашенных по Ван-Гизону, и проводилось с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек (Г.Г. Автандилов, 1990).

Анализ результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22.0. Форма распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка (нормальное распределение при $p > 0,05$). Результаты оценены Н-тестом Краскела – Уоллиса. Апостериорные тесты проведены U-критерием Манна – Уитни с критическим уровнем значимости $p = 1 - 0,95^{1/n}$ (где n – количество сравнений). Значения, имеющие вероятность ошибки $p > 0,05$, считали незначимыми, $p [0,05; 0,01]$ – неопределенно значимыми, $p [0,01; 0,001]$ – значимыми, $p < 0,001$ – высоко значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 2-е сут после СЭ в яичниках обнаруживались признаки, типичные для воспаления – очаги лейкоцитарной инфильтрации мозгового вещества, желтых тел, единичные лейкоциты в корковом веществе, в окружении атретических фолликулов и периваскулярно (рис. 1).

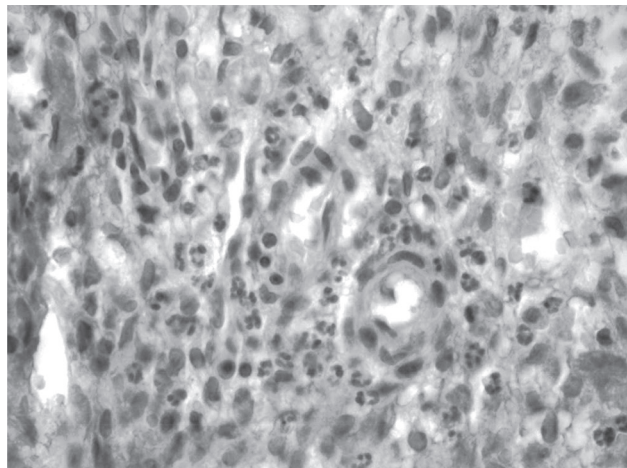


Рис. 1. Лейкоцитарная инфильтрация мозгового вещества яичников через 2 сут после сальпингэктомии. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1000$

Нарушение гемодинамики проявлялось полнокровием сосудов венозного типа в корковом и мозговом веществе. В сосудах наблюдались явления престаза и стаза форменных элементов, краевого стояния лейкоцитов. По мере увеличения срока эксперимента воспалительные нарушения становились менее выраженными. На 10-е сут эксперимента выявлялись участки умеренной лейкоцитарной инфильтрации мозгового вещества, единичные лейкоциты в корковом веществе. В венах коркового и мозгового вещества отмечалось умеренное полнокровие, а в венах мозгового вещества – краевое стояние лейкоцитов и выход единичных лейкоцитов из сосудов. На 30-е и 60-е сут эксперимента признаки воспаления яичников не отмечались.

Во все сроки эксперимента в большом количестве растущих фолликулов наблюдались признаки дегенерации овоцита: отек цитоплазмы, снижение ее сродства к красителю, гомогенизация вплоть до полного разрушения клетки. Нарушения овосоматического окружения проявлялись дисконфлексацией фолликулярного эпителия, изменением формы фолликулярных клеток, карioreкиссом, слущиванием фолликулярных клеток в полость, гипертрофией внутренней текальной оболочки, что в совокупности свидетельствует о начинающихся процессах атрезии (рис. 2).

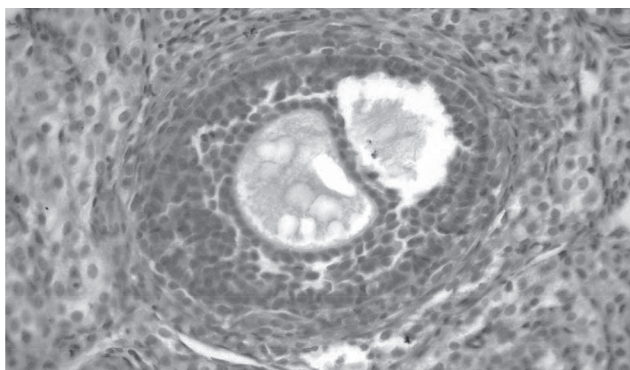


Рис. 2. Атретические изменения во вторичном фолликуле: отек цитоплазмы овоцита, начинающаяся дисконфлексация фолликулярного эпителия через 2 сут после сальпингэктомии. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. х 400

В части атретических фолликулов имело место полнокровие сосудов внутренней теки. Примордиальные фолликулы у крыс основной группы не подвергались процессам дегенерации.

На 30-е и 60-е сут в яичниках крыс основной группы обнаруживались фолликулярные кисты различных размеров. В зависимости от стадии развития выстилка кист была представлена несколькими слоями тесно расположенных фолликулярных клеток, либо одним рядом уплощенных эпителиальных клеток. В части кист выстилка отсутствовала и капсула была представлена соединительной тканью. Как правило, в одном яичнике обнаруживалось несколько кист на разных стадиях развития.

Начиная с 10-х сут эксперимента, отмечалось диффузное усиление процессов коллагенизации в корковом и мозговом веществе. Коллагеновые волокна формировали пучки в строме, в окружении нормальных и атретических фолликулов, желтых тел и сосудов (рис. 3).

Морфоколичественная динамика генеративных элементов яичников представлена в табл. 1.

Количество примордиальных фолликулов в срезе яичников в основной группе во все сроки эксперимента не отличалось от такового в контроле. На 2-е сут эксперимента количество растущих и зрелых фолликулов было выше в основной группе в сравнении с таковым в контрольной ($p = 0,04$), но на 10-е сут данный показатель уже был меньше, чем в контроле ($p = 0,038$) и продолжил снижаться до 30-х сут ($p = 0,001$). После 30-х сут количество растущих и зрелых фолликулов значимо не изменялось ($p = 0,136$).

Количество атретических тел снижалось со 2-х по 10-е сут, а затем возрастало, достигая максимума к 60-м сут ($p < 0,001$). Критерий Джонкхiera – Терпстра указывал на наличие однонаправленной тенденции ($p < 0,001$).

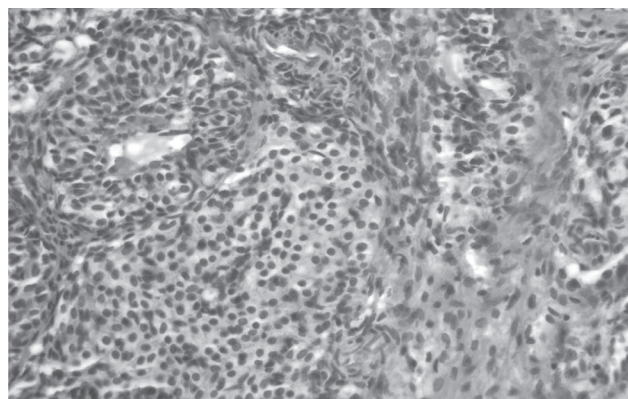


Рис. 3. Коллагеновые волокна в корковом веществе яичника через 10 сут после сальпингэктомии. Окр.: по Ван-Гизону. Ув. х 400

Т а б л и ц а 1

Количество генеративных элементов в срезах яичников белых крыс после сальпингэктомии, $Me (Q_5 - Q_{95})$				
Показатель	Примордиальные фолликулы	Растущие и зрелые фолликулы	Атретические тела	Желтые тела
Контрольная группа ($n = 20$)	3,0 (0–7,1)	8,0 (3,0–15,0)	4,0 (3,0–6,0)	5,0 (3,0–8,0)
Основная группа ($n = 20$)	–	–	–	–
2-е сут	2,0 (0–6,0)	8,0* (5,0–19,2)	2,0** (0–7,0)	7,0 (3,0–18,0)
10-е сут	2,0 (1–5,0)	6,0** (2,0–15,0)	1,0** (0–4,95)	3,0* (2,0–8,0)
30-е сут	2,0 (0–7,0)	6,0** (2,0–10,95)	2,0** (0–7,95)	6,0 (4,0–9,0)
60-е сут	2,0 (0–9,95)	5,0** (2,0–13,0)	4,0* (0–7,0)	4,5 (2,0–10,0)

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: Me – медиана; Q_5 и Q_{95} – 5 и 95 процентиля соответственно.

* в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Значения удельного объема структурных элементов представлены в табл. 2. Во все сроки эксперимента удельный объем растущих и зрелых фолликулов в яичниках крыс основной группы был ниже такового в контроле, наименьшее значение наблюдалось на 2-е сут после операции ($p < 0,001$). До 30-х сут отмечался рост данного показателя ($p < 0,001$), далее статистически значимая динамика не обнаруживалась ($p = 0,945$).

Подсчет удельного объема атретических фолликулов и тел демонстрировал обратную тенденцию – резкое увеличение показателя на 2-е сут эксперимента ($p < 0,001$) с последующим его снижением ($p < 0,001$). На 10-е и 30-е сут отмечалось увеличение удельного объема желтых тел ($p < 0,001$ и $p = 0,012$ соответственно).

Т а б л и ц а 2

Удельный объем структурных компонентов яичников белых крыс после сальпингэктомии, $Me (Q_1-Q_3)$								
Показатель	Растущие и зрелые фолликулы	Атретические фолликулы и тела	Желтые тела	Кисты	Интерстициальная ткань	Артерии	Вены	Коллагеновые волокна
Контрольная группа ($n = 20$)	18,06 (6,14–28,52)	2,31 (0–8,24)	22,69 (10,87–0,09)	0	51,39 (33,06–68,70)	1,39 (0–3,33)	1,85 (0,46–7,41)	3,20 (1,32–7,6)
Основная группа $n = 20$)	–	–	–	–	–	–	–	–
2-е сут	0,83** (0–15,29)	10,37** (3,40–27,72)	24,76 (6,72–49,25)	0	55,70 (34,09–68,31)	0,74* (0–3,69)	3,33* (0,37–8,79)	3,60 (0,82–11,08)
10-е сут	5,56** (0–16,82)	4,86* (0–15,46)	33,49* (15,72–59,26)	0	51,29 (29,56–63,63)	1,38 (0–4,69)	1,86 (0–8,26)	16,40** (10,02–24,38)
30-е сут	10,18* (1,11–22,50)	0,46 (0–13,05)	33,79* (11,76–66,29)	0* (0–5,83)	46,76 (12,69–64,26)	1,39 (0–5,00)	3,24* (0,65–9,44)	9,80** (2,42–15,98)
60-е сут	9,26* (0–27,69)	5,09** (0,46–14,72)	18,06 (0,83–44,58)	6,02** (0–28,15)	49,76 (19,44–71,34)	1,85 (0,46–5,92)	3,24 (0,46–7,31)	7,80** (3,2–15,16)

Подсчет удельной площади коллагеновых волокон показал, что через 2 сут после операции содержание коллагеновых волокон не отличалось в исследуемой и контрольной группах ($p = 0,351$). Начиная с 10-х сут эксперимента, данный показатель был выше в экспериментальной группе ($p < 0,001$). Максимальный объем коллагеновых волокон наблюдался на 10-е сут после операции ($p < 0,001$), затем отмечалось снижение данного показателя ($p < 0,001$). После 30-х сут значимой динамики не было обнаружено ($p = 0,137$).

На 2- и 30-е сут эксперимента регистрировалось увеличение удельного объема вен по сравнению с таковым в группе контроля ($p = 0,021$ и $p = 0,046$), в то время как уменьшение удельного объема артерий отмечалось только на 2-е сут опыта ($p = 0,039$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание общее снижение количества генеративных элементов, усиление процессов атрезии в яичниках после операции. Ранее было показано, что яичники реагируют на прямые повреждающие факторы кратковременной активизацией процессов роста фолликулов с последующим развитием атретических процессов, снижением численности генеративных элементов и истощением компенсаторных возможностей яичника [1, 4]. Результаты данного эксперимента демонстрируют аналогичную тенденцию, однако менее выраженную. Увеличение удельного объема атретических тел и фолликулов, выявленное при гистеостереометрическом исследовании, свидетельствует о начинающихся процессах дегенерации в большом количестве растущих фолликулов. Комплексная оценка результатов гистеостереометрического и морфоколичественного исследований обнаруживает, что на фоне отрицательной количественной дина-

мики в когорте растущих фолликулов формируются и качественные изменения. Если в начале эксперимента основную долю генеративных элементов составляют фолликулы с начальными и выраженными признаками атрезии, то к концу эксперимента преобладают фолликулы без признаков дегенерации, но при этом общее количество растущих фолликулов не восстанавливается до уровня такового в группе контроля. К 30-м сут восстановления структурных компонентов яичника до исходного состояния не происходит, после этого срока количественной динамики показателей не наблюдается. Корреляция морфологических изменений, выявленных после воздействия на яичники хирургическими энергиями [1, 4] и экспериментальной СЭ, позволяет утверждать, что данное оперативное вмешательство способно оказывать существенное негативное влияние на морфофункциональное состояние яичников, сопоставимое с непосредственным повреждением его тканей.

Нарушения гемодинамики и экссудативные процессы, увеличение удельного объема сосудов венозного русла наиболее выражены в ранние сроки после операции. СЭ сопровождается повреждением сплетений кровеносных и лимфатических сосудов мезовариума с последующим нарушением перфузии тканей яичника. Ответом на ишемическое повреждение являлось образование соединительной ткани, имеющее распространенный характер. Это свидетельствует об общем снижении перфузии тканей, а не очаговом, которое бы являлось следствием острого нарушения кровотока в отдельном сосуде вследствие стаза или тромбоза. Уменьшение удельного объема коллагеновых волокон и интерстициальной ткани на 30-е сут вероятно обусловлено снижением выраженности гемодинамических нарушений и экссудативных процессов.

Е. Murakami et al. [10] в эксперименте на крысах показали, что частичная окклюзия сосудов, снабжающих яичник, приводит к снижению численности примордиальных и растущих фолликулов, желтых тел и развитию дегенеративных изменений в сохранившихся фолликулах через 2 мес после оперативного вмешательства [10]. Результаты сопоставимы с представленными данными, за исключением количества желтых тел. Была отмечена тенденция к некоторому снижению этого показателя в ходе эксперимента, но статистически значимое различие с группой контроля обнаружено только на 10-е сут опыта. В эксперименте Е. Murakami et al. [10] была выполнена частичная окклюзия яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии, то есть обоих путей кровоснабжения яичника. Экспериментальная СЭ связана с повреждением только яичниковой ветви маточной артерии и приводит к менее выраженным гемодинамическим нарушениям.

В последние годы активно изучается роль кровеносной системы в процессах фолликулогенеза. Сосудистая сеть яичника характеризуется высокой пластичностью и способностью к ремоделированию в течение цикла. Кровеносные сосуды доставляют гонадотропины, кислород, липиды и стероиды, необходимые для роста соматических структур и ооцита. Формирование плотной сосудистой сети с повышением проницаемости сосудов – необходимое условие отбора доминантного фолликула, в то время как бедная васкуляризация – один из факторов ранней атрезии [11].

Доказана роль внеорганных сосудистого комплекса яичника в ретроградной циркуляции гормонов. Синтезируемые в яичнике пептиды поступают в венозные и лимфатические сосуды, залегающие в брыжейке яичника и маточной трубы. Часть этих сосудов образует сплетение вокруг яичниковой артерии, обеспечивая обратное поступление гормонов во внутриорганный сеть яичника. Таким образом реализуется сложная система ауторегуляции функции яичника [12].

Оперативное вмешательство на маточных трубах приводит к нарушению работы внеорганного сосудистого комплекса яичника, изменению местной гормональной циркуляции и, вероятно, нарушению процессов ремоделирования кровеносной сети яичника. Следствием этого становится нарушение фолликулогенеза, усиление атретических процессов и, как следствие, снижение репродуктивного потенциала яичника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют утверждать, что экспериментальная сальпингэктомия при-

водит к дезорганизации гонад, повреждению фолликулярного аппарата. Одним из патогенетических факторов, лежащих в основе этого процесса, является повреждение кровеносных сосудов яичника, неминуемо приводящее как непосредственно к ишемическим повреждениям, так и к нарушению интрафолликулярного паракринного обеспечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, и соблюдением Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения» (01.01.1997).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вазиева Г.К. Морфологические изменения яичников и яйцеводов при наложении швов и влияние на них экстракта иловой сульфидной грязи: (эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25. Томск, 2004: 20 с.
2. Кавтеладзе Е.В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций: автореф. дис... канд. мед. наук (14.01.01). Москва, 2014: 26 с.
3. Кадесникова Ю.А. и др. Роль препарата, содержащего индол-3-карбол, в комплексном лечении кист яичников // *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 23 (4–1): 80–82.
4. Логвинов С.В. и др. Морфологические изменения яичников крыс при монополярной коагуляции и их коррекция асковертином // *Морфология*. 2005; 128 (4): 104–108.
5. Dietl J., Wischhusen J. The postreproductive salpingectomy // *Fertility and sterility*. 2014; 101 (3): 20.
6. Кузьмин А.В., Линде В.А. Результаты контролируемой стимуляции овуляции после сальпингэктомии и функциональной хирургии гидросальпинксов // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013; 3 (45): 66–68.
7. Findley A. D. et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial // *Fertility and sterility*. 2013; 100 (6): 1704–1708.

8. Ye X., Yang Y., Sun X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212 (1): 53. e1-53. e10.
9. Zhang Y. et al. Salpingectomy and Proximal Tubal Occlusion for Hydrosalpinx Prior to In Vitro Fertilization: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2015; 70 (1): 33–38.
10. Murakami E. et al. Ovarian blood vessel occlusion as a surgical sterilization method in rats // *Acta Chirurgica Brasileira*. 2014; 29 (4): 218–223.
11. Fisher T. E. et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu // *Human Reproduction*. 2013; 28 (12): 3263–3270.
12. Krzymowski T., Stefanczyk-Krzymowska S. Local retrograde and destination transfer of physiological regulators as an important regulatory system and its role. Facts and hypothesis // *J. Physiol. Pharmacol.* 2012; 63: 3–16.

Поступила в редакцию 23.05.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Куприянова Ирина Игоревна, аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ, г. Томск.

Петров Илья Алексеевич, канд. мед. наук, ассистент и очный докторант кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ, г. Томск.

Тихоновская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ, г. Томск.

Мустафина Лилия Рамильевна, д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ, г. Томск.

Фатеева Александра Сергеевна, канд. мед. наук, аспирант кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ, г. Томск.

Окорокров Александр Олегович, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ, г. Томск.

Логвинов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ, г. Томск.

✉ Куприянова Ирина Игоревна, e-mail: kuprianovaii@sibmail.com

УДК 618.12-089.87.168.1:611.651.1

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-77–83

Для цитирования: Kupriyanova I.I., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Fateyeva A.S., Okorokov A.O., Logvinov S.V. Ovarian morphology after salpingectomy (experimental study). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4): 77–83.

Ovarian morphology after salpingectomy (experimental study)

Kupriyanova I.I., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mustafina L.R., Fateyeva A.S., Okorokov A.O., Logvinov S.V.

Siberian State Medical University

2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To study influence of experimental salpingectomy on morphofunctional state of ovaries in different terms of postoperative period.

Materials and methods. The experiment was conducted on mature female rats. The main group consisted of 20 rats with removed oviducts, the control group – 20 intact rats. Rats were euthanized at 2nd, 10th, 30th and 60th days of experiment. Paraffin slides of ovaries were stained with hematoxylin and eosin, and with Van Gieson's stain. Histological and morphoquantitative investigations were performed.

Results. Hemodynamic and exudative disorders, such as leukocyte infiltration focuses in cortex and medulla, stasis of blood cells and leukocytes boundary distance, occur in early terms after bilateral removal of oviducts. On the 2nd day the number of growing follicle increases, most of them have atresia sights. On the 60th day the number of growing follicles decreases and the number of atretic bodies increases. The process of collagen formation enhances.

Conclusion. The experimental salpingectomy leads to the deorganization of gonads, interruption of the follicular growing, intensification of atretic processes.

Key words: salpingectomy, ovarian follicles, morphology.

REFERENCES

1. Vazieva G.K. Morfologicheskie izmeneniya yaichnikov i yaytsevodov pri nalozhenii shvov i vliyaniye na nikh ekstrakta ilovoy sul'fidnoy gryazi (eksperim. issled.): avtoref. dis ... kand. med. nauk. [Morphological changes of ovaries and oviducts and effect on it of extract silt sulfide mud. Diss. Dr. med. sci.]. Tomsk, 2004: 20 p. (in Russian).
2. Kavteladze E.V. Morfofunktsional'noe sostoyaniye yaichnikov pri endometriozе do i posle organosokhranyayushchikh operatsiy: avtoref. dis ... kand. med. nauk. [Morphofunctional state of endometriosis ovaries before and after ablative surgery. Diss. Dr. med. sci.]. Moscow, 2014: 26 p. (in Russian).
3. Kadesnikova Yu.A. et al. Rol' preparata, sodержashchego indol-3-karbol, v kompleksnom lechenii kist yaichnikov [The role of preparation containing indole-3-carbol in complex treatment of ovarian cysts] *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 23 (4–1): 80–82 (in Russian).
4. Logvinov S.V. et al. Morfologicheskie izmeneniya yaichnikov kryz pri monoplyarnoy koagulyatsii i ikh korraktsiya askovertinom [Morphological changes of rats ovaries after monopolar coagulation and its askovertin correction] *Morfologiya – Morphology*. 2005; 128 (4): 104–108 (in Russian).
5. Dietl J., Wischhusen J. The postreproductive salpingectomy // *Fertility and sterility*. 2014; 101 (3): 20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.020.
6. Kuz'min A.V., Linde V.A. Rezul'taty kontroliruemoy stimulyatsii ovulyatsii posle sal'pingektomii i funktsional'noy khirurgii gidrosal'pinksov [Results of controlled stimulation of ovulation after salpingectomy and functional surgery of hydrosalpinges]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2013; 3 (45): 66–68 (in Russian).
7. Findley A.D. et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial // *Fertility and sterility*. 2013; 100 (6): 1704–1708. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997
8. Ye X., Yang Y., Sun X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 212 (1): 53. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.
9. Zhang Y. et al. Salpingectomy and Proximal Tubal Occlusion for Hydrosalpinx Prior to In Vitro Fertilization: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Obstetrical & gynecological survey*. 2015; 70 (1): 33–38. doi: 10.1097/OGX.0000000000000139.
10. Murakami E. et al. Ovarian blood vessel occlusion as a surgical sterilization method in rats // *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014; 29 (4): 218–223.
11. Fisher T.E. et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu // *Human Reproduction*. 2013; 28 (12): 3263–3270. doi: 10.1093/humrep/det337
12. Krzymowski T., Stefanczyk-Krzybowska S. Local retrograde and destination transfer of physiological regulators as an important regulatory system and its role. Facts and hypothesis // *J. Physiol. Pharmacol.* 2012; 63: 3–16.

Received May 23.2016

Accepted July 25.2016

Kupriyanova Irina Ig., Postgraduate of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Petrov Ilya Al., Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tikhonovskaya Olga An., DM, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Mustafina Liliya R., DM, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Fateeva Aleksandra S., Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Okorokov Aleksandr Ol., Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Logvinov Sergey V., DM, :Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kupriyanova Irina Ig.**, e-mail: kuprianovaii@sibmail.com

УДК 615.322.012:547.913.5-314:575.117.2:577.125

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-84-90

Для цитирования: Раткин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенев С.М., Новицкий В.В. Влияние ахиллина на экспрессию генов метаболизма липидов в культуре клеток. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 84–90.

Влияние ахиллина на экспрессию генов метаболизма липидов в культуре клеток

Раткин А.В.¹, Пфаргер Ю.А.¹, Кайдаш О.А.¹, Иванов В.В.¹, Цыганов М.М.^{1,2},
Чучалин В.С.¹, Адекенев С.М.³, Новицкий В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт онкологии (НИИ онкологии)
Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

³ АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»
Республика Казахстан, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка *in vitro* механизмов гипOLIпидемического эффекта сесквитерпенового γ -лактона ахиллина на культуре клеток гепатомы крыс.

Материал и методы. Изучено влияние сесквитерпенового γ -лактона ахиллина и гемфиброзила (препарат сравнения) на жизнеспособность, содержание липидов и экспрессию ключевых генов обмена липидов в клеточной культуре гепатомы крыс (НТС). Содержание липидов оценивали флуоресцентным методом с витальным красителем NileRed, жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста.

Результаты. Культивирование клеток гепатомы в течение 48 ч сахиллином в концентрации 0,25–1,0 мМ и гемфибозилом 0,25–0,5 мМ не приводило к изменению жизнеспособности клеток по сравнению с контролем. В этих же концентрациях исследуемые вещества уменьшали содержание липидов в клетках, оцененных флуоресцентным методом с витальным красителем NileRed.

Для исследования механизма гипOLIпидемического действия ахиллина определяли экспрессию ключевых генов метаболизма липидов в клеточной культуре линии НТС. Возможный механизм гипOLIпидемического действия ахиллина может быть обусловлен увеличением транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, о чем свидетельствует повышение экспрессии гена карнитин-пальмитоилтрансферазы2 *Cpt2*. Снижение уровня холестерина может быть связано с повышенным синтезом желчных кислот из холестерина вследствие повышенной экспрессии гена 7-альфа-гидроксилазы *Cyp7a1*.

Заключение. В культуре клеток НТС сесквитерпеновый γ -лактон ахиллин снижает накопление липидов в клетках, о чем свидетельствует уменьшение флуоресценции NileRed, повышение экспрессии генов *Cpt2* и *Cyp7a1*.

Ключевые слова: сесквитерпеновый γ -лактон ахиллин, гемфиброзил, гепатома крыс (НТС), *Cyp7a1*, *Cpt2*, гипOLIпидемическое действие.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения и глобальной социально-значимой проблемой во всем мире. Для снижения развития риска ССЗ необходима лекарственная терапия, направленная на снижение уровня липидов в крови.

В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан) из *Achillea lanulosa* Nutt., *Achillea crantha* Willd., *Achillea millefolium* L., *Artemisia leucodes* Shrenk, *Hyposchoeris setosus* и *Stevia alpina* Griseb выделен сесквитерпеновый γ -лактон ахиллин, который относится к группе вторичных метаболитов растений – терпеноидов, предшественников синтеза холестерина [1].

Ранее нами было показано, что курсовое введение крысам ахиллина на фоне острой гиперлипидемии, вызванной этанолом, приводит к снижению в плазме крови экспериментальных животных уровней триацилглицеридов, свободных жирных кислот и холестерина в атерогенных липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) [2]. Для понимания механизмов гиполипидемического действия ахиллина важно изучить молекулярные механизмы, в том числе влияние ахиллина на экспрессию ключевых генов обмена липидов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования. В исследовании использовали ахиллин – сесквитерпеновый лактон гваянового типа (рис. 1), выделенный в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» [1]. Субстанция зарегистрирована на территории Республики Казахстан, исследуемый образец соответствует требованиям ФС РК 42-1909-08, количественное содержание – 99,7 %.

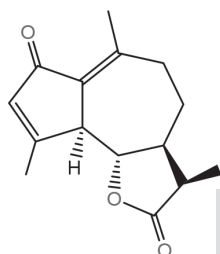


Рис. 1. Химическое строение ахиллина

Культивирование клеточной линии НТС. Перевиваемую клеточную культуру гепатомы крыс линии НТС, полученную из банка клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург), культивировали в куль-

туральных флаконах (SPL lifescience, ЕС) до 70–80% конфлюэнтного монослоя (субконфлюэнтный монослой) в среде, содержащей 90% DMEM с L-глутамином («Биолот», Россия), 10% ЭТС (PAA Laboratories, Германия), 50 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия) (полная среда DMEM) в стандартных условиях (37 °C, 5% CO₂, влажность 95%).

Оценка жизнеспособности клеток и содержания липидов в них. Ахиллин и препарат сравнения гемфиброзил (Sigma-Aldrich, США) добавляли в культуральную среду в конечных концентрациях 0,25–1,0 мМ. Через 48 ч оценивали жизнеспособность клеток МТТ-тестом [3]. Содержание липидов в клеточной культуре НТС определяли флуоресцентным методом с витальным липофильным красителем Nile Red, который окрашивает капли липидов в цитозоле [3]. Интенсивность флуоресценции Nile Red детектировали на микропланшетном ридере Infinite 200 PRO (Tecan, Швейцария) и на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, Великобритания) при длине волны возбуждения 580 нм и эмиссии 630 нм. При цитометрическом анализе накопление производили до 10 000 событий.

Оценка экспрессии мРНК генов метаболизма липидов. РНК из клеточной культуры выделяли с помощью набора Illustra RNA spin Mini RNA Isolation Kit (GE Healthcare, США) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту выделенной РНК определяли на спектрофотометре Nano Drop-2000 (Thermo Scientific, Германия). Концентрация РНК составляла 100–500 нг/мкл; $A_{260}/A_{280} = 1,85–1,95$; $A_{260}/A_{230} = 1,90–2,10$. Целостность РНК оценивали при помощи капиллярного электрофореза на приборе Tape Station (Agilent Technologies, США) и набора R6K Screen Tape (Agilent Technologies, США).

Уровень экспрессии мРНК генов оценивали при помощи количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени по технологии Taq Man на амплификаторе Rotor Gene-6000 (Corbett Research, Австралия), кДНК получали с помощью набора Revert Aid First Strandc DNA Synthesis Kit (Fermentas, Канада). ПЦР ставили в трех репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкл МДНТФ (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ MgCl₂ (Sibenzyme, Россия), 1хSE буфера (67 мМ Tris-HCl pH 8,8 при 25 °C, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20) (Sibenzyme), 2,5 ед. Tag ДНК-полимеразу 5 Ea/мкл (Sibenzyme) и 50 нгк

ДНК. Программа амплификации включала один цикл – 94 °C, 2 мин (предварительная денатурация); 40 циклов: первый шаг – 94 °C, 6 с и второй шаг – 60,5 °C, 10 с. Праймеры и зонды

(FAM-BHQ1) были подобраны с использованием программы VectorNTIAdvance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>) (таблица).

Т а б л и ц а

Последовательности праймеров и зондов, используемых в исследовании экспрессии мРНК генов метаболизма липидов		
<i>Actb</i> NM_031144.3 Ампликон 71 bp	F 5'-GAAAAGATGACCCAGATCATGT-3' R 5'-AACACAGCCTGGATGGCTA-3' Probe 5'-AGACCTTCAACACCCCAGCCAT-3'	Оригинальный дизайн
<i>Acaca</i> NM_022193.1 Ампликон 94 bp	F 5'-CGCAGGCATCAGAAAGATCA-3' R 5'-TGGCAAGTTTTACAGCACACT-3' Probe 5'-ACCCCAGCAGTATTTGAACACATG-3'	
<i>Cpt1a</i> NM_031559.2 Ампликон 98 bp	F 5'-CATTGACCTCCGCCTGA-3' R 5'-TGATGCCATTCTGAACCG-3' Probe 5'-CCACGAAGCCCTCAAACAGAT-3'	
<i>Cpt2</i> NM_012930.1 Ампликон 104 bp	F 5'-GCTGTTACGATGACTGGATAG-3' R 5'-TCGAAAATGTCTTCCAAGCA-3' Probe 5'-ACGCAATGCCCCGAGAGTTTC-3'	
<i>Cyp7a1</i> NM_012942.2 Ампликон 103 bp	F 5'-CTGATGCTCTCCTGCTTTGA-3' R 5'-CATGTAGTGGTGGCAAAATTC-3' Probe 5'-TGTGGAGAGCCAAGTCAAGTGTC-3'	
<i>Hmgcr</i> NM_013134.2 Ампликон 106 bp	F 5'-GCTTGAGATCATGTGCTGCTT-3' R 5'-CCGAGAAAGCTCTAGGACCA-3' Probe 5'-CTGTATGTCCGTGCTTGCCAACT-3'	
<i>Ldlr</i> NM_175762.2 Ампликон 95 bp	F 5'-GCCATCTATGAGGACAAAGTGT-3' R 5'-GCCACCAAATTCACATCTGA-3' Probe 5'-AGGCGGTTGGCACTGAAAATG-3'	
<i>Soat1</i> NM_031118.1 Ампликон 79 bp	F 5'-GTGCTCGTGTCTGCTGCTCC-3' R 5'-AAGGCAAAGAACGAAAGGAA-3' Probe 5'-AGCACACCTGGCAAGATGGAGTT-3'	

П р и м е ч а н и е. Все пробы – FAM → BHQ1; NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>); bp – пара оснований (basepair); F – прямой праймер; R – обратный праймер; Probe – зонд.

Исследовали экспрессию генов: *Ldlr* – рецептор к ЛПНП; *Hmgcr* – 3-гидрокси-3-метилглутарил КоАредуктаза; *Soat1* – ацилКоАхолестеролацил-трансфераза; *Cyp7a1* – 7-альфа-гидроксилаза; *Cpt1a* – карнитин-пальмитоилтрансфераза 1; *Cpt2* – карнитин-пальмитоилтрансфераза 2; *Acaca* – ацетил-КоА карбоксилаза.

Проверку чистоты ПЦР-продуктов проводили с использованием электрофореза в 2,5%-м агарозном геле с 0,2%-м бромистым этидием. Уровень экспрессии каждого целевого гена выражали в условных единицах по отношению к контролю (клетки инкубировали с DMSO) и гену-референту фермента *Actb* (*Rattus norvegicus* actin, beta). Относительная экспрессия генов метаболизма липидов была оценена с помощью метода Pfaffl [4].

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывали с использованием программ Microsoft Excel (2007), GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США) и SPSS Statistics 17.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде выборочного среднего *M* и ошибки среднего *m*. Для

проверки значимости различий между исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для одной выборки и непараметрический U-критерий Манна – Уитни для малых групп. Статистически значимые считали различия при уровне значимости $p < 0,05$, среднее рассчитывали из шести измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Культивирование клеток гепатомы в течение 48 ч с ахиллином в концентрации 0,25–1,0 мМ и гемфибризом 0,25–0,5 мМ не приводило к изменению жизнеспособности клеток по сравнению с контролем ($p > 0,05$) и составляла не менее (91,4 ± 3,8)% и (81,8 ± 2,2)% соответственно. В этих же концентрациях исследуемые вещества уменьшали содержание липидов в клетках, оцененных флуоресцентным методом с витальным красителем Nile Red на микропланшетном ридере, с (93,1 ± 2,8)% до (71,4 ± 3,9)% (ахиллин в концентрации 0,25–1,0 мМ) и с (99,2 ± 1,9)% до (65,1 ± 2,3)% (гемфибризол в концентрации 0,25–0,5 мМ).

Статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции Nile Red в клетках НТС регистрировалось при концентрации ахиллина 1,0 мМ (на 28,6%) и гемфиброзила – 0,5 мМ (на 34,9%) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Снижение уровня липидов в клетках гепатомы под действием ахиллина подтверждается данными цитометрического анализа с красителем Nile Red методом проточной цитофлуориметрии. При этом ахиллин оказывал более выраженное гипOLIПЕДИЧЕСКОЕ действие и при концентрации 0,25 мМ снижал интенсивность флуоресценции Nile Red на 15% ($17,75 \pm 0,7$ ед. флуоресценции по сравнению с контролем ($20,87 \pm 0,8$ ед. флуоресценции ($p < 0,05$)).

Для исследования механизма гипOLIПЕДИЧЕСКОГО действия ахиллина определяли экспрессию ключевых генов метаболизма липидов в клеточной культуре линии НТС. Известно, что уровень внутриклеточного холестерина регулируется путем рецептор-опосредованного пиноцитоза, осуществляемого с участием рецепторов к ЛПНП (*Ldlr*), расположенных на плазматической мембране гепатоцитов [5], и ферментом 3-гидрокси-3-метилглутарил КоАредуктазой (ГМГ-КоАредуктаза), которая локализована на эндоплазматическом ретикулуме и пероксисомах и лимитирует скорость биосинтеза холестерина [6]. В результате экспериментов было установлено, что инкубация клеток гепатомы с препаратом сравнения гемфиброзилом (0,25 мМ) приводила к увеличению экспрессии мРНК гена *Ldlr* в 2,2 раза ($(2,21 \pm 0,16)$ усл. ед., $p < 0,05$) (рис. 2, а). Ахиллин (0,5 мМ) не оказывал влияния на экспрессию гена *Ldlr*, и величина экспрессии составляла ($1,31 \pm 0,13$ усл. ед., $p > 0,05$) (рис. 2, б). Экспрессия гена *Hmgcr* увеличилась в 1,4 раза ($(1,39 \pm 0,12)$ усл. ед., $p < 0,05$) при инкубации клеток гепатомы с ахиллином (см. рис. 2, б), гемфиброзил ($(1,2 \pm 0,11)$ усл. ед., $p > 0,05$) не оказывал существенного влияния на экспрессию гена *Hmgcr* по сравнению с контролем (см. рис. 2, а). Известно, что конеч-

ный продукт метаболического пути холестерол регулирует скорость транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы по принципу отрицательной обратной связи. Однако регуляция активности фермента ГМГ-КоАредуктазы – это сложный процесс, который контролируется как на транскрипционном уровне (через транскрипционные факторы SREBPs), так и на посттранскрипционном (через процессы фосфорилирования и (или) дефосфорилирования) [5]. Поэтому можно предполагать, что увеличение экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы, обнаруженное в наших экспериментах, обусловлено снижением содержания холестерина под действием ахиллина.

АцилКоАхолестеролацилтрансфераза (*Soat1*) – фермент, катализирующий образование эфиров холестерина [7]. Установлено, что культивирование клеточной культуры НТС с гемфиброзилом приводило к снижению экспрессии гена *Soat1* на 40% ($(0,61 \pm 0,07)$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, а). Ахиллин ($(0,89 \pm 0,09)$ усл. ед., $p > 0,05$) не оказывал существенного влияния на экспрессию гена *Soat1* по сравнению с контролем (см. рис. 2, б).

Печень устраняет избыток холестерина из организма путем непосредственной секреции в желчь или после преобразования его в желчные кислоты. Лимитирующим ферментом синтеза желчных кислот является холестерин 7 α -гидроксисилаза (*Cyp7a1*) [8]. Культивирование клеток с гемфиброзилом приводило к снижению экспрессии мРНК гена *Cyp7a1* на 25%, и величина экспрессии составляла ($0,75 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, а). Действительно, ранее было показано, что фибраты, в том числе гемфиброзил, уменьшают экспрессию гена *Cyp7a1* у пациентов с гиперлипидемией [9] и в клеточной культуре гепатомы НерG2 [10]. Уменьшение экспрессии мРНК гена *Cyp7a1* способствует снижению синтеза и секреции желчных кислот, что приводит к повышению литогенности желчи, то есть к риску образования желчных камней [9].

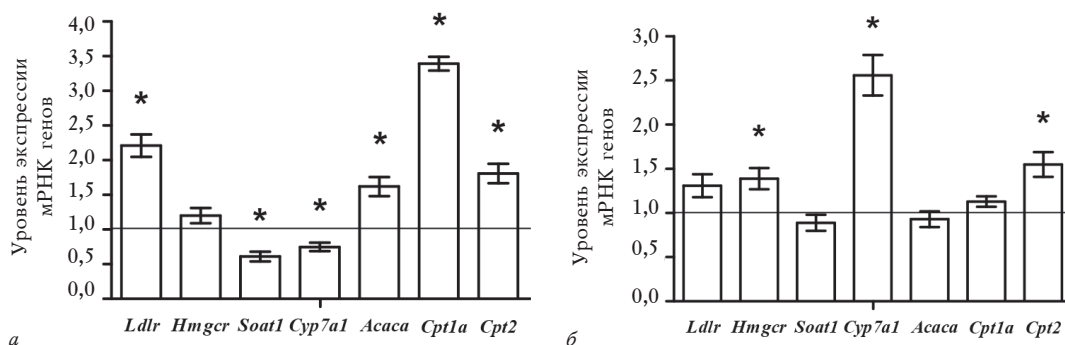


Рис. 2. Влияние гемфиброзила (0,25 мМ) (а) и ахиллина (0,5 мМ) (б) на экспрессию мРНК генов метаболизма липидов в клеточной культуре гепатомы линии НТС, * $p < 0,05$, $n = 6$

Поэтому гемфиброзил противопоказан больным с желчнокаменной болезнью. Ахиллин, напротив, повышал экспрессию мРНК гена *Cyp7a1* в 2,6 раза ($(2,56 \pm 0,23)$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, б).

Жирные кислоты с длинной углеводородной цепью переносятся через внутреннюю мембрану митохондрий с помощью карнитина. Карнитин-пальмитоилтрансфераза 1 (*Cpt1a*) – фермент, расположенный на внешней мембране митохондрий и осуществляющий транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, катализирует реакцию с образованием ацилкарнитина. Фермент карнитин-пальмитоилтрансфераза 2 (*Cpt2*) катализирует перенос ацила на внутримитохондриальный КоА [11]. Поэтому была исследована экспрессия обоих генов ферментов, участвующих в катаболизме жирных кислот. При культивировании клеток НТС с гемфиброзилом экспрессия гена *Cpt1a* увеличивалась в 3,4 раза ($(3,39 \pm 0,1)$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, а). Ахиллин в исследуемой концентрации не оказывал существенного влияния на экспрессию гена *Cpt1a* ($(1,13 \pm 0,06)$ усл. ед. соответственно, $p > 0,05$). Экспрессию гена *Cpt2* гемфиброзил увеличивал лишь в 1,8 раза ($(1,81 \pm 0,14)$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, а), а ахиллин повышал величину экспрессии гена *Cpt2* в 1,5 раза ($(1,55 \pm 0,14)$ усл. ед., $p < 0,05$) (см. рис. 2, б).

Ацетил-КоА-карбоксилаза (*Acaca*) – ключевой фермент синтеза жирных кислот, катализирующий карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА. Увеличение экспрессии мРНК гена *Acaca* под действием гемфиброзила может быть обусловлено снижением субстрата ацетил-КоА, необходимого для синтеза малонил-КоА, поскольку увеличение экспрессии генов *Cpt1a* и *Cpt2* (см. рис. 2, а) усиливает β -окисление жирных кислот [12]. Установлено, что гемфиброзил увеличивал экспрессию гена фермента ацетил-КоА-карбоксилазы в клетках гепатомы НТС в 1,6 раза ($(1,62 \pm 0,14)$ усл. ед., $p < 0,05$) (рис. 2, а). Ахиллин не оказывал влияния на экспрессию исследуемого гена ($(0,93 \pm 0,09)$ усл. ед., $p > 0,05$) (см. рис. 2, б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможный механизм гиполипидемического действия ахиллина может быть обусловлен увеличением транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, о чем свидетельствует повышение экспрессии гена карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 (*Cpt2*). Снижение уровня холестерина может быть связано с повышенным синтезом желчных кислот из холестерина вследствие повышенной экспрессии гена

7-альфа-гидроксилазы (*Cyp7a1*) в культуре клеток гепатомы крыс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турмухамбетов А.Ж., Ивлев В.И. Терпеноиды *Achillea micrantha* // *Химия природных соединений*. 1987; 2: 305–306.
2. Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Пфаргер Ю.А. и др. Гиполипидемическое действие сесквитерпеновых лактонов арглабина и ахиллина на модели острой гиперлипидемии // *Сиб. мед. обоз.* 2014; 5 (89): 40–43.
3. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238: 178–187.
4. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // *Nucleic. Acids. Res.* 2001; 29 (9): e45.
5. Goldstein J.L., Bose-Boyd R.A., Brown M.S. Protein sensors for membrane sterols // *Cell*. 2006; 124: 35–46.
6. Wang Y.M., Zhang B., Xue Y. et al. The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats // *Lipids Health. Dis.* 2010; 9 (4): 1–6.
7. Lee M.K., Moon S.S. et al. Naringenin 7-O-cetyl ether as inhibitor of HMG-CoA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in highcholesterol-fed rats // *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 11 (3): 393–398.
8. Chen Z.Y., Jiao R., Ma K.Y. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods // *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56 (19): 8761–8773.
9. Roglans N., Peris C., Verd J.C. et al. Increase in hepatic expression of SREBP 2 by gemfibrozil administration to rats // *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62 (6): 803–809.
10. Gbaguidi G.F., Agellon L.B. The inhibition of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) promoter by fibrates in cultured cells is mediated via the liver x receptor alpha and peroxisome proliferator-activated receptor alpha heterodimer // *Nucleic. Acids Res.* 2004; 32 (3): 1113–1121.
11. Bonnefont J.P. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects // *Mol. Aspects Med.* 2004; 24 (5–6): 495–520.
12. Munday M.R., Hemingway C.J. The regulation of acetyl-CoA carboxylase—a potential target for the action of hypolipidemic agents // *Adv. Enzyme. Regul.* 1999; 39: 205–234.

Поступила в редакцию 12.06.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Ратькин Александр Валентинович, канд. фарм. наук, доцент базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск).

Пфаргер Юлия Андреевна, старший преподаватель кафедры гигиены СибГМУ (г. Томск).

Кайдаш Ольга Александровна, ассистент кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Цыганов Матвей Михайлович, м.н.с. лаборатории онковирусологии НИИ онкологии, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины СибГМУ (г. Томск).

Чучалин Владимир Сергеевич, д-р фарм. наук, профессор, декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Адекенев Сергазы Мынжасарович, д-р хим. наук, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Ратькин Александр Валентинович, e-mail: midodiclo@gmail.com

УДК 615.322.012:547.913.5-314:575.117.2:577.125

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-84-90

For citation: Ratkin A.V., Pfarger Iu.A., Kaidash O.A., Ivanov V.V., Tsyganov M.M., Chuchalin V.S., Adekenov S.M., Novitsky V.V. Effects of achilline on lipid metabolism gene expression in cell culture. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 84–90.

Effects of achilline on lipid metabolism gene expression in cell culture

Ratkin A.V.¹, Pfarger Iu.A.¹, Kaidash O.A.¹, Ivanov V.V.¹, Tsyganov M.M.^{1,2},
Chuchalin V.S.¹, Adekenov S.M.³, Novitsky V.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Cancer Research Institute

12/1, Savinub St., Tomsk, 634028, Russian Federation

³ JSC "International Scientific- industrial holding "Phytochemistry"

4, Gazaliev St., Karaganda, Kazakhstan

ABSTRACT

Objective. Evaluation in vitro of the mechanisms of the hypolipidemic effect of sesquiterpene γ -lactone achilline in the hepatoma tissue culture (HTC).

Materials and methods. The influence of sesquiterpene γ -lactone achilline and gemfibrozil (comparison drug) on the viability, lipid content and expression of key genes of lipid metabolism in the hepatoma tissue culture. The lipid content was assessed by fluorescent method with the vital dye Nile Red, the cell viability was assessed using MTT assay.

Results. Cultivation of cell cultures of rat's hepatoma cell line HTC for 48 h with achilline in a concentration of from 0.25 to 1.0 mm and gemfibrozil from 0,25 to 0,5 mm did not change cell viability compared to control. In these same concentrations of the test substance reduced the lipid content in the cells, assessed by fluorescent method with the vital dye Nile Red.

To study the mechanism of hypolipidemic action of achilline determined the expression of key genes of lipid metabolism in cell culture lines HTC. The possible mechanism of hypolipidemic action of achilline can be

attributed to the increased transport and oxidation of long-chain fatty acids in mitochondria, as evidenced by the increase in the gene expression of carnitine-palmitoyltransferase 2 (*Cpt2*). The decrease in cholesterol level may be due to increased synthesis of bile acids from cholesterol, due to increased gene expression of 7-alpha-hydroxylase (*Cyp7a1*).

Conclusion. In cell cultures of rat's hepatoma cell line HTC sesquiterpene γ -lactone achilline reduces the accumulation of lipids in cells, as evidenced by the decrease in the fluorescence of Nile Red, increased gene expression of the carnitine-palmitoyltransferase 2 (*Cpt2*) gene and 7-alpha-hydroxylase (*Cyp7a1*).

Key words: sesquiterpene γ -lactone, achilline, gemfibrozil, rat hepatoma tissue culture (HTC), *Cyp7a1*, *Cpt2*, hypolipidemic action.

REFERENCES

1. Adekenov S.M., Gafurov N.M., Turmukhambetov A.Zh., Ivlev V.I. [Terpenoidy Achillea micrantha] // *Khimiya prirodnikh soedineniy – Chemistry of Natural Compounds*. 1987; 2: 305–306 (in Russian).
2. Ratkin A.V., Kaydash O.A., Pfarger Yu.A. et al. [Gipolipidemicheskoe deystviya seskviterpenovykh laktonov arglabina i akhillina na modeli ostroy giperlipidemii] // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian medical review*. 2014; 5 (89): 40–43 (in Russian).
3. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238: 178–187.
4. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // *Nucleic. Acids. Res.* 2001; 29 (9): e45.
5. Goldstein J.L., Bose-Boyd R.A., Brown M.S. Protein sensors for membrane sterols // *Cell*. 2006; 124: 35–46.
6. Wang Y.M., Zhang B., Xue Y. et al. The mechanism of dietary cholesterol effects on lipids metabolism in rats // *Lipids Health. Dis.* 2010; 9 (4): 1–6.
7. Lee M.K., Moon S.S. et al. Naringenin 7-O-cetyl ether as inhibitor of HMG-CoA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in highcholesterol-fed rats // *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 11 (3): 393–398.
8. Chen Z.Y., Jiao R., Ma K.Y. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods // *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56 (19): 8761–8773.
9. Roglans N., Peris C., Verd J.C. et al. Increase in hepatic expression of SREBP 2 by gemfibrozil administration to rats // *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62 (6): 803–809.
10. Gbaguidi G.F., Agellon L.B. The inhibition of the human cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) promoter by fibrates in cultured cells is mediated via the liver x receptor alpha and peroxisome proliferator-activated receptor alpha heterodimer // *Nucleic. Acids Res.* 2004; 32 (3): 1113–1121.
11. Bonnefont J.P. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects // *Mol. Aspects Med.* 2004; 24 (5–6): 495–520.
12. Munday M.R., Hemingway C.J. The regulation of acetyl-CoA carboxylase—a potential target for the action of hypolipidemic agents // *Adv. Enzyme. Regul.* 1999; 39: 205–234.

Received June 12, 2016

Accepted July 25, 2016

Ratkin Alexander V., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Pfarger Iuliia A., Senior Lecturer of the Department of Hygiene, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kaidash Olga A., Assistant Professor of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov Vladimir V., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Biological Models, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Chuchalin Vladimir S., DPhSc, Dean of the Faculty of Pharmacy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tsyganov Matvey M., Researcher of the Laboratory of Oncovirology, Tomsk, Cancer Research Institute, Researcher of the Laboratory of Translational Cell and Molecular Biomedicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Adekenov Sergazy M., DChSc, Academician of NAS RK, Chairman of the Board of JSC “International Scientific-industrial holding” Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan.

Novitsky Vyacheslav V., MD, Professor, Academician of RAMS, Head of Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ratkin Alexander V.**, e-mail: midodiclo@gmail.com

УДК 616.33-006.6-073.75

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-91-96

Для цитирования: Савельев И.Н., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Миллер С.В. Роль УЗИ и СКТ в лучевой диагностике кардиоэзофагеального рака. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 91–96.

Роль УЗИ и КТ в лучевой диагностике кардиоэзофагеального рака

Савельев И.Н., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Миллер С.В.

Томский научно-исследовательский институт онкологии (Томский НИИ онкологии),
Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценить возможности сонографии и компьютерной томографии (КТ) в определении степени распространенности опухолевого процесса при кардиоэзофагеальном раке (КЭР).

Материал и методы. Комплексное лучевое исследование проведено 68 больным с морфологически верифицированным КЭР. Результаты исследования сопоставлены с данными, полученными в ходе оперативного вмешательства и плановой гистологической проводки операционного материала.

Результаты. Анализ наших данных показал, что при рентгенологическом исследовании кардиального отдела и свода желудка у большинства больных (72%) отмечались утолщение стенок и деформация газового пузыря желудка, наличие опухоли на фоне газа (37,7%), симптом «обтекания» (32,3%), увеличение угла Гиса (50%). У 15% больных выявлено распространение на пищевод с обрывом складок слизистой оболочки и ригидностью стенки, различной степени сужения просвета пищевода. Компьютерная томография с контрастированием у 1/3 больных с КЭР позволила уточнить протяженность опухолевого процесса, учитывая толщину стенок желудка и пищевода и их денситометрическую плотность. В связи с этим точность КТ при определении стадии Т3 была равна 75,8%; чувствительность — 83,2%; специфичность — 68,1%. КТ является методикой, решающей важнейшие задачи о вероятном распространении опухолевого процесса на соседние органы и ткани. Одним из наиболее перспективных вопросов явилось уточнение вовлечения в бластоматозный процесс печени, ножек диафрагмы. Эхография с высокочастотными датчиками была информативной при прорастании опухолью листков перикарда, селезенки. В группе лимфатических узлов, где использовали методику высокочастотной эхографии, чувствительность в выявлении лимфометастазов удалось повысить в сравнении со стандартным исследованием с 48,5% до 87,9% случаев.

Заключение. Изучена роль эхографии и компьютерной томографии в лучевой диагностике КЭР, предложен алгоритм их применения с рентгенологическими исследованиями.

Ключевые слова: кардиоэзофагеальный рак, компьютерная томография, эхография.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ в большинстве стран мира заболеваемость раком желудка снижается, однако она по-прежнему остается самой частой причиной смерти от онкологических заболеваний. Рак желудка является четвертым из наиболее распро-

страненных злокачественных новообразований, на его долю в мировой структуре онкологической заболеваемости приходится около 8%. Ежегодно во всем мире раком желудка заболевают более 900 тыс. человек, а среди причин смерти он занимает второе место [1]. В России регистрируется около 40 тыс. больных, имеющих местно-распространенные и распространенные формы рака желудка [2].

✉ Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

При рассмотрении вопросов заболеваемости раком желудка необходимо отметить, что в последнее десятилетие увеличивается частота рака проксимального отдела желудка и зоны пищеводно-желудочного перехода, который часто диагностируется несвоевременно. По Российской Федерации нет статистических данных о частоте заболеваемости кардиоэзофагеальным раком КЭР [3]. Рак проксимального отдела желудка составляет около 35% от всех форм, в большинстве случаев сопровождаясь инвазией пищевода, что создает препятствие для полноценного эндоскопического исследования желудка вследствие стеноза пищеводно-желудочного перехода [4]. Рецидивы после радикальных операций по поводу рака проксимальных отделов желудка развиваются у 20–30% пациентов, причем половина рецидивов, возникших в течение 5 лет, приходится на первый год с момента операции, что свидетельствует об изначально скрытой генерализации заболевания у многих больных местнораспространенным раком желудка [5].

В связи с этим проблема диагностики рака желудка, особенно верхнего его отдела не потеряла своей актуальности, несмотря на внедрение в практику ряда новых технологий (УЗИ, КТ, МРТ и др.), усиливших потенциал лучевых методов исследования. Однако они недостаточно представлены при проксимальном раке [6]. В данной работе оценена возможность сонографии и КТ в определении степени распространенности опухолевого процесса при кардиоэзофагиальном раке в комплексе с традиционным рентгенологическим исследованием желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное лучевое исследование проведено 68 больным с морфологически верифицированным КЭР. По половому признаку больные распределились следующим образом: 56 (82,8%) мужчин, 12 (17,2%) женщин. Возрастной диапазон среди мужчин 26–74 лет (средний возраст 57,2 года); у женщин 30–72 лет (средний возраст 51,9 лет).

Результаты исследования сопоставлены с данными, полученными в ходе оперативного вмешательства и плановой гистологической проводки операционного материала. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка выполнялось на цифровом комплексе КРТ «Электрон» с использованием высококачественной бариевой взвеси препарата «Бар-випс» (г. Фрязино М.О., Россия).

На первом этапе ультразвуковое исследование (УЗИ) включало исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с использованием конвексного датчика 3,5–5 МГц. На втором этапе детально изучалось состояние стенок абдоминального сегмента пищевода, желудка натощак и после наполнения его просвета дегазированной водой в положении пациента лежа на спине, на правом и левом боку. Лимфатические коллекторы обследовались при помощи линейного датчика частотой 7,5–12 МГц.

Исследования проводились на стационарном ультразвуковом аппарате Voluson-730 (General Electric, США). Компьютерно-томографическое исследование органов брюшной и грудной полостей выполнялось на спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion-6 (Siemens, Германия) с применением внутривенного болюсного контрастирования после предварительного наполнения петель кишечника водорастворимым контрастом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных показал, что при рентгенологическом исследовании кардиального отдела и свода желудка у 49 (72%) больных отмечались утолщение стенок и деформация газового пузыря желудка, наличие опухоли на фоне газа у 25 (37,7%), симптом «обтекания» – 22 (32,3%), увеличение угла Гиса – 34 (50%). У 10 (15%) больных выявлено распространение на пищевод с обрывом складок слизистой оболочки и ригидностью стенки, различной степени сужения просвета пищевода.

Однако рентгенологическая симптоматика зависела от характера роста опухоли и локализации процесса. Так, симптом «обтекания» или «обмазывания» опухолевого узла встречается, как правило, при экзофитных формах роста опухоли в зоне газового пузыря, тогда как при инфильтрации кардия наблюдалось увеличение угла Гиса, сужение просвета, формирование «каскадного» желудка.

Рентгенологическое исследование, проведенное с применением стандартизированных методик и использованием современных контрастирующих смесей сульфата бария, позволило с высокой точностью определить форму, размеры, локализацию и характер опухоли желудка. Основными недостатками рентгенологического метода являлись невозможность получения изображения всей толщи опухолевой массы в стенке желудка и тем самым получения более точной информации о степени ее инвазии опухолью. Кроме того, рентгенологический метод не позволял об-

наружить регионарные и отдаленные метастазы опухоли, свидетельствующие о стадии опухолевого процесса в дооперационном периоде.

Компьютерная томография с контрастированием у 1/3 больных с КЭР позволила уточнить протяженность опухолевого процесса, учесть толщину стенки желудка и пищевода и их денситометрическую плотность. Однако при КТ не визуализировались слои стенки желудка, что затрудняло разграничение стадий T1 и T2, тогда как выход опухоли за пределы органа, прорастание в смежные структуры четко фиксировались, позволяя диагностировать стадии T3 и T4, что способствовало выбору оптимальной тактики лечения. В связи с этим точность КТ при определении стадии T3 была равна 75,8%; чувствительность – 83,2%; специфичность – 68,1%. При диагностике стадии T4 соответствующие показатели КТ были выше: 91,3%; 95,7%; 86,9% соответственно. При КТ было возможно четко локализовать группы регионарных лимфатических узлов: перигастральные, по малой и большой кривизне желудка, параэзофагальные, парааортальные и т.д.

Увеличенные лимфатические узлы (10 мм и более) при КТ обнаружены у 49 (72%) больных КЭР, причем операционные находки подтвердили их метастатический характер только в 47 (69,3%) случаев. Очевидно, существуют сложности разграничения метастатической и их реактивной гиперплазии, что следует учитывать при планировании расширенных оперативных вмешательств. Таким образом, КТ позволяет определить лишь размеры узлов без учета природы их увеличения.

Компьютерная томография является методикой, решающей важнейшие задачи о вероятном распространении опухолевого процесса на соседние органы и ткани. Одним из наиболее перспективных вопросов явилось уточнение вовлечения в бластоматозный процесс печени, ножек диафрагмы. Необходимо отметить, что эффективность КТ в диагностике метастатического поражения печени была достаточно высокой и составила 86% при распространенном КЭР.

Анализ результатов УЗИ, описанных ранее [7], показал, что наиболее доступными для исследования при раке желудка являются дистальные отделы желудка. Менее информативен ультразвуковой метод при расположении опухоли в проксимальных отделах желудка. Удаленность области исследования от датчика, слой жировой клетчатки, метеоризм в 1/3 случаев не позволяют добиться отчетливой визуализации опухолевого процесса верхнего отдела желудка. Вместе с тем

высока диагностическая эффективность УЗИ в обнаружении увеличенных перигастральных лимфатических узлов. Метастатическое поражение лимфатических узлов забрюшинного пространства выявлено в 15 (22,5%) случаев. Доступными для визуализации оказались практически все группы лимфатических узлов, чувствительность метода составила 80%.

Использование линейного датчика частотой 7,5–11 МГц для изучения субкапсульных отделов паренхимы печени, состояния капсулы печени и брюшины, позволило выявить не распознанные при стандартном исследовании субкапсульно расположенные метастатические узлы диаметром 3–15 мм.

Эхография с высокочастотными датчиками была более информативной также при прорастании опухоли листков перикарда, селезенки. Так, распространение опухоли на перикард было диагностировано у 2 (2,8%) пациентов. Предположение о прорастании листка перикарда нами было высказано на основании плотного примыкания опухолевых масс к перикарду и отсутствие четких границ с ним. Перикард на участке поражения был утолщен, имел пониженную эхогенность. В полости перикарда на фоне жидкости визуализировалась опухолевая ткань.

На основании полученных данных был сделан вывод о довольно высоких диагностических возможностях метода с использованием высокочастотного сканирования в определении опухолевой инвазии паренхиматозных органов – показатели чувствительности варьировали от 71,4% до 100%. В группе лимфатических узлов, где использовалась методика высокочастотной эхографии, чувствительность в выявлении лимфометастазов возросла в сравнении со стандартным исследованием с 48,5% до 87,9% случаев.

Учитывая вышеизложенное, необходимо признать целесообразность применения УЗИ в ежедневной практической работе при проксимальных раках. Исходя из полученных данных, можно констатировать, что многие диагностические задачи при КЭР могут быть решены только при комплексном применении лучевых методов исследования.

Больной Д., 50 лет. Жалобы на затруднение прохождения пищи в течение последних 3 мес. При фиброгастроудоденоскопии выявлена опухоль в дистальном отделе пищевода, далее эндоскоп не прошел из-за резкого сужения пищеводно-желудочного перехода.

При рентгенологическом исследовании: опухоль занимает желудочно-пищеводный переход

(рис. 1), распространяясь проксимально на абдоминальный сегмент пищевода на протяжении 3 см, дистальнее – до 1/3 тела желудка. Газовый пузырь желудка деформирован. Отмечается задержка прохождения бария через опухоль. Пищевод супрастенотически расширен до 4,5 см.

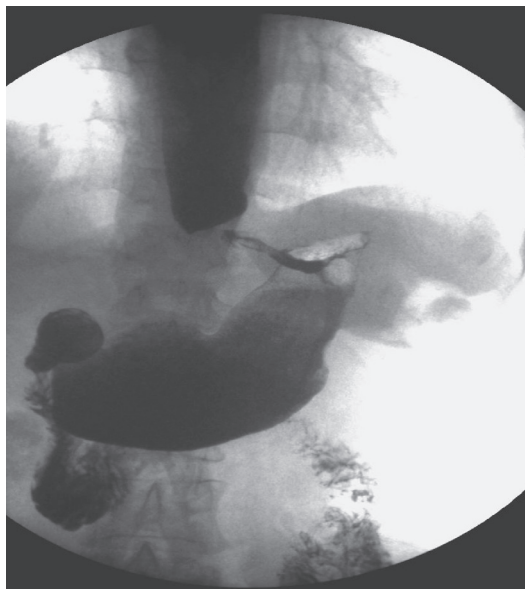


Рис. 1. Рентгенограмма желудка больного Д. в прямой проекции (тугое наполнение, вертикальное положение). Кардиоэзофагеальный рак

Проведенное ультразвуковое исследование по авторской методике позволило дополнительно обнаружить цепочку лимфатических узлов размером 5–22 мм, утолщение проксимальной части желудка до 19 мм (рис. 2).



Рис. 2. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование на спине больного Д. Увеличенные паракардиальные лимфатические узлы

При КТ-исследовании (рис. 3) стенки проксимального отдела желудка имели утолщение циркулярного характера. Опухолевая инфильтрация распространялась на абдоминальный отдел пищевода и ножки диафрагмы. По ходу малой кри-

визны также определялись лимфатические узлы размером 5–20 мм.

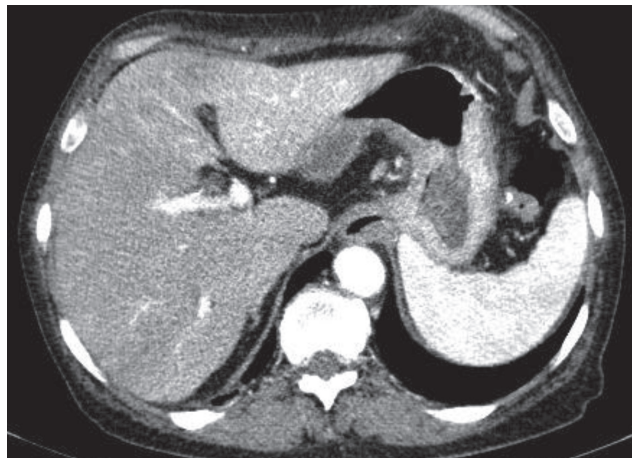


Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости больного Д. на уровне ножек диафрагмы. Инфильтрация стенок проксимального отдела желудка и дистальных сегментов пищевода

Таким образом, традиционное рентгенологическое исследование, дополненное УЗИ и КТ, позволило выявить у больного рак желудка, исходящий из кардиальной слизистой и имеющий высокий уровень инфильтрации пищевода и ножек диафрагмы, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Дооперационная оценка распространенности опухоли является в дальнейшем ключевым звеном в алгоритме хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на стойкое снижение заболеваемости раком желудка, отмеченное в большинстве стран мира, в последние годы наблюдается рост частоты аденокарциномы зоны кардии и пищеводно-желудочного перехода. Кроме того, большинство больных КЭР выявляется уже с распространенными формами заболевания, что побуждает совершенствовать алгоритм их применения. Методом первичной диагностики образований желудка остается рентгенологическое исследование. Однако оценка степени распространенности опухолевого процесса в пределах стенки желудка, вовлеченность в патологический процесс соседних органов, обнаружение регионарных и отдаленных метастазов в лимфатические узлы возможны при комплексном использовании современных методов визуализации. С этой целью изучена роль эхографии и компьютерной томографии в лучевой диагностике, разработаны показания для их применения с традиционными рентгенологическими исследованиями у больных КЭР.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике // *Сибирский онкологический журнал*, 2015; 5: 5–13.
2. Злокачественные новообразования в России в 1913 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2015: 250 с.
3. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2013; 2: 12–15.
4. Диомидова В.Н. Визуальная характеристика неизменного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // *Медицинская визуализация*. 2015; 4: 46–54.
5. Агабабян Т.А., Силантьева Н.К. Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка // *Медицинская визуализация*. 2014; 2: 61–67.
6. Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О. Надо ли проводить ультразвуковое исследование при раке желудка для уточнения местной распространенности процесса? // *Лучевая диагностика и терапия*. 2013; 3: 40–45.
7. Лулева С.В., Самцов Е.Н., Фролова И.Г. и др. Возможности сонографии в диагностике рака желудка. Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии: Материалы Российской научно-практической конференции. Томск, 2003: 276 с.

Поступила в редакцию 23.05.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Савельев Игорь Николаевич, врач отделения лучевой диагностики Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Фролова Ирина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением лучевой диагностики Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Афанасьев Сергей Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии (г. Томск)

Величко Светлана Андреевна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики Томского НИИ онкологии (г. Томск)

Тузиков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Миллер Сергей Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии (г. Томск.)

✉ Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru.

УДК 616.33-006.6-073.75

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-91–96

For citation: Savelyev I.N., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Velichko S.A., Tuzikov S.A., Miller S.V. Role of ultrasound and spiral computed tomography in diagnosis of cardioesophageal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 91–96.

Role of ultrasound and spiral computed tomography in diagnosis of cardioesophageal cancer

Savelyev I.N., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Velichko S.A., Tuzikov S.A., Miller S.V.

Tomsk Cancer Research Institute

12/1, Savinub St., 634028, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The incidence of cardioesophageal cancer has been steadily increasing over the past few decades, posing significant diagnostic challenges.

Materials and methods. X-ray examination remains the primary imaging modality for the initial diagnosis of gastric tumors. However, the modern imaging techniques, such as ultrasound (US) and spiral computed tomography (SCT) are needed to assess the extent of tumor invasion into the gastric wall and adjacent organs as well as lymph node involvement and metastatic spread.

Conclusion. The role of US and SCT in diagnostic imaging of cardioesophageal cancer was studied and the examination algorithm using US and SCT with conventional X-rays was offered.

Key words: cardioesophageal cancer, computed tomography, ultrasound.

REFERENCES

1. Silantyeva N.K., Agabanyak T.A., Skoropad V.Yu., Grishina O.G. Role of computed tomography in diagnosis of gastric cancer // *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 5: 5–13 (in Russian).
2. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2015: 250 (in Russian).
3. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savelyev I.N., Frolova I.G. Results of combined surgeries in locally advanced gastric cancer // *Oncology*. 2013; 2: 12–15 (in Russian).
4. Diomidova V.N. Visual characteristics of non-operated and operated stomach in ultrasound examination. // *Medical visualization*. 2015; 4: 46–54 (in Russian).
5. Agabanyan T.A., Silantyeva N.K. Diagnosis of metastatic lymph nodes in gastric cancer // *Medical visualization*. 2014; 2: 61–67 (in Russian).
6. Mitina L.A., Kazakevich V.I., Stepanov S.O. Should we perform ultrasound examination in patients with gastric cancer for assessing the local tumor extension? // *Diagnostic Imaging and Therapy*. 2013; 3: 40–45 (in Russian).
7. Lunyeva S.V., Samtsov E.N., Frolova I.G., et al. Role of ultrasound in diagnosis of gastric cancer / Novel diagnostic and therapeutic technologies in oncology // *Proceedings of the Russian Scientific-practical Conference*. Tomsk, 2003: 276 p. (in Russian).

Received May 23.2016

Accepted July 25.2016

Savelyev Igor N., Doctor of the Department Radiology, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Frolova Irina G., MD, Professor, Head of the Department Radiology, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Afanasyev Sergey G., MD, Professor, Main Researcher of the Department Thoracic and Abdominal Surgery, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Velichko Svetlana A., MD, Professor, Main Researcher of the Department Radiology, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Tuzikov Sergey A., MD, Professor, Head of the Department Thoracic and Abdominal Surgery, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Miller Sergey V., MD, Leading Researcher of the Department Thoracic and Abdominal Surgery, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Velichko Svetlana A.**, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

УДК 615.324:574.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-97–103

Для цитирования: Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 97–103.

Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс

Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.

Алтайский государственный медицинский университет
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучение влияния гистохрома в различных дозах на физическую выносливость крыс. Отечественные антиоксидантные препараты серии «Гистохром» созданы на основе морского природного соединения эхинохрома А. Гистохром активирует энергетический обмен клеток и синтез белка, повышает выносливость организма при экстремальных физических нагрузках.

Материал и методы. Аутбредные крысы самцы сток Wistar были разделены на три группы. Первой группе ($n = 17$) и второй группе ($n = 15$) в течение 10 сут вводили под кожу гистохром в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг соответственно, контрольной группе ($n = 20$) — эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия. Выносливость (работоспособность) оценивали по тесту плавания.

Результаты. Многократное воздействие экстремальных физических нагрузок сопровождалось повышением работоспособности во всех группах животных. В контрольной группе крыс продолжительность плавания возрастала до $(9,31 \pm 0,39)$ мин ($p < 0,001$) и достигла максимальных значений на 9-е сут эксперимента. Физическая выносливость крыс при введении гистохрома в дозе 10 мг/кг превышала контрольные значения в 1,7 раза, в дозе 1 мг/кг — в 2,7 раза. После отмены гистохрома не выявлялись статистически значимые различия в продолжительности плавания крыс, получавших разные дозы антиоксиданта. Максимальная выносливость регистрировалась через 11 сут после отмены гистохрома.

Заключение. Рост времени удерживания в воде крыс контрольной группы, по-видимому, является результатом долгосрочной адаптации организма к физической нагрузке. Повышение физической выносливости крыс при длительном введении гистохрома обратно пропорционально вводимой дозе. Возможно, ключевым механизмом является модулирующее влияние гистохрома на экспрессию гена *p53*.

Ключевые слова: гистохром, физическая выносливость.

ВВЕДЕНИЕ

Отечественные лекарственные средства серии «Гистохром®» созданы на основе морского природного соединения, хиноидного пигмента морских беспозвоночных эхинохрома А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) [1]. Разработанный сотрудниками Тихоокеанского ин-

ститута биоорганической химии (ТИБОХ) ДВО РАН, г. Владивосток, препарат одобрен Фармакологическим комитетом МЗ РФ и разрешен к применению Департаментом государственного контроля лекарственных средств [2, 3].

Гистохром как активный антиоксидант более 10 лет применяется для терапии различных форм ишемической болезни сердца и заболеваний глаз [4, 5, 6, 7]. Последние экспериментальные и клинические исследования показали, что спектр

✉ Талалаева Ольга Сергеевна, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

фармакологической активности гистохрома значительно шире [8, 9, 10, 11]. Антиоксидантные свойства препарата обусловлены его политаргетным влиянием. Он является скэвенджером свободных радикалов, связывает в хелатные комплексы катионы металлов, включая катионы кальция [12, 13]. Гистохром модулирует активность внутриклеточных сигнальных путей [14, 15, 16, 17], за счет геномных механизмов усиливает синтез белка и анаболические процессы, улучшает митохондриальное дыхание в кардиомиобластах клеточной линии H9c2 и в изолированных кардиомиоцитах крыс [18]. При повышенной физической нагрузке гистохром увеличивает количество митохондрий в кардиомиоцитах [18, 19].

Гистохром как антиоксидант препятствует накоплению свободных радикалов в мышечной ткани и повышает устойчивость к физической нагрузке. В предварительных экспериментах был замечен существенный прирост массы тела крыс при длительном введении гистохрома. Не исключено, что гистохром, усиливая синтез белка, повышает общую выносливость при экстремальных физических нагрузках.

Цель настоящего исследования – изучение физической выносливости крыс в условиях длительного введения гистохрома в различных дозах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали препарат «Гистохром®» раствор для внутривенного введения 1% в ампулах по 5 мл» (регистрационный номер Р N002363/01-2003 от 07.23.2008) (ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток).

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах самцах сток Wistar массой 220–250 г, выращенных в питомнике НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном сбалансированном рационе в соответствии с рекомендациями института питания РАМН, в хорошо проветриваемом помещении с температурой +20 ... +24 °С. Эксперименты выполняли в весенний период с 9.00 до 15.00. Животных разделили на три группы. Гистохром вводили под кожу в течение 10 сут первой группе (опытная 1, $n = 17$) в дозе 1 мг/кг, второй группе (опытная 2, $n = 15$) в дозе 10 мг/кг. Третья группа животных являлась контролем ($n = 20$) и получала эквивалентные подкожные инъекции изотонического раствора натрия хлорида. Перед введением гистохрома измеряли базальные значения физической выносливости.

Выносливость (работоспособность) оценивали по тесту плавания в цилиндрической емкости объемом 25 л, на 2/3 заполненной водой [17, 20, 21]. Глубина сосуда не позволяла крысе касаться дна емкости задними лапами и хвостом. Температуру воды в бассейне удерживали в диапазоне +24 ... +27 °С. Животное помещали в воду и визуально регистрировали продолжительность плавания до полного утомления, которое отмечали по первому полному погружению в воду. В момент погружения животное быстро доставали из воды и обсушивали сухим полотенцем. Контрольное плавание проводили с целью рандомизации животных по их устойчивости к физической нагрузке. Животные, длительность плавания которых при рандомизации отклонялась на 35%, исключались из эксперимента. Показатели регистрировали каждые 2-е сут эксперимента. Животные плавали через 1 сут в течение 10 сут.

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ StatisticaforWindows 6.0. С использованием критериев Манна – Уитни определяли статистически значимые различия непараметрических показателей. Для статистического анализа показателей парных рядов связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, n – выборка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспериментов показали, что многократное воздействие экстремальных физических нагрузок сопровождалось повышением работоспособности во всех группах животных. Степень этого прироста в испытуемых группах существенно различалась (таблица). Так, продолжительность плавания в контрольной группе крыс возрастала с каждым днем и достигала максимальных значений на 9-е сут эксперимента. Время удерживания животных в воде составляло $(9,31 \pm 0,39)$ мин и почти в вдвое превосходило исходные значения $(4,78 \pm 0,25)$ мин.

Физическая выносливость крыс находилась в обратной зависимости от дозы гистохрома (см. таблицу). При введении под кожу гистохрома в дозе 1 мг/кг на 9-е сут физическая выносливость крыс возросла почти в пять раз по сравнению с базальными значениями, в дозе 10 мг/кг – в три раза. Максимальное время удерживания животных в воде регистрировалось после отмены гистохрома на 11-е сут эксперимента и превышало показатель в контрольной группе почти в три раза.

Т а б л и ц а

Средняя продолжительность принудительного плавания крыс при длительном подкожном введении гистохрома, $M \pm m$, мин

Группа	Базальные значения, полученные у интактных животных	Срок наблюдения				
		3-е сут	5-е сут	7-е сут	9-е сут	11-е сут
Контроль ($n = 20$) p^* p^{**}	$4,78 \pm 0,25$	$5,87 \pm 0,30$ < 0,02 < 0,02	$6,92 \pm 0,37$ < 0,001 0,105	$8,01 \pm 0,50$ < 0,001 < 0,05	$9,31 \pm 0,39$ < 0,001 < 0,05	$9,03 \pm 0,51$ < 0,001 0,470
Группа 1 ($n = 17$) p^* p^{**} p^{***}	$4,30 \pm 0,25$	$13,57 \pm 1,49$ < 0,00,1 < 0,001 < 0,001	$18,71 \pm 1,67$ < 0,001 < 0,05 < 0,001	$20,92 \pm 2,10$ < 0,00,1 0,716 < 0,001	$25,19 \pm 2,78$ < 0,001 0,149 < 0,001	$28,24 \pm 4,23$ < 0,001 0,793 < 0,001
Группа 2 ($n = 15$) p^* p^{**} p^{***}	$5,02 \pm 0,35$	$7,64 \pm 0,59$ < 0,05 < 0,05 < 0,05	$13,10 \pm 1,99$ < 0,001 0,060 < 0,05	$10,14 \pm 1,23$ < 0,001 0,701 0,081	$15,89 \pm 2,93$ < 0,001 0,222 < 0,001	$25,62 \pm 3,87$ < 0,001 < 0,05 < 0,001

 p^* сравнение значений с базальными показателями; p^{**} сравнение значений с показателями, полученными при измерении значений в предыдущие сутки; p^{***} сравнение значений, полученных в подопытных группах животных с контрольными показателями.

При применении гистохрома в дозе 1 мг/кг время удерживания животных на воде увеличилось быстрее, чем при введении в дозе 10 мг/кг. Уже на 3-и сут физическая выносливость животных первой группы превышала вдвое контрольные и втрое исходные показатели. К 7-м сут эксперимента продолжительность плавания крыс, получавших гистохром в дозе 1 мг/кг, достигла ($20,92 \pm 2,1$) мин, что в 2,5 раза превышало контрольные значения и в два раза показатели, измеренные при применении препарата в дозе 10 мг/кг (см. таблицу). Срок удерживания крыс в воде постепенно увеличивался, достигая максимальных значений ($28,24 \pm 4,23$) мин на 11-е сут эксперимента. После отмены гистохрома не выявлялись статистически значимые различия в продолжительности плавания крыс, получавших антиоксидант в дозах 1 и 10 мг/кг ($p = 0,790$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное в эксперименте увеличение времени удерживания в воде крыс контрольной группы в течение первых 7 сут наблюдения является результатом долгосрочной адаптации к физической нагрузке. Она развивается в результате многократной срочной адаптации к факторам среды большой интенсивности [17,18, 19, 21].

В наших экспериментах на фоне 10-суточного подкожного введения гистохрома продолжительность плавания крыс существенно возрастала. Полученные результаты позволяют предположить, что длительное введение препарата повышает физическую выносливость и общую работоспособность крыс.

Возможно, ключевым механизмом увеличения физической выносливости крыс при длительном введении гистохрома является модулирующее влияние его компонента эхинохрома А на экспрессию гена $p53$ [14]. Этот ген выполняет функцию плеiotропного регулятора многих метаболических процессов, координирует процессы адаптации, защищает клетки от запредельных стрессов [22]. Среди транскрипционных мишеней гена $p53$ выявлен ряд генов с антиоксидантной функцией. При росте экспрессии гена $GLS2$ усиливается синтез глутатиона, при активации гена PGM в мышечных клетках развивается антиоксидантный эффект и интенсивнее протекает гликолиз. Ряд $p53$ -регулируемых генов координирует метаболизм глюкозы. Ген $p53$ как специфический транскрипционный фактор контролирует баланс митохондриального дыхания и гликолиза в клетке. В скелетных мышцах активация гена $p53$ способствует синтезу АТФ. Белок, кодируемый геном $p53$, влияет на неоангиогенез [22].

Гистохром повышает физическую выносливость в результате активации гена $p53$. Он оказывает прямое антиоксидантное [1, 4, 12] и АТФ-сберегающее действие [19, 25], активирует систему глутатиона [23, 24]. Гистохром при длительном введении увеличивает число митохондрий и их функциональную активность [18, 19], поддерживает кальциевый гомеостаз клетки [12, 13, 19].

Благодаря сложному плеiotропному механизму гистохром адаптирует клетки к стрессорам и повышает устойчивость к экстремальным физическим нагрузкам. Он также защищает клетки от

воздействия запредельных стрессов. Гистохром в меньшей дозе оказывает более выраженное антиоксидантное действие [24] и значительно повышает осмотическую резистентность эритроцитов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистохром повышает физическую выносливость крыс. При этом регистрируется обратная зависимость эффекта от дозы. Наиболее вероятным механизмом повышения общей работоспособности при 10-суточном применении гистохрома можно считать модуляцию активности гена *p53*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперименты выполняли с соблюдением принципов и директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

ЛИТЕРАТУРА

- Мищенко Н.П., Федорев С.А., Багирова С.А. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром® // *Хим.-фармацевт. журн.* 2003; 37 (1): 49–53.
- http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38019&t=
- Энциклопедия лекарственных средств / под ред. Ю.А. Шевченко и др. В 2 т. М.: Ремедиум, 2001: 1175.
- Егоров Г.Б., Алехина В.А., Волобуева Т.М. Новый биоантиоксидант гистохром в клинике глазных болезней // *Вестн. офтальмологии.* 1999; 115 (2): С. 34–35.
- Закирова А.Н., Иванова М.В., Голубятникова В.Б. Фармакокинетика и клиническая эффективность гистохрома у больных острым инфарктом миокарда // *Эксперим. и клин. фармакол.* 1997; 60 (4): 21–24.
- Полунин Г.С., Воробьева О.К., Макашова Н.В. Опыт применения препарата гистохром в офтальмологической практике // *Рефракц. хирургия и офтальмология.* 2003; 3 (2): 23–28.
- Репнин А.Н., Максимов И.В., Марков В.А. и др. Оценка кардиопротекторного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда // *Кардиология.* 1994; 3: 4–7.
- Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедько О.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009; 2: 61–64.
- Талалаева О.С., Жариков А.Ю., Федорев С.А. и др. Влияние гистохрома на экскреторную функцию почек в эксперименте // *Бюлл. сибирской медицины.* 2011; 5: 101–104.
- Мищенко Н.П., Федорев С.А., Стоник В.А. и др. Препарат для лечения геморрагического инсульта и способ лечения геморрагического инсульта. Пат. № 2266737 РФ; опубл. 12.04.2004.
- Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В. и др. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией // *Тер. арх.* 1996; 68 (8): 12–14.
- Лебедев А.В., Левицкая Е.А., Тихонова Е.В. и др. Антиоксидантные свойства, автоокисление и мутагенная активность эхинохрома А в сравнении с его эстерифицированным аналогом // *Биохимия.* 2001; 66 (8): 1089–1098.
- Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Sci.* 2005; 76 (8): 863–875.
- Кареева Е.Н., Тихонов Д.А., Мищенко Н.П., Федорев С.А., Шимановский Н.А. Влияние гистохрома на экспрессию *p53* в клетках красного костного мозга мышей в условиях модели хронического стресса // *Хим.-фармацевт. журн.* 2014; 48 (3): 9–12.
- Lennikov A., Kitaichi N., Noda K., et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats // *Mol Vis.* 2014; 2 (20): 171–177.
- Eremenko E.M., Antimonova O.I., Shekalova O.G., et al. Novel compounds increasing chaperone Hsp70 expression and their biological activity // *Tsitologiya.* 2010; 52 (3): 235–241.
- Мирошников С.В., Нотова С.В., Тимашева А.Б., Маньшина Л.Е. Показатели адаптивности к физической нагрузке лабораторных животных в условиях экспериментального изменения тиреоидного статуса // *Мед. науки. Фундаментальные исследования.* 2012; 10: 73–77.
- Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J., et al. Echinochrome improves exercise capacity during short-term endurance training in rats // *Mar. Drugs.* 2015; 13: 5722–5731. doi:10.3390/md13095722.
- Kim H.K., Youm J.B., Jeong S.H., et al. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca²⁺-reuptake // *Pflugers Arch.* 2015; 467 (10): 21514672163. doi: 10.1007/s00424-014-1648-2. Epub 2014 Nov 21.

20. Dawson C.A., Horvath S.M. Swimming in small laboratory animals // *Med Sci Sports*. 1970; 2: 51–78.
21. Horvath S.M., Dawson C.A., Lin Y.C. Regional distribution of ^{137}Cs in rats forced to swim in warm and cold water // *Comp Biochem Physiol*. 1970; 37 (2): 265–270.
22. Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена $p53$ // *Успехи биологической химии*. 2010; 50: 447–516.
23. Artiukov A.A., Popov A.M., Tsybul'skii A.V., et al. Pharmacological activity echinochrome A singly and consisting of BAA "Timarin" // *Biomed Khim*. 2012; 58 (3): 281–290.
24. Талалаева О.С., Мищенко Н.П., Брюханов В.М. и др. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте // *Бюлл. СО РАМН*. 2011; 3 (31): 63–67.
25. Афанасьева Т.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца // *Бюлл. эксперимент. биол. и медицины*. 1997; 124 (12): 669–676.
26. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В., Брюханов В.М. и др. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в эксперименте *in vitro* и *in vivo* // *Сиб. мед. журнал*. 2012. 27 (4): 70–74.

Поступила в редакцию 14.04.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Талалаева Ольга Сергеевна, канд мед наук, кафедра патологической физиологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Зверев Яков Фёдорович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

✉ Талалаева Ольга Сергеевна, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

УДК 615.324:574.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-97–103

For citation: Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Hystochrome influence on physical endurance of rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 97–103

Hystochrome influence on physical endurance of rats

Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M.

Altay State Medical University

40, Lenina St., Barnaul, 656038, Russian Federation

RESUME

Introduction. Domestic antioxidant drugs series «Gistohrom®» are based on the marine natural compounds echinochrome A. «Gistohrom®» activates cell energy metabolism and protein synthesis, increases the body's endurance under extreme physical exertion. The aim of the research was to study effect of different «Gistohrom®» doses on the physical endurance rats.

Material and Methods The male Wistar rats were ranked into three groups: group 1 ($n = 17$) and group 2 ($n = 15$) for 10 days subcutaneously treated «Gistohrom®» on doses 1 mg/kg and 10 mg/kg, respectively, while the control group ($n = 20$) received the same quantity of saline injections. Physical endurance (efficiency) was evaluated by the test swim.

Results Repeated exposure to extreme physical exertion accompanied by increased efficiency in all groups of animals. In the control group of rats swimming duration increased to $9,31 \pm 0,39$ min ($p < 0,001$) and reached maximum values at the 9th day of the experiment. Physical endurance in rats exceeded by 1,7 times comparison reference values when «Gistohrom®» administered at a dose of 10 mg/kg, and by 2,7 times at a

1 mg/kg drug dose. Maximum growth endurance was recorded at $25,59 \pm 3,87$ minutes after the cancellation of «Gistohrom®» applied in a dose of 10 mg/kg, and at $28,24 \pm 4,23$ minutes after its administration at a dose of 1 mg/kg.

Conclusion. The increase of the time water retention in the control rats group, appears to be the result of long-term adaptation to physical exercise. Increase physical endurance in rats with long-term administration «Gistohrom®» inversely proportional to the administered dose. Perhaps the key mechanism is to modulate the p53 gene activity by echinochrome A.

Key words: histochrome, physical endurance.

REFERENCES

1. Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Bagirova S.I. Novij originalnij otechestvennij preparat gistochrom [New original domestic drug histochrome] // *Chim.-pharmaceut. Journ.*, 2003; 37 (1): 49–53 (in Russian).
2. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx-PidReg=38019&t=
3. Enciklopedia lekarstvennich sredstv / Yu.L. Shevchenko et al. M.: Remedium Rubl., 2001: 1775 (in Russian).
4. Egorov G.B., Alehina V.A., Volobueva T.M. Novij bioantioxidant gistochrom v klinike glasnih bolesnei [New bioantioxidant histochrome in clinic of eye diseases] // *Vestnik ophthalmologii*, 1999; 115 (2): 34–35 (in Russian).
5. Zakirova A.N., Ivanova M.V., Golubiatnikova V.B. Farmakokinetika i klinicheskaia effektivnost gistochroma u bolnih ostrim infarktomi miokarda [Pharmacokinetics and clinical efficacy histochrome in patients with acute myocardial infarction] // *Experimentalnaia i klinicheskaia farmakologia*. 1997; 60 (4): 21–24 (in Russian).
6. Polunin G.S., Vorobjeva O.K., Makasheva N.V. Opit primeneniya preparata gistochrom v ophthalmologicheskoi praktike [Experience with histochrome drug in ophthalmic practice] // *Refrakcionnaia chirurgia i ophthalmologia*. 2003; 3 (2): 23–28 (in Russian).
7. Repnin A.N., Maximov I.V., Markov V.A. i dr. Ocenka kardioprotektnogo deistvia emoxipina pri tromboliticheskoj reperfuzii miokarda [Evaluation of cardioprotective action emoxipine myocardial reperfusion with thrombolytic] // *Kardiologia – Cardiology*. 1994; 3: 4–7 (in Russian).
8. Koslov V.K., Koslov M.V., Lebedko O.A. i dr. Kliniko-experimentalnoe obosnovanie primeneniya echinochroma A dlia korrektsii i profilaktiki strukturno-metabolicheskikh narushenij v sisteme organov dychania na rannih etapah ontogensa [Clinical and experimental substantiation of application echinochrome A for correction and prevention of structural and metabolic disorders in the respiratory system in the early stages of ontogeny] // *Dalnevostochnii medicinskii Journal*. 2009; 2: 61–64 (in Russian).
9. Talalaeva O.S., Garikov A.U., Fedoreev S.A. i dr. Vlianie gistochroma na ekskretornuju funktsiju pochek v experimente [Influence histochrome on renal excretory function in the experiment] // *Bull. Sibirskoi medicini*, 2011; 5: 101–104 (in Russian).
10. Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Stonik V.A. i dr. Preparat dlja lechenia gemorragicheskogo insulta i sposob lechenia gemorragicheskogo insulta [Drug for the treatment of hemorrhagic stroke and method for the treatment of hemorrhagic stroke] // Pat. № 2266737 RF.; opubl. 12.04.2004 (in Russian).
11. Zakirova A.N., Lebedev A.V., Kuharchuk V.V. i dr. Antioxidant gistochrom: vlianie na perekisnoe okislenie lipidov i reologicheskie svoistva krovi u bolnih nestabilnoi stenokardiei [Antioxidant histochrome: effects on lipid peroxidation and blood rheology in patients with unstable angina] // *Terapevticheskii archive*. 1996; 68 (8): 12–14 (in Russian).
12. Lebedev A.V., Leviclaia E.L., Tichonova E.V. i dr. Antioxidantnie svoistva, avtookislenie i mutagennaia aktivnost echinohroma A v sravnenii s ego esterificirovannim analogom [The antioxidant properties and autoxidation echinochrome A mutagenic activity compared with its analogue esterified] // *Biokhimiya – Biochemistry*. 2001; 66 (8): 1089–1098 (in Russian).
13. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Sci*. 2005; 76 (8): 863–875.
14. Kareeva E.N., Tihonov D.A., Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Shimanovskij N.L. Vlianie gistochroma na expressiu p53 v kletkah krasnogo kostnogo mosga michei v usloviakh modeli hronicheskogo stressa [Effects of Histochrome on the expression of p53 in the cells of the red bone marrow of mice in a model of chronic stress] // *Chim.-pharmaceut. Journ.* 2014; 48 (3): 9–12.
15. Lennikov A., Kitaichi N., Noda K., et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats // *Mol Vis*. 2014; 2 (20): 171–177.
16. Eremenko E.M., Antimonova O.I., Shekalova O.G., et al. Novel compounds increasing chaperone Hsp70 expression and their biological activity // *Tsitologiya*. 2010; 52 (3): 235–241.
17. Miroshnikov S.V., Notova S.V., Timasheva A.B., Manshins L.E. Pokasateli adaptivnosti k phisicheskoi nagruske laboratornihivotnih v usloviakh eksperimentalnogo ismeneniya tireoidnogo statusa [Indicators of adaptation to physical stress in laboratory animals in

- experimental changes in thyroid status] // *Medicinskie nauki. Fundamentalnie issledovania*, 2012; 10: 73–77 (in Russian).
18. Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J., et al. Echinochrome A Improves Exercise Capacity during Short-Term Endurance Training in Rats // *Mar. Drugs*. 2015; 13: 5722–5731. doi:10.3390/md13095722.
 19. Kim H.K., Youm J.B., Jeong S.H., et al. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca²⁺-reuptake // *Pflugers Arch*. 2015; 467 (10): 21514672163. doi: 10.1007/s00424-014-1648-2. Epub 2014 Nov 21.
 20. Dawson C.A., Horvath S.M. Swimming in small laboratory animals // *Med Sci Sports*. 1970; 2: 51–78.
 21. Horvath S.M., Dawson C.A., Lin Y.C. Regional distribution of ¹³⁷Cs in rats forced to swim in warm and cold water // *Comp Biochem Physiol*. 1970; 37 (2): 265–270.
 22. Jeltuhin A.O., Chumakov P.M. Povsednevnie i induciruemie funkcii gena *p53* [Casual and inducible *p53* gene function] // *Uspehi biologicheskoi himii*. 2010; 50: 447–526.
 23. Artiukov A.A., Popov A.M., Tsybul'skii A.V., et al. [Pharmacological activity echinochrome A singly and consisting of BAA "Timarin"] // *Biomed Khim*. 2012; 58 (3): 281–290.
 24. Talalaeva O.S., Mishenko N.P., Bruchanov V.M. i dr. Vlijanie gistochroma na process svobodnoradikalnogo okisleniia v experimente [Effect histochrome the process of free radical oxidation in experiment] // *Bull. SO RAMN*. 2011; 3 (31): 63–67 (in Russian).
 25. Afanaseva T.A., Lasukova T.V., Cherniavskii A.M. ATF-sberegaukhij effect gistochroma pri ostroi ishemii miokarda bolnih ishemicheskoi bolesniu serdca [ATP-saving effect histochrome in acute myocardial ischemia in coronary heart disease] // *Bull. experimentalnoi biologii i medicini – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997; 124 (12): 669–676 (in Russian).
 26. Talalaeva O.S., Zverev Y.F., Zamyatin S.V., Bruchanov V.M. i dr. Vlijanie gistochroma na osmoticheskuiu resistentnost eritrocitov v experimente in vitro in vivo [Effect histochrome on osmotic resistance of red blood cells in experiments in vitro in vivo] // *Sib.med magazine*. 2012; 27 (4): 70–74 (in Russian).

Received April 14.2016

Accepted July 25.2016

Talalaeva Olga S., PhD, Department of Pathophysiology, Altay State Medical University, Russian Federation.

Zverev Yakov F. MD, Professor, Department of Pharmacology, Altay State Medical University, Russian Federation.

Bryukhanov Valery M., MD, Professor, Department of Pharmacology, Altay State Medical University, Russian Federation.

✉ Talalaeva Olga S., e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

УДК 616.379-008.64-053.2:577.124.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-104–110

Для цитирования: Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Скучаева Л.В. Субкомпенсация и декомпенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 104–110.

Субкомпенсация и декомпенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа

Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Скучаева Л.В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявление причин декомпенсации углеводного обмена у детей с различным уровнем HbA_{1c} на основании изучения суточных профилей гликемии с использованием системы непрерывного мониторингирования (CGMS, Medtronic MiniMed, США).

Материал и методы. Обследовано 207 детей с сахарным диабетом 1 типа, 57 детей с субкомпенсацией (HbA_{1c} 7,5–9,0%) (1-я группа), 150 пациентов с декомпенсацией (HbA_{1c} > 9,0%) (2-я группа). Проведен анализ данных суточного мониторингирования глюкозы при помощи системы Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Medtronic MiniMed, США) в сопоставлении с данными дневника пациента, самоконтролем, питанием, введением инсулина. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы XLSTATS 4.0.

Результаты. Выявлены отличия суточной динамики гликемии в группах с различным уровнем HbA_{1c}, что указывает на различие механизмов, приводящих к декомпенсации. Выраженная декомпенсация углеводного обмена (HbA_{1c} > 9,0%) в 100% случаев была связана с дефицитом инсулина как ультракороткого, так и продленного действия. Субкомпенсация диабета (HbA_{1c} 7,5–9,0%) у половины пациентов поддерживалась недостаточностью болюсных доз «пищевого» инсулина, у 23% детей гипергликемия была связана с наличием «феномена утренней зари», у 26% детей выявлялись скрытые эпизоды ночной гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа у детей и подростков, причины декомпенсации, непрерывное мониторингирование глюкозы.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является приоритетом среди проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением практически всех стран мира [1]. Начало болезни в детском и молодом возрасте, нестабильность течения сахарного диабета 1 типа, создают угрозу ранней инвалидизации и преждевременной гибели молодых людей по причине как острых, так и хро-

нических осложнений, что обуславливает поиск наиболее оптимальных методов его лечения [2]. Внедрение современных средств самоконтроля и лечения в последние десятилетия позволило улучшить уровень компенсации пациентов с диабетом [3]. Однако существенная доля больных не достигает целей лечения, о чем свидетельствуют данные как зарубежных исследований, так и российского скрининга [4]. Трудности, препятствующие достижению компенсации диабета, многофакторны, что требует детального анализа причин декомпенсации и поиска средств

✉ Филина Наталья Юрьевна, e-mail: natalya-filina@rambler.ru

их устранения [5, 6]. Непосредственной причиной отсутствия компенсации углеводного обмена является неадекватность инсулинотерапии, однако проявления гипергликемии не всегда свидетельствуют о недостаточности вводимой дозы, ее причиной может являться и гипогликемическое состояние. Адекватность коррекции инсулинотерапии может представлять значительные затруднения не только у пациента, но и у врача из-за наличия различных скрытых ситуаций, не проявляющихся клинически и не зафиксированных при стандартном варианте самоконтроля. Новые технологии, пришедшие в диабетологию в последние десятилетия, открыли возможности долгосрочной оценки гликемии у пациентов с нарушением углеводного обмена. Одним из таких методов является непрерывное мониторирование глюкозы при помощи системы Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Эта система позволяет получить детальную информацию о вариабельности гликемии в течение суток. Является примером использования новых технологий в клинической практике, способных облегчить подбор и коррекцию дозы сахароснижающей терапии и улучшить качество гликемического контроля [7, 8].

Цель данного исследования – выявление причин декомпенсации углеводного обмена у детей с различным уровнем HbA_{1c} на основании изучения суточных профилей гликемии по данным CGMS-мониторирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования обследовано 207 детей с сахарным диабетом 1 типа, в возрасте 10–15 лет. Оценка степени компенсации углеводного обмена проводилась в соответствии с критериями ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. В зависимости от степени компенсации углеводного обмена все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 57 детей с субкомпенсированным диабетом (HbA_{1c} 7,5–9,0%), средний возраст ($M \pm \sigma$) – ($13,6 \pm 1,5$) лет, 2-я группа – 150 пациентов с декомпенсированным диабетом ($HbA_{1c} > 9,0\%$), средний возраст ($M \pm \sigma$) – ($13,8 \pm 1,3$) лет. Группы были сопоставимы по половому составу и длительности диабета (табл. 1). Распределение обследуемых пациентов по длительности заболевания и степени компенсации СД отражено в табл. 2. Пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии аналогами продленного и ультракороткого действия.

Таблица 1

Распределение пациентов в группах с различной степенью компенсации диабета по возрасту и полу		
Показатель	Субкомпенсация, абс. /отн., % <i>n</i> = 57	Декомпенсация, абс. / отн.,% <i>n</i> = 150
Возраст 10–12 лет	29 / 50,9	55 / 36,7
Мальчики	15 / 26,3	23 / 15,3
Девочки	14 / 24,6	32 / 21,3
HbA_{1c} как критерий включения в группу, %	8,0–9,0	9,0
Возраст 13–15 лет	28 / 49,1	95 / 63,3
Мальчики	13 / 22,8	37 / 24,6
Девочки	15 / 26,3	58 / 38,7
HbA_{1c} как критерий включения в группу, %	7,5–9,0	9,0

Таблица 2

Распределение пациентов по длительности заболевания и степени компенсации СД			
Показатель	Длительность СД	Субкомпенсация, абс. (отн., %)	Декомпенсация, абс. (отн., %)
Всего	207	57 (21,3)	150 (56,2)
До 1 года, абс. (отн. %)	69 (33,3)	31 (54,4)	38 (25,3)
1–5 лет, абс. (отн. %)	71 (34,3)	19 (33,3)	52 (34,7)
Более 6 лет, абс. (отн. %)	67 (32,4)	7 (12,3)	60 (40)

С целью оценки адекватности получаемой инсулинотерапии проведен анализ данных суточного мониторирования глюкозы детей с субкомпенсацией и декомпенсацией углеводного обмена. Мониторирование осуществлялось при помощи системы Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Medtronic MiniMed, США), что дало возможность получить детальную информацию

о вариабельности гликемии в течение суток и в сопоставлении с данными дневника пациента, самоконтролем, питанием, введением инсулина позволило выявить скрытые причины декомпенсации углеводного обмена. Сравнительный анализ данных проводился по средним, минимальным и максимальным показателям гликемии (ммоль/л) с выделением медианы $Me [Q1-Q3]$. Оценка

описанных параметров охватывала следующие периоды суток: период А (08.00–14.00); период В (14.00–17.00); период С (17.00–22.00); период D (22.00–03.00); период Е (03.00–06.00); период F (06.00–08.00). А также выделялись препрандиальный (анализ данных за 60 мин до начала приема пищи, зафиксированного монитором) и постпрандиальный (анализ данных за отрезок 180 мин после начала приема пищи, зафиксированного монитором) периоды как наиболее значимые для верификации достаточности дозы базального и болюсного инсулина.

Все пациенты параллельно с CGMS выполняли самоконтроль гликемии не менее четырех раз в сутки с помощью глюкометра (Accu-chek Activ, Roche, Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы XLSTATS version 4.0 (Rodney Carr, Австралия, 1998). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей в группах с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, при отклонениях от нормального распределения и сравнения медиан – критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных показателей в исследуемых группах детей использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании изучения гликемии, полученной при проведении непрерывного мониторингирования глюкозы, выполнен анализ причин развития декомпенсации сахарного диабета 1 типа у детей. Было отмечено, что по результатам CGMS динамика показателей гликемии и характер вариабельности резко отличались у детей с различной выраженностью декомпенсации диабета, а данные самоконтроля пациентов значимым образом различались по своему информационному характеру с данными CGMS. Так, показатели гликемии у пациентов с субкомпенсацией при средней частоте самоконтроля $4 \pm 1,1$ в 72% измерений не превышали целевых значений в течение суток ($3,9–10,0$ ммоль/л), что создавало видимость относительного благополучия. Основной жалобой пациентов этой группы была умеренная гипергликемия натошак, которую они не могли скорректировать в домашних условиях. Однако, по данным CGMS-мониторирования, нормогликемия у них регистрировалась менее половины продолжительности суток – $(10,8 \pm 1,28)$ ч. И почти такое же количество – $(10,7 \pm 1,06)$ ч, 44,6% продолжительности суток – гликемия пре-

вышала целевые значения. На долю эпизодов гипогликемии приходилось $(2,5 \pm 0,62)$ ч, 10,4% продолжительности суток, более половины из них носили бессимптомный (скрытый) характер и были выявлены только при помощи CGMS-мониторирования (рис. 1). Бессимптомные гипогликемии встречались у 15 из 57 (26%) детей группы субкомпенсации. У 12 из 57 (21%) пациентов регистрировались в ночное время (22.00–06.00) и являлись причиной утреннего подъема гликемии (феномен Сомоджи), что указывало на несоответствие ночной базисной терапии.

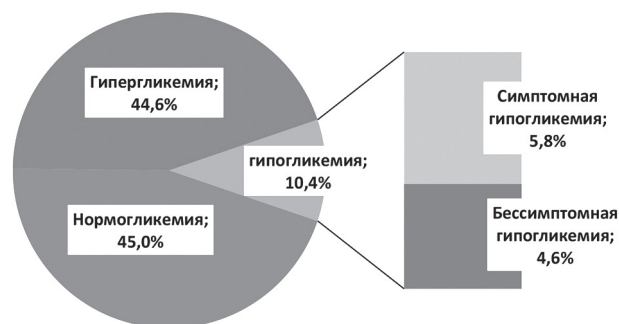


Рис. 1. Суточное распределение эпизодов нормо-, гипер-, гипогликемии у детей с субкомпенсированным СД 1 типа

У большинства детей с субкомпенсацией диабета гликемия на протяжении ночи была стабильной, что свидетельствовало об адекватном обеспечении их базальным инсулином (рис. 2).

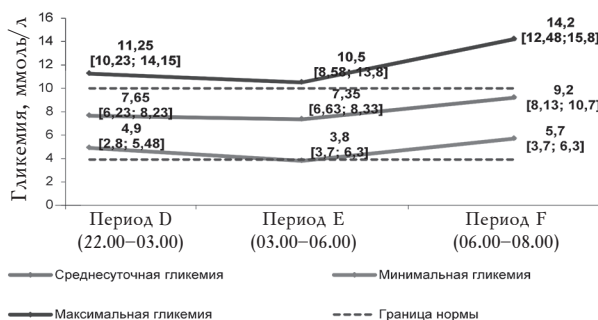


Рис. 2. Гликемия пациентов с субкомпенсацией в период времени 22.00–8.00, Me [Q1–Q3] (по данным CGMS)

Однако, по данным мониторингирования, у 13 из 57 (23%) пациентов выявлен подъем гликемии в ранние утренние часы, что свидетельствовало о наличии феномена «утренней зари», обусловленного в 62% случаев (у 8 из 13) началом пубертата, у остальных детей – перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекции.

В последние годы в диабетологии большое значение придается постпрандиальному контролю гликемии, учитывая, что наибольший вклад в значение HbA_{1c} вносит именно этот фактор.

В стандартном режиме самоконтроля дети практически не проводят измерения глюкозы после еды, удовлетворяясь целевыми значениями гликемии препрандиально. Тем не менее кривые CGMS-мониторирования показывают, что у 30 из 57 (53%) детей с субоптимальным контролем диабета постпрандиальный подъем превышает целевой. Менее компенсированными инсулинотерапией были утренние и вечерние приемы пищи, что требовало коррекции доз болюсного инсулина в эти периоды с последующим постпрандиальным контролем. Графики колебаний гликемии у пациентов с субкомпенсацией в течение суток представлены на рис. 3.

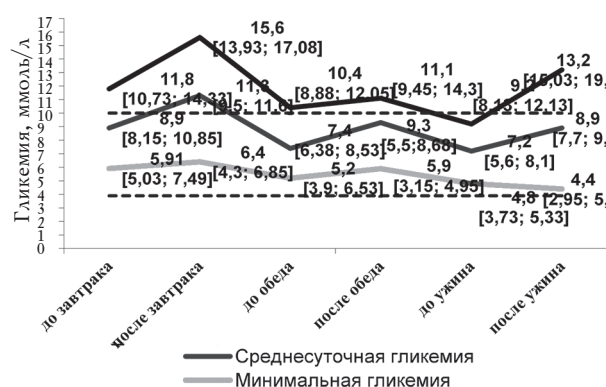


Рис. 3. Пре- и постпрандиальная гликемия (ммоль/л) детей с субкомпенсацией, Me [Q1-Q3] (по данным CGMS)

Таким образом, данные CGMS-мониторирования помогли выявить скрытые причины декомпенсации углеводного обмена у детей с субкомпенсированным диабетом: недостаточность болюсной дозы инсулина, вводимого перед основными приемами пищи у 53% пациентов, наличие феномена

«утренней зари» у 23% детей, наличие скрытых ночных гипогликемий у 26% детей.

Анализ данных мониторингирования показателей гликемии пациентов с декомпенсацией показал, что 67,5% продолжительности суток (16,2 ч) дети находились в состоянии устойчивой гипергликемии, всего 28,3% (6,8 ч) приходилось на состояние нормогликемии (рис. 4). В сравнении с группой субкомпенсации дети с декомпенсацией в 2,5 раза меньше по времени находились в состоянии гипогликемии (2,5 ч и 1,0 ч соответственно). Практически у всех пациентов гипогликемии были проявлены клиническими симптомами, о чем позволяли судить пометки на графиках CGMS, сделанные пациентами.

При проведении сравнительного анализа значений гликемии по данным CGMS-мониторирования детей с субкомпенсацией и декомпенсацией выявлены достоверные различия средних, максимальных и минимальных значений глюкозы в разные периоды времени (табл. 3).



Рис. 4. Суточное распределение эпизодов нормо-, гипер-, гипогликемии у детей с декомпенсацией СД 1 типа

Т а б л и ц а 3

Сравнительная характеристика показателей гликемии пациентов с субкомпенсацией и декомпенсацией по данным CGMS-мониторирования и портативного глюкометра			
Показатель	Субкомпенсация (n = 57)	Декомпенсация (n = 150)	p
HbA _{1c} , % (Me [Q1-Q3])	8,34 [7,68; 8,91]	11,28 [9,21; 13,4]	0,0087
Гликемия, ммоль/л, Me [Q1-Q3] (по данным CGMS)			
Число измерений, раз	860,5 [547,25; 1183]	821 [702,5; 987,25]	—
Среднесуточная	8,62 [7,98; 9,13]	12,1 [11,05; 13,95]	0,009
Максимальная	14,4 [10,65; 16,35]	19,8 [17,4; 22,2]	0,0001
Минимальная	2,9 [2,2; 3,77]	3,64 [2,7; 5,23]	—
Гликемия, ммоль/л, Me [Q1-Q3] (по данным CGMS)			
Натощак	8,9 [3,28; 11,13]	13,45 [5,44; 17,35]	0,0003
После завтрака	10,5 [9,38; 15,11]	15,2 [11,96; 19,44]	0,0003
Перед обедом	7,4 [5,24; 9,03]	11,15 [8,28; 15,64]	0,009
После обеда	9,3 [8,3; 11,48]	11,8 [9,6; 14,38]	0,03
Перед ужином	7,2 [5,6; 8,1]	10,2 [9,05; 12,73]	0,03
После ужина	8,9 [7,7; 9,3]	10,8 [9,18; 13,43]	0,04
Ночью (22.00–08.00)	7,35 [3,23; 8,23]	12,5 [11,25; 14,68]	0,0003
Гликемия, ммоль/л, Me [Q1-Q3] (по данным портативного глюкометра)			
Число измерений, раз	17,5 [8,75; 21,0]	15,0 [9,5; 20,25]	—
Среднесуточная	8,6 [7,4; 9,35]	12,25 [10,2; 13,4]	0,009
Минимальная	3,65* [2,8; 5,03]	4,75** [3,43; 7,25]	—
Максимальная	15,25 [13,72; 17,0]	19,65 [18,05; 22,13]	0,008

* p = 0,009, ** p = 0,02 по сравнению с значением CGMS.

Графики мониторингирования пациентов с декомпенсацией отражают устойчивый характер гипергликемии в течение всех временных интервалов, включая как дневные, так и ночные, что указывает на выраженный дефицит базисного (продолжительного) инсулина (рис. 5). Показатели среднесуточной гликемии детей группы декомпенсации резко превышали целевой диапазон (3,9–10,0 ммоль/л). Обращает на себя внимание динамика нарастания гликемии, характерная в вечерние и ночные часы (на графиках периоды С, D, E, F), достигая максимума утром, что подтверждает дефицит продолжительного инсулина.

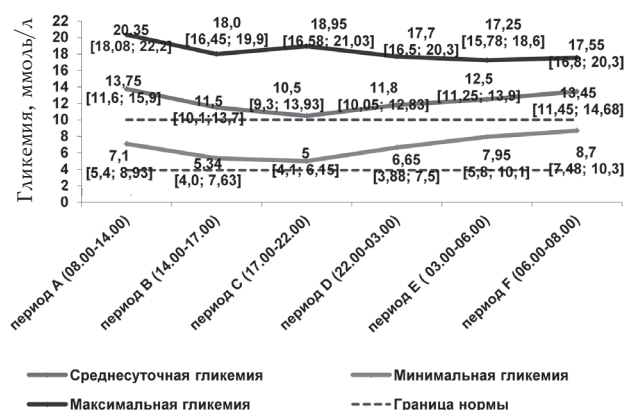


Рис. 5. Суточная гликемия детей группы декомпенсации, $Me [Q1-Q3]$ (по данным CGMS)

У всех детей с декомпенсацией отмечались гипергликемия натощак и резкое превышение целевых значений гликемии перед приемами пищи. Эти данные свидетельствуют о несоответствии дозы базисного инсулина, вводимого как на углеводы, так и на понижение гликемии, что наряду с дефицитом базисного инсулина является причиной декомпенсации углеводного обмена у этих детей (рис. 6).

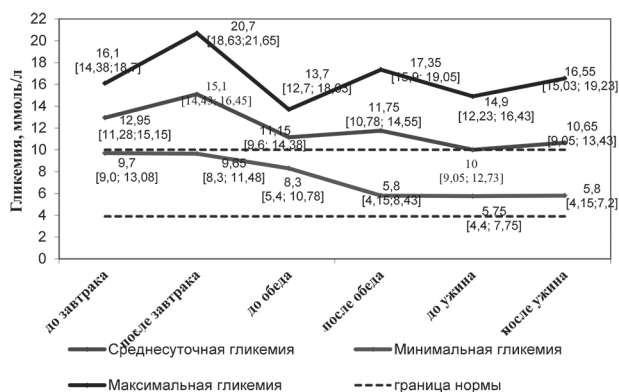


Рис. 6. Пре- и постпрандиальная гликемия (ммоль/л) у детей с декомпенсацией диабета, $Me [Q1-Q3]$

В отличие от данных мониторингирования детей с субкомпенсацией феномен «утренней зари» у пациентов с декомпенсацией не регистрировался (гипергликемия в утренние часы была продолжением ночной гипергликемии). Синдром гипогликемии встречался редко и не являлся причиной декомпенсации, а был ее следствием, поскольку зафиксированные эпизоды снижения гликемии были обусловлены введением больших корректирующих доз ультракороткого инсулина.

Сравнение средних, минимальных и максимальных значений гликемии, полученных портативным глюкометром при выполнении стандартного самоконтроля и данных CGMS-мониторирования в группе с выраженной декомпенсацией, не выявило существенных различий и свидетельствовало об общем дефиците инсулина (см. табл. 3). Однако следует отметить важность полученной информации индивидуальных суточных CGMS – профилей гликемии, позволяющих исключить ситуации скрытых гипо- и (или) гипергликемий и определяющих характер коррекции инсулинотерапии у каждого конкретного пациента.

Резюмируя анализ показателей гликемии в группах детей с субкомпенсацией и декомпенсацией диабета, можно говорить о достоверных различиях характера изменений глюкозы, которые выявлялись при суточном мониторингировании, что подтверждает необходимость применения этого метода в качестве уточняющего индивидуальные причины декомпенсации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует об отличии суточной динамики гликемии в группах с различным уровнем HbA_{1c} , что указывает на различие механизмов, приводящих к декомпенсации. Выраженная декомпенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} > 9,0\%$) в 100% случаев была связана с дефицитом инсулина как ультракороткого, так и продленного действия.

Основными причинами недостаточного контроля диабета у детей с субкомпенсацией ($HbA_{1c} 7,5-9,0\%$) являлись: недостаточность дозы «пищевового» инсулина у 53% пациентов, наличие феномена «утренней зари» у 23% детей, наличие скрытых ночных гипогликемий у 26% детей. Все эти причины были скрыты при проведении стандартного самоконтроля и выявлялись только при помощи CGMS-мониторирования, что повышает значимость использования этого метода у пациентов с субкомпенсацией диабета. При отсутствии компенсации точечные измерения гликемии не всегда дают полную информацию о динамике

колебаний гликемии и могут, напротив, создавать ложные представления о гликемии. Рекомендуемый вариант самоконтроля с 4–5-кратными точечными измерениями гликемии пригоден лишь для поддержания хорошей компенсации углеводного обмена, а в ситуациях, требующих решения вопроса о коррекции инсулинотерапии, необходимо проведение мониторингирования гликемии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.А. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // *Фарматека*. 2010; 3: 7–14.
2. Касаткина Э.П., Сивоус Г.И., Очирова Э.А. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков // *Сахарный диабет*. 2003; 4: 9–12.
3. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее // *Сахарный диабет*. 2012; 1 (1): 71–77.
4. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15–18.
5. Аметов А.С., Авакова К.А., Доскина Е.В. Комплексный подход к оценке компенсации сахарного диабета 1 типа и качества жизни у пациентов, получающих помповую инсулинотерапию // *Сахарный диабет*. 2008; 4: 80–82.
6. Boland E., Monsod T. et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2001; 24: 1858–1862.
7. Мельник А. В., Аметов А.С. Управление сахарным диабетом: роль постпрандиальной гипергликемии и возможности ее коррекции // *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (27): 20–53.
8. Gross T.M., Mastrototaro J. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system // *Diabetes Technol.* 2002; 1: 19–26.

Поступила в редакцию 29.02.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Филина Наталья Юрьевна, д-р мед. наук, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, г. Саратов.

Болотова Нина Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, г. Саратов.

Скучаева Любовь Валерьевна, канд. мед. наук, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, г. Саратов.

✉ **Филина Наталья Юрьевна**, e-mail: natalya-filina@rambler.ru

УДК 616.379-008.64-053.2:577.124.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-104-110

For citation: Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Скучаева Л.В. Субкомпенсация и декомпенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 104–110.

Suboptimal metabolic control and decompensation in children and adolescents with diabetes mellitus type 1

Filina N.Ya., Bolotova N.V., Skuchaeva L.V.

Saratov State Medical University

112, St. Bolshaya Kazachya, 410012, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Aim of the study is identifying the causes of decompensation of metabolism in children with different levels of HbA_{1c} by studying daily glycemic profiles using a continuous monitoring system (CGMS, Medtronic MiniMed, USA).

Materials and methods. Blood glucose of 207 type 1 diabetes children with different compensation level was researched by continuous glucose monitoring system (CGMS). Statistical processing of the results was carried out using XLSTATS 4.0 program.

Results. The causes of diabetes suboptimal control were deficit of bolus insulin doses in 53%, «dawn phenomenon» in 23%, hidden night hypoglycemia in 26%. Patients with HbA1c level higher than 9% have deficit short acting and basal insulin that was the cause of bad metabolic control. The compare of self-control results and CGMS data was preformed and pointed the importance of glucose monitoring system for decompensation causes identification.

Keywords: diabetes mellitus type 1, children and teenagers, continuous glucose monitoring.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. Russian consensus on diabetes therapy in children and adolescents // *Farmateka*. 2010; 3: 7–14 (in Russian).
2. Kasatkina Je.P., Sivous G.I., Ochirova Je.A. Prevention of chronic complications of diabetes in children and adolescents // *Diabetes Mellitus*. 2003; 4: 9–12 (in Russian).
3. Ametov A.S., Valitov B.I., Chernikova N.A. Therapeutic patient education: Past, Present, Future // *Diabetes Mellitus*. 2012; 1: 71–77 (in Russian).
4. Suncov Ju.I., Bolotskaja L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes, and its prevalence in the forecast of the Russian Federation // *Diabetes Mellitus*. 2011; 1: 15–18 (in Russian).
5. Ametov A.S., Avakova K.A., Doskina E.V. An integrated approach to the assessment of compensation for type 1 diabetes and quality of life in patients receiving insulin pump therapy // *Diabetes Mellitus*. 2008; 4: 80–82 (in Russian).
6. Boland E., Monsod T. et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2001; 24: 1858–1862.
7. Mel'nik A. V., Ametov A.S. Diabetes management: the role of postprandial hyperglycemia and possibility of its correction // *Russian Medical Journal*. 2007; 15 (27): 20–53 (in Russian).
8. Gross T.M., Mastrototaro J. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system // *Diabetes Technol.* 2002; 1: 19–26.

Received February 29.2016

Accepted July 25.2016

Filina Natalya Ya., PhD, Department of Pediatric Endocrinology, Saratov, Russian Federation.

Bolotova Natalya V., MD, Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Saratov, Russian Federation.

Skuchaeva Lubov V., PhD, Department of Pediatric Endocrinology, Saratov, Russian Federation.

✉ Filina Natalya Ya., e-mail: natalya-filina@rambler.ru

УДК 618.11:612.621:611.1.013

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-111-119

Для цитирования: Зенкина В.Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 111–119.

Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады

Зенкина В.Г.*Тихоокеанский государственный медицинский университет
690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2*

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен роли различных факторов роста в развитии сосудистого русла яичников. В каждом овариально-менструальном цикле гонады претерпевают изменения, сопровождающиеся образованием и разрушением кровеносных сосудов. Васкуляризация играет важную роль как при физиологических процессах, таких как развитие и атрезия фолликула, образование желтого тела, так и при патологических (синдром гиперстимуляции яичников, образование фолликулярных кист, развитие поликистоза яичников, эндометриоза, дисфункциональных маточных кровотечений). Основным ангиогенным фактором определен сосудистый эндотелиальный фактор роста, участвующий самостоятельно и через опосредующие факторы в овариогенезе, играющий важную роль в эндотелиальной клеточной дифференцировке и развитии сосудистого рисунка, стимулирующий эндотелиальную пролиферацию, миграцию и выживание экстравазальных клеток яичника. Ангиогенная активность в яичниках находится также под контролем других ростовых факторов: фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулино-подобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких как тумор-некротический фактор, интерлейкины, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин) и их рецепторы (интегрины), матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы и регуляторы, протеазы (плазминоген, активаторы урокиназы и урокиназы тканевого типа)). Аберрантная продукция этих ангиогенных факторов может быть причиной сосудистой дисфункции и развития овариальных расстройств.

Представлены различные точки зрения на проблему васкулогенеза в женской гонаде, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований.

Ключевые слова: ангиогенез, ангиогенные факторы роста, яичник.

ВВЕДЕНИЕ

Роль ангиогенеза и ангиогенных факторов роста в циклическом функционировании репродуктивной системы женщины несомненна. Васкуляризация играет важную роль как при физиологических процессах, таких как развитие фолликула, динамические изменения эндометрия, так и при патологических: синдром гиперстиму-

ляции яичников, образование фолликулярных кист, развитие поликистоза яичников, эндометриоза, дисфункциональных маточных кровотечений [1, 2, 3, 4].

Важнейшим компонентом формирования сосудов в эмбриональном овариогенезе является миграция эндотелиальных клеток. Сосудистая система оказывает влияние на формирование структур яичников и раннего развития яйцеклеточных шаров, примордиальных фолликулов и других образований [5]. Высокая пластичность

✉ Зенкина Виктория Геннадьевна, e-mail: zena-74@mail.ru

микроциркуляторного русла в репродуктивном возрасте позволяет ему не только приспосабливаться к постоянным перестройкам функциональной деятельности фолликулов, но и активно влиять на эти процессы [6, 7]. Хорошо известно, что даже кратковременное нарушение кровотока в яичниках приводит к серьезным изменениям фолликулярного аппарата и продукции овариальных гормонов [8, 9, 10, 11].

Эндокринная функция яичника обеспечивается, прежде всего, беспрепятственным перемещением половых гормонов по сосудистому руслу. Распространение этих веществ непосредственно от гормонообразующих структур яичника осуществляется сосудами микроциркуляторного русла и капиллярами [7, 9, 12]. Если в растущих и функционально активных яичниках вокруг генеративных структур имеется хорошо развитое капиллярное русло, то при старении организма и снижении функции половых желез происходит выключение части сосудов. Прекращение циклической и гормональной деятельности яичника сопровождается снижением массы органа за счет уменьшения доли генеративных структур и обеднения перифолликулярных сосудистых сплетений [3, 7]. В ответ на эти изменения в сосудистой сети яичников развиваются процессы приспособительного характера (локальные расширения или сужения, образующиеся по ходу сосудов, перикалибровка и другие), которые вначале компенсируют возрастные перестройки кровеносных сосудов. Однако при прогрессирующем склерозе, деформации и гиалинозе артерий они уже не в состоянии восполнить дефицит кровоснабжения, что приводит к более значительным нарушениям структуры яичников [6, 13].

Ангиогенез состоит из трех фаз: фрагментации существующей базальной мембраны, миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации в ответ на митогенный стимул [14, 15, 16, 17]. Ангиогенная активность находится под контролем основных ростовых факторов: сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулино-подобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких, как тумор-некротический фактор, интерлейкины, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин) и их рецепторы (интегрины), матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы и регуляторы, протеазы (плазминоген, активаторы урокиназы и урокиназы тканевого типа), а также гипоксия, гипогликемия и стресс [1, 8, 10, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25]. Следовательно, процессы ангиогенеза контролируются индукторами и ингибиторами васкуляризации [8, 26, 27].

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Основным ангиогенным фактором является сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), играющий важную роль в эндотелиальной клеточной дифференцировке и развитии сосудистого рисунка, стимулирующий эндотелиальную пролиферацию, миграцию и выживание экстравазальных клеток яичника [13, 18, 28, 29]. Экспрессия этого фактора обнаружена еще в яйценосных шнурах и развивающихся фолликулах, строме яичников в перинатальном онтогенезе [30, 31]. Иммуногистохимически обнаружена экспрессия белков и мРНК для различных изоформ СЭФР и в дефинитивной женской гонаде, а именно в яйцеклетках, клетках гранулезы и стромы яичников девушек и женщин в различные периоды онтогенеза. По данным авторов, наличие рецепторов к СЭФР-α, особенно в гранулезе, говорит о том, что данный фактор участвует в фолликулогенезе, пробуждая примордиальные фолликулы и продолжает свое действие в преантральных [13].

Другие исследователи продемонстрировали впервые у человека стимулирующее влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) на фолликулярный аппарат яичников через модуляцию ангиогенеза СЭФР-α [20]. Лечение с СЭФР способствует активации примордиальных фолликулов, обеспечивая альтернативный подход к стимуляции раннего развития фолликулов [20, 29]. Доказано дифференцированное регулирование экспрессии рецепторов СЭФР и фактора роста фибробластов с помощью фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в лютеиновых клетках яичников коров, что указывает на роль среды желтого тела в модуляции клеточных ответов на стимуляцию гонадотропинами [32].

ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ФАКТОР

Влияние СЭФР на ангиогенез в яичниках – доказанный факт [33]. В настоящее время обнаружены факторы, стимулирующие или ослабляющие действие последнего. Одним из таких факторов является гипоксия-индуцибельный фактор (HIF), способствующий регуляции экспрессии СЭФР в лютеиновых клетках в ответ на гипоксию и усиливающий ангиогенез во время развития желтого тела [25, 34]. Клеточные реакции к гипоксии

опосредуются HIF-1, приводя к экспрессии кислородно регулируемых транскрипционных активаторов. Особенно выражено действие HIF-1 в быстро растущих тканях, таких как желтое тело яичника, в котором происходит специфическая активация СЭФР, фактора роста фибробластов, прокинетицин-рецептора, станниокальцина, эндотелина, участвующих в расцвете желтого тела [34]. Последние достижения в области репродуктивной медицины предположили участие СЭФР в развитии фолликулярного компартмента посредством ЛГ и ФСГ при регуляции экспрессии СЭФР через HIF-1 [9]. Яичники мышей с недостатком гипоксического фактора содержали меньшее число генеративных элементов, антральных фолликулов и желтых тел [35, 36].

Определена роль цитокинов, в частности фактора некроза опухолей, γ -интерферона, Fas-лиганда на ангиогенную активность и уровень м-РНК СЭФР, а также его рецепторов на протяжении лютеиновой стадии [1, 24]. Показана зависимость ангиогенеза в развитии желтого тела, лютеолизе от действия данных цитокинов [10, 12, 37]. Особенно важен такой эффект действия во время беременности в связи с активной секрецией прогестерона желтым телом.

ПРОИЗВОДНЫЙ ФАКТОР ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

В каждом овариально-менструальном цикле гонады претерпевают изменения, сопровождающиеся образованием и разрушением кровеносных сосудов. Следующим фактором, регулирующим ангиогенез, является производный фактор пигментного эпителия, секретируемый клетками гранулезы, фактор суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз, обладающий мощным антиангиогенным действием [22, 38]. Гранулезные клетки, как известно, выделяют антиангиогенные факторы, ограждающие их от преждевременной васкуляризации, однако все они еще не идентифицированы. Увеличение эстрогенов стимулирует клетки гранулезы к постепенному снижению секреции данного фактора, в то время как стимуляция прогестероном вызывает резкое снижение секреции фактора [38].

В дополнение к этому исследованию обнаружена обратная зависимость пигментного эпителия производного фактора и СЭФР от уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Именно уровень пигментного эпителия производного фактора был низким под высокими дозами ХГЧ, а уровень СЭФР – значительно повышен.

Вырабатывая производный фактор пигментного эпителия, клетки гранулезы ускоряют пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию и предотвращают негативный ангиогенез [38]. Доказана роль данного фактора в уменьшении аномальной неоваскуляризации, ингибировании проангиогенных факторов, включая СЭФР.

Васкуляризация яичника в репродуктивном периоде онтогенеза регулируется и такими факторами, как остеоопонтин, тромбоспондин-1, дельта-подобный лиганд 4, прокинетицин-1 и простагландин E2 [11, 21]. Все эти факторы по-разному способствуют выживанию и функционированию овариального резерва и профилактируют аномальный ангиогенез [11]. Остеопонтин, секретируемый гликопротеин, имеет несколько физиологических функций, определяющих успешную овуляцию и лютеинизацию. Выраженная активация остеоопонтина в гранулезных клетках яичников была обнаружена в ответ на выброс гонадотропных гормонов, активацию рецепторов эпидермального фактора роста, которая повышает синтез прогестерона и экспрессию СЭФР в лютеиновую фазу, тем самым усиливая васкуляризацию желтого тела [39]. Этому же эффекту способствует и инсулиноподобный фактор роста, играющий существенную роль в стимулировании ангиогенеза через продукцию СЭФР в лютеиновых клетках и синтез стероидов [20, 40, 41]. Тромбоспондин-1 – гликопротеин тромбоцитов, опосредующий клеточную сигнализацию, ранозаживление, клеточную адгезию и ангиогенез, обнаружен в клетках теки и гранулезы фолликулов яичника. Данный фактор ингибирует ангиогенез через индукцию апоптоза эндотелиальных клеток и атрезию фолликулов. Экспрессия лиганда и рецептора меняется в течение репродуктивного цикла и регулируется, по крайней мере, частично гонадотропинами, сопровождая повышение уровня в овуляторном и лютеиновом ангиогенезе [10]. Выясняется роль кислых, цистеин-богатых, секретируемых белков, вазоингибина-1 в ключевых процессах ангиогенеза в фазу лютеинизации [42]. Показана роль этих белков в регуляции проангиогенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса фолликула во время лютеинизации. Представлены доказательства участия лептина в ангиогенном процессе на ранней стадии формирования желтого тела [43]. Это участие связано с факторами роста, которые экспрессируются в ответ на повышение содержания лептина в овариальной ткани, а именно фактор роста фибробластов, ангиопоэтин-1 и СЭФР [17, 23, 43].

Регуляция ангиогенеза имеет значение не только в физиологическом сосудистом процессе, но и в кистообразовании яичников, синдроме гиперстимуляции яичников, недостаточности лютеиновой функции, преждевременном истощении фолликулярного аппарата, эндометриозе и канцерогенезе [44]. Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее частых эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста. Обнаружено, что повышенный уровень СЭФР в сыворотке крови и фолликулярной жидкости способствует всем клиническим проявлениям данного синдрома, таким как ановуляция, олигоменорея, гиперандрогения, ожирение и инсулинорезистентность [40, 45, 46]. Авторами показано воздействие на уровень СЭФР в модели дегидроэпиандростерон-индуцированном синдроме поликистозных яичников, приводящее к частичному восстановлению фолликулогенеза, улучшению овуляции и развитию фолликулов. Следовательно, ингибирование ангиогенеза в яичниках может быть рассмотрено в лечении таких пациенток с целью восстановления функции женской гонады [45].

В развитии физиологического желтого тела и его патологии у человека тщательно регламентирована система связи между лютеиновыми стероидогенными клетками и эндотелием. Эта система гарантирует процесс васкуляризации в лютеиновую фазу и сочетается с быстрым выделением большого количества прогестерона в кровь. Регуляция эндотелиальной пролиферации и проницаемости под влиянием гонадотропинов является неотъемлемой частью этого процесса. На клеточном уровне эндотелиальная проницаемость зависит от межклеточных контактов между эндотелиальными клетками. Белки (окклюдин, нектин, клаудин и кадгерин), поддерживающие плотные контакты, имеют особое значение для проницаемости и, соответственно, для функции желтого тела, особенно во время беременности [47, 48].

Влияние ХГЧ на адгезивные молекулы белков опосредовано СЭФР. На функциональном уровне в ХГЧ-зависимом и СЭФР-опосредованном снижении данных белков происходит уменьшение плотности межклеточных контактов и увеличение эндотелиальной проницаемости. Нарушение данной системы, характеризующей избыточную проницаемость сосудов, может приводить к различной патологии, включая синдром гиперстимуляции яичников [47]. Аналогичные результаты о влиянии кадгерина в физиологической регуляции проницаемости капилляров получены Sidibé А. с соавт. в 2014 г. [49]. Дефект гена кадгерина приводит к накоплению коллагеновых волокон

вокруг капилляров (фиброз), достоверному увеличению межмембранного пространства между эндотелиальными клетками и, соответственно, повышению проницаемости капилляров. Результатом такого влияния становятся спонтанные кисты яичников [49]. Последующие работы показали, что фосфорилирование тирозина в молекуле кадгерина является физиологическим и гормонально регулируемым процессом в женской гонаде. Кроме того, этот процесс дополняет ранние этапы сосудистого ремоделирования, предполагая, что фосфорилирование кадгерина является биомаркером эндотелиальной активации клеток в естественных условиях [49]. Поддержание низкого уровня фосфорилирования кадгерина поддерживает барьерную функцию эндотелия в эстральном цикле. Высокий уровень фосфорилирования, наоборот, усиливает разобщение межклеточных контактов в эндотелии во время эструса и увеличивает риск опухолевого процесса [49].

Вспомогательные репродуктивные технологии постоянно совершенствуются, и результаты научных достижений позволяют врачам достигнуть более высоких результатов в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Одним из таких исследований является обнаружение экспрессии эндотелина-1 в гранулезных клетках яичника человека. Большинство рецепторов к эндотелину-1 локализуются в сосудах яичника, в частности в овуляторных фолликулах, в непосредственной близости от слоя гранулезы. Результаты проведенного исследования указывают на тот факт, что в человеческом яичнике система «эндотелин-1 – рецептор» преимущественно участвует в регуляции овариального кровотока, а не стероидогенеза [15, 46].

Ангиогенез, контролируемый некоторыми ростовыми факторами, происходит как в каждом овариальном цикле, так и является критическим в распространении опухолей яичника [24, 50]. Доказано повышение индекса активности СЭФР в цистаденомах, эндометриоидных и злокачественных образованиях. Следовательно, не исключена важная роль данного фактора роста в патологии женской гонады [37]. В целях выявления мишеней для эффективной противоопухолевой терапии были разработаны несколько факторов и их рецепторов, управляющие ангиогенезом. В группу данных факторов вошли тромбоцитарный фактор роста, ангиопоэтин и фактор роста фибробластов. Выявлена ключевая роль данных факторов в управлении ангиогенезом, которая в сочетании с антиангиогенной терапией позволила снизить прогрессирование рака яичников [1, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы характеризуют яичник как чрезвычайно динамичный орган. Эта особенность организации гонады связана с лабильностью его основных функций – генеративной и эндокринной, что в свою очередь вызывает закономерные перестройки внутриорганного сосудистого русла. Дефинитивный яичник – пример бурного циклического роста и регрессии капиллярных сетей. Эндотелиальные клетки овариальных фолликулов, желтых и атретических тел продуцируют специфические факторы, которые совместно или единолично регулируют процесс ангиогенеза. Эти факторы, в свою очередь, контролируются эндокринной, паракринной и аутокринной регуляцией, также как и метаболические сигналы, внутриклеточное содержание кислорода и старение. Аберрантная продукция этих ангиогенных факторов может быть причиной сосудистой дисфункции и развития овариальных расстройств. Дальнейшее выяснение специфической физиологической роли факторов ангиогенеза преовуляторного фолликула и развивающегося желтого тела может быть полезным в решении вопросов бесплодия у женщин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова О.В., Бичерова И.А., Демяшкин Г.А. Факторы роста и их значение в процессах репродукции // *Фундаментальные исследования*. 2006; 5: 82–83.
- Зенкина В.Г., Каредина В.С. Действие пищевых добавок «Тингол-1» и «Тингол-2» на яичники крыс // *Тихоокеан. мед. журн.* 2003; 4: 35–36.
- Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Овариальный резерв женщин г. Владивостока в позднем репродуктивном периоде // *Фундамент. исслед.* 2014; 4: 76–80.
- Galeati G., Spinaci M., Govoni N. Stimulatory effects of fasting on vascular endothelial growth factor (VEGF) production by growing pig ovarian follicles // *Reproduction*. 2003; 5: 647–652.
- Зенкина В.Г. Морфологические особенности яичников плодов и новорожденных // *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (3): 504–508.
- Каргалова Е.П., Кацук А.Н., Ларюшкина А.В. Гистохимическая характеристика капилляров яичников крыс при введении женских половых гормонов // *Тихоокеан. мед. журн.* 2007; 4: 53–55.
- Каргалова Е.П., Кацук А.Н., Ларюшкина А.В. Функциональная морфология капиллярного русла яичников после введения женских половых гормонов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18: 22.
- Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* 2008; 3: 18–22.
- Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом // *Пробл. репрод.* 2011; 5: 25–32.
- Зенкина В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы // *Фундамент. исслед.* 2011; 6: 227–230.
- Fátima L.A., Evangelista M.C., Silva R.S. et al. FSH up-regulates angiogenic factors in luteal cells of buffaloes // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013; 45 (4): 224–237.
- Bukovsky A. Sex steroid-mediated reprogramming of vascular smooth muscle cells to stem cells and neurons: possible utilization of sex steroid combinations for regenerative treatment without utilization of in vitro developed stem cells // *Cell Cycle*. 2009; 8 (24): 4079–4084.
- Abramovich D., Irusta G., Bas D. et al. Angiopoietins/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome // *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3446–3456.
- Стрижаков А.Н., Пирогова М.Н., Шахламова М.Н. и др. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста и его рецепторов в овариальном ангиогенезе и апоплексии яичника // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2014; 5: 40–47.
- Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease // *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (1): 29–39.
- Delli Carpini J., Karam A.K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer // *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58.
- Herr D., Bekes I., Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome // *Reproduction*. 2015; 149 (2): 71–79.
- Abdel-Ghani M.A., Shimizu T., Suzuki H. Expression pattern of vascular endothelial growth factor in canine folliculogenesis and its effect on the growth and development of follicles after ovarian organ culture // *Reprod. Domest. Anim.* 2014; 49 (5): 734–743.
- Chouhan V.S., Dangi S.S., Gupta M. et al. Stimulatory effect of vascular endothelial growth factor on progesterone production and survivability of cultured bubaline luteal cells // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 251–259.
- Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14 (6): 883–900.

21. Kuwabara Y., Katayama A., Tomiyama R. et al. Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period // *J. Endocrinol.* 2015; 224 (1): 49–59.
22. Rico C., Dodelet-Devillers A., Paquet M. et al. HIF1 activity in granulosa cells is required for FSH-regulated Vegfa expression and follicle survival in mice // *Biol. Reprod.* 2014; 90 (6): 135.
23. Uniyal S., Panda R.P., Chouhan V.S. et al. Expression and localization of insulin-like growth factor system in corpus luteum during different stages of estrous cycle in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) and the effect of insulin-like growth factor I on production of vascular endothelial growth factor and progesterone in luteal cells cultured in vitro // *Theriogenology.* 2015; 83 (1): 58–77.
24. Wang J., Shi M., Xi Y. et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor 1 effectively inhibits angiogenesis *in vivo* // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (5): 3432–3438.
25. Zhu G., Chen X., Mao Y. et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 161: 104–111.
26. Coppola F., Ferrari B., Barusi L. et al. Follicular fluid levels of vascular endothelial growth factor and early corpus luteum function during assisted reproductive technology cycles // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2005; 30: 2–13.
27. Gutman G., Barak V., Maslovitz S. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis // *Fertil. Steril.* 2008; 89 (4): 922–926.
28. Павлович С.В., Бурлев В.А. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников // *Акушерство и гинекология.* 2004; 2: 11–13.
29. Abir R., Ao A., Zhang X.Y. et al. Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women // *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2337–2384.
30. Chuderland D., Ben-Ami I., Bar-Joseph H., Shalgi R. Role of pigment epithelium-derived factor in the reproductive system // *Reproduction.* 2014; 148 (4): 53–61.
31. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 343–350.
32. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis // *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15–35.
33. Wiles J.R., Katchko R.A., Benavides E.A. et al. The effect of leptin on luteal angiogenic factors during the luteal phase of the estrous cycle in goats // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 121–129.
34. Mutlag A.M., Wang X., Yang Z. et al. Study on matrix metalloproteinase 1 and 2 gene expression and NO in dairy cows with ovarian cysts // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 152: 1–7.
35. McFee R.M., Cupp A.S. Vascular contributions to early ovarian development: potential roles of VEGFA isoforms // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 333–342.
36. Sidibé A., Polena H., Pernet-Gallay K. et al. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 307 (3): 455–463.
37. Bellian J., Thuillez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 363–377.
38. Chuderland D., Ben-Ami I., Kaplan-Kraicer R. et al. Hormonal regulation of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in granulosa cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19 (2): 72–81.
39. Luo H., Li B., Li Z. et al. Chaetoglobosin K inhibits tumor angiogenesis through downregulation of vascular epithelial growth factor-binding hypoxia-inducible factor 1a // *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (7): 715–724.
40. Tamanini C., De Ambrogio M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum // *Reprod. Domest. Anim.* 2004; 39 (4): 206–216.
41. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // *J. Ovarian Res.* 2014; 10: 7–82.
42. Stanek M.B., Borman S.M., Molskness T.A. et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (7): 2726–2733.
43. Zhang Z., Pang X., Tang Z. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-2 attenuates hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in luteal cells // *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 3809–3814.
44. Clapp C., Thebault S., Macotela Y. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 83–95.
45. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 21 (1): 50–56.
46. Davis J.S., Rueda B.R., Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 10: 89.
47. Herr D., Fraser H.M., Konrad R. et al. Human chorionic gonadotropin controls luteal vascular permeability via vascular endothelial growth factor by down-regulation of a cascade of adhesion proteins // *Fertil. Steril.* 2013; 99 (6): 1749–1758.
48. Kata Osz, Michelle Ross, Jim Petrik. The thrombospondin-1 receptor CD36 is an important mediator of ovarian angiogenesis and folliculogenesis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 14: 12–21.
49. Shirasuna K., Kobayashi A., Nitta A. et al. Possible action

of vasohibin-1 as an inhibitor in the regulation of vascularization of the bovine corpus luteum // *Reproduction*. 2012; 143 (4): 491–500.

50. Duncan W.C., Nio-Kobayashi J. Targeting angiogenesis in the pathological ovary // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 362–371.

Поступила в редакцию 31.03.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Зенкина Виктория Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой биологии, ботаники и экологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток.

✉ **Зенкина Виктория Геннадьевна**, e-mail: zena-74@mail.ru

УДК 618.11:612.621:611.1.013

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-111-119

For citation: Для цитирования: Zenkina V.G. Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 111–119.

Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads

Zenkina V.G.

Pacific State Medical University

2, Av. Ostruakova, Vladivostok, 690950, Russian Federation

RESUME

The literature review focuses on the role of various growth factors in the developing vasculature of the ovary. Vascularization plays an important role in physiological processes such as development and atresia of a follicle, the formation of the yellow body and the pathological: ovarian hyperstimulation syndrome, the formation of follicular cysts, the development of cystic ovaries, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding. The main angiogenic factor identified vascular endothelial growth factor, participates independently and through the mediating factors in baryogenesis, which plays an important role in endothelial cell differentiation and development of vascular pattern, stimulating endothelial proliferation, migration and survival of extravascular cells of the ovary. Angiogenic activity in the ovary is also under the control of other growth factors: fibroblast growth factor, epidermal growth factor, platelet growth factor, insulin-like growth factor-1 and cytokines such as tumor necrotic factor, interleukins, components of the extracellular matrix (laminin, fibronectin) and their receptors (integrins), matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors and regulators, proteases (plasminogen, activators urokinase and urokinase tissue type), as well as hypoxia, hypoglycemia and stress. Presents different points of view on the problem of vasculogenesis in the female gonad, as well as directions for future fundamental and practical research.

Key words: angiogenesis, angiogenic growth factors, ovary.

REFERENCES

1. Volkova O.V., Bicherova I.A., Demjashkin G.A. Faktory rosta i ih znachenie v processah reprodukcii [Faktory rosta i ih znachenie v processah reprodukcii] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2006; 5: 82–83 (in Russian).
2. Zenkina V.G., Karedina V.S. Dejstvie pishhevyh dobavok «Tingol-1» i «Tingol-2» na jaichniki krysa [The effect of food additives “Thingol-1” and “Thingol-2” on the ovaries of rats] // *Tihoookeanskiy medicinskiy zhurnal – Pacific medical journal*. 2003; 4: 35–36 (in Russian).
3. Zenkina V.G., Solodkova O.A. Ovarial'nyj rezerv zhenshhin g. Vladivostoka v pozdnem reproductivnom periode [Ovarian reserve of women of Vladivostok in the late reproductive period] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2014; 4: 76–80 (in Russian).

4. Galeati G., Spinaci M., Govoni N. Stimulatory effects of fasting on vascular endothelial growth factor (VEGF) production by growing pig ovarian follicles // *Reproduction*. 2003; 5: 647–652.
5. Zenkina V.G. Morfologicheskie osobennosti jaichnikov plodov i novorozhdenykh [Morphological features of the ovaries of fetuses and newborns] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2014; 7 (3): 504–508 (in Russian).
6. Kargalova E.P., Kacuk L.N., Larjushkina A.V. Gistohimicheskaja karakteristika kapilljarov jaichnikov krysa pri vvedenii zhenskikh polovykh gormonov [Histochemical characteristics of the capillaries of ovaries in rats when administered female sex hormones] // *Tibookeanskij medicinskij zbornik – Pacific medical journal*. 2007; 4: 53–55 (in Russian).
7. Kargalova E.P., Kacuk L.N., Larjushkina A.V. Funkcional'naja morfologija kapilljarnogo rusla jaichnikov posle vvedeniya zhenskikh polovykh gormonov [Functional morphology of capillary bed of the ovaries after administration of female sex hormones] // *Angiologija i sosudistaja kirurgija – Angiology and vascular surgery*. 2012; 18: 22 (in Russian).
8. Burlev V.A., Zajdieva Z.S., Il'jasova N.A. Reguljacija angiogeneza gestacionnogo perioda (obzor literatury) [Angiogenesis gestational period (literature review)] // *Problemy reprodukcii – Probl. Reprod.* 2008; 3: 18–22 (in Russian).
9. Burlev V.A. Vospalitel'nyj stress: sistemnyj angiogenez, belki ostroj fazy i produkty destrukcii tkanej u bol'nykh hronicheskim recidivirujushhim sal'pingooforitom [Inflammatory stress: systemic angiogenesis, acute phase proteins and the products of destruction of tissue in patients with chronic recurrent salpingo-oophoritis] // *Problemy reprodukcii – Probl. Reprod.* 2011; 5: 25–32 (in Russian).
10. Zenkina V.G. Znachenie apoptoza v jaichnikah pri razvitanii nekotorykh zabolevanij reproduktivnoj sistemy [The importance of apoptosis in ovaries during the development of some diseases of the reproductive system] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2011; 6: 227–230 (in Russian).
11. Fátima L.A., Evangelista M.C., Silva R.S. et al. FSH up-regulates angiogenic factors in luteal cells of buffaloes // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013; 45 (4): 224–237.
12. Bukovsky A. Sex steroid-mediated reprogramming of vascular smooth muscle cells to stem cells and neurons: possible utilization of sex steroid combinations for regenerative treatment without utilization of in vitro developed stem cells // *Cell Cycle*. 2009; 8 (24): 4079–4084.
13. Abramovich D., Irusta G., Bas D. et al. Angiopoietins/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome // *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3446–3456.
14. Strizhakov A.N., Pirogova M.N., Shahlamova M.N. i dr. Rol' sosudisto-jendotelial'nogo faktora rosta i ego receptorov v ovarial'nom angiogeneze i apopleksii jaichnika [Role of vascular endothelial growth factor and its receptors in ovarian angiogenesis and apoplexy of the ovary] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Vopr. gynecol., obstetrics and perinatology*. 2014; 5: 40–47 (in Russian).
15. Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease // *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (1): 29–39.
16. Delli Carpini J., Karam A.K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer // *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58.
17. Herr D., Bekes I., Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome // *Reproduction*. 2015; 149 (2): 71–79.
18. Abdel-Ghani M.A., Shimizu T., Suzuki H. Expression pattern of vascular endothelial growth factor in canine folliculogenesis and its effect on the growth and development of follicles after ovarian organ culture // *Reprod. Domest. Anim.* 2014; 49 (5): 734–743.
19. Chouhan V.S., Dangi S.S., Gupta M. et al. Stimulatory effect of vascular endothelial growth factor on progesterone production and survivability of cultured bubaline luteal cells // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 251–259.
20. Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14 (6): 883–900.
21. Kuwabara Y., Katayama A., Tomiyama R. et al. Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period // *J. Endocrinol.* 2015; 224 (1): 49–59.
22. Rico C., Dodelet-Devillers A., Paquet M. et al. HIF1 activity in granulosa cells is required for FSH-regulated Vegfa expression and follicle survival in mice // *Biol. Reprod.* 2014; 90 (6): 135.
23. Uniyal S., Panda R.P., Chouhan V.S. et al. Expression and localization of insulin-like growth factor system in corpus luteum during different stages of estrous cycle in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) and the effect of insulin-like growth factor I on production of vascular endothelial growth factor and progesterone in luteal cells cultured in vitro // *Theriogenology*. 2015; 83 (1): 58–77.
24. Wang J., Shi M., Xi Y. et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor 1 effectively inhibits angiogenesis in vivo // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (5): 3432–3438.
25. Zhu G., Chen X., Mao Y. et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 161: 104–111.
26. Coppola F., Ferrari B., Barusi L. et al. Follicular fluid levels of vascular endothelial growth factor and early

- corpus luteum function during assisted reproductive technology cycles // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2005; 30: 2–13.
27. Gutman G., Barak V., Maslovitz S. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis // *Fertil. Steril.* 2008; 89 (4): 922–926.
 28. Pavlovich S.V., Burlev V.A. Sosudisto-jendotelial'nyj faktor rosta v patogeneze sindroma giperstimuljacii jaichnikov [Vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome] // *Akusherstvo i ginekologija – Obstetrics and gynecology.* 2004; 2: 11–13 (in Russian).
 29. Abir R., Ao A., Zhang X.Y. et al. Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women // *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2337–2384.
 30. Chuderland D., Ben-Ami I., Bar-Joseph H., Shalgi R. Role of pigment epithelium-derived factor in the reproductive system // *Reproduction.* 2014; 148 (4): 53–61.
 31. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 343–350.
 32. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis // *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15–35.
 33. Wiles J.R., Katchko R.A., Benavides E.A. et al. The effect of leptin on luteal angiogenic factors during the luteal phase of the estrous cycle in goats // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 121–129.
 34. Mutlag A.M., Wang X., Yang Z. et al. Study on matrix metalloproteinase 1 and 2 gene expression and NO in dairy cows with ovarian cysts // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 152: 1–7.
 35. McFee R.M., Cupp A.S. Vascular contributions to early ovarian development: potential roles of VEGFA isoforms // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 333–342.
 36. Sidibí A., Polena H., Pernet-Gallay K. et al. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 307 (3): 455–463.
 37. Bellian J., Thuillez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 363–377.
 38. Chuderland D., Ben-Ami I., Kaplan-Kraicer R. et al. Hormonal regulation of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in granulosa cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19 (2): 72–81.
 39. Luo H., Li B., Li Z. et al. Chaetoglobosin K inhibits tumor angiogenesis through downregulation of vascular epithelial growth factor-binding hypoxia-inducible factor 1 α // *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (7): 715–724.
 40. Tamanini C., De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum // *Reprod. Domest. Anim.* 2004; 39 (4): 206–216.
 41. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // *J. Ovarian Res.* 2014; 10: 7–82.
 42. Stanek M.B., Borman S.M., Molskness T.A. et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (7): 2726–2733.
 43. Zhang Z., Pang X., Tang Z. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-2 attenuates hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in luteal cells // *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 3809–3814.
 44. Clapp C., Thebault S., Macotela Y. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 83–95.
 45. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 21 (1): 50–56.
 46. Davis J.S., Rueda B.R., Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 10: 89.
 47. Herr D., Fraser H.M., Konrad R. et al. Human chorionic gonadotropin controls luteal vascular permeability via vascular endothelial growth factor by down-regulation of a cascade of adhesion proteins // *Fertil. Steril.* 2013; 99 (6): 1749–1758.
 48. Kata Osz, Michelle Ross, Jim Petrik. The thrombospondin-1 receptor CD36 is an important mediator of ovarian angiogenesis and folliculogenesis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 14: 12–21.
 49. Shirasuna K., Kobayashi A., Nitta A. et al. Possible action of vasohibin-1 as an inhibitor in the regulation of vascularization of the bovine corpus luteum // *Reproduction.* 2012; 143 (4): 491–500.
 50. Duncan W.C., Nio-Kobayashi J. Targeting angiogenesis in the pathological ovary // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 362–371.

Received March 31.2016

Accepted July 25.2016

Zenkina Victoria G., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Botany and Ecology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

✉ Zenkina Victoria G., e-mail: zena-74@mail.ru

УДК 616.124.2-005.8-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-120–139

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139.

Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев?

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Соловцов М.А.³, Калюжина Е.В.¹,
Беспалова И.Д.¹, Терентьева Н.Н.⁴

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии)
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Томская областная клиническая больница
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

⁴ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Авторы обзора анализируют работы, опубликованные по проблеме ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), которое в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца, может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции ЛЖ после его повреждения. Ремоделирование ЛЖ часто рассматривают как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания (кластера заболеваний) процесс. Такой подход, противоречащий теории мультимодальной реакции миокарда (миоцитов и интерстиция) на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях, во многом зависящий от характера и времени действия иницирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики. Анализируются сценарии молекулярных и клеточных событий, а также рассмотрены вопросы диагностики ремоделирования ЛЖ. Обсуждается классификация ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: левый желудочек, ремоделирование, патогенез, диагностика, классификация.

ВВЕДЕНИЕ

В первой половине XX в., когда возможности коррекции декомпенсации сердечной деятельности были более чем скромными, при классификации (вспомним отечественную классификацию недостаточности кровообращения Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, утвержденную в 1935 г. на XII Всесоюзном съезде терапевтов или си-

стематизацию Нью-Йоркской ассоциации сердца, впервые представленную в 1928 г.) хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценке эффективности ее вторичной профилактики основывались главным образом на параметрах гемодинамики и функционального статуса пациента [1–4]. С появлением эффективных методов патогенетической фармакотерапии ХСН, направленных на объемную, гемодинамическую, миокардиальную и нейрогормональную разгрузку сердца, обеспечивающих существенное изменение фено-

✉ Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

типа сердечной недостаточности, когда даже у пациентов с конечной стадией заболевания при назначении комбинированной терапии все чаще стало удаваться поддерживать эуволемическое состояние, возникла необходимость пересмотра подходов к определению стадии патологического процесса и точного прогноза. При этом внимание исследователей было смещено с функциональных и гемодинамических сдвигов на структурные изменения сердца, обозначаемые как ремоделирование [3].

В настоящее время в соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично объясняется цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [5–9]. Так называемое физиологическое ремоделирование ЛЖ, например, развивающееся у атлетов, не будет рассматриваться в настоящем обзоре.

С концепцией активной компенсаторной тоногенной дилатации ЛЖ, при которой создаются условия для реализации механизма «длина – сила», описанного в работах О. Frank (1895) и E. Starling (1918), и, наоборот, пассивной дезадаптивной миогенной дилатации ЛЖ, когда речь идет фактически о его сферификации, знакомы несколько поколений врачей и исследователей [1, 10]. Более общее понятие «ремоделирование ЛЖ» было предложено позже, первоначально для обозначения структурных и геометрических изменений пораженных и интактных сегментов миокарда после острого инфаркта [11–13], а затем и таковых при заболеваниях сердца неишемической природы (стойкой или обратимой трансформации ЛЖ при гемодинамической перегрузке, воспалении, болезнях накопления, стрессе).

В узком смысле слова «ремоделирование» трактуется как процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал либо она целиком изменяется [14], что дает повод для иронической аллегории «сердечное ремоделирование подобно тюнингу автомобиля» [15]. В широком понимании ремоделирование сердца означает процесс комплексного изменения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда [14]. Так, в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца,

ремоделирование сердца может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [16].

Парадигма ремоделирования ЛЖ, получившая развитие в работах многих ученых [16–19], органично вписывающаяся в различные модели (кардиоциркуляторная, нейрогормональная, миокардиальная, биомеханическая и др.) патогенеза ХСН [20–23] и дающая ключ к пониманию клинических проявлений, прогноза и снижения качества жизни у пациентов с систолической и (или) диастолической дисфункцией ЛЖ, в том числе ассоциированной с коморбидной патологией [19, 24–30], быстро стала доминирующей. При этом ремоделирование ЛЖ стали часто рассматривать как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания (кластера заболеваний) процесс, полностью ассоциируя его с понятием ХСН, с одной стороны, и распространять его даже на результаты медикаментозного лечения сердечной недостаточности и хирургической реконструкции ЛЖ (хирургическое ремоделирование) – с другой [31–34]. Такой подход, противоречащий теории мультимодальной реакции миокарда (миоцитов и интерстиция) на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях, во многом зависящей от характера и времени действия инициирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ (описаны и варианты электрического или электрофизиологического ремоделирования миокарда [35, 36]) и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики [15, 20, 37–39]. В связи с этим стоит привести заголовки работ известных кардиологов, очень колоритно обозначивших проблемную ситуацию: «Ремоделирование левого желудочка. Должны ли мы расширить или сузить концепцию?» [39], «Продолжающиеся споры вокруг ремоделирования сердца: это черное и белое или точнее пятьдесят оттенков серого?» [15], «Разнообразие молекулярных сигнальных каскадов гипертрофии сердца: могут ли быть очищены мутные воды?» [40].

Ремоделирование сердца со всеми допущениями о типовом патологическом процессе не должно рассматриваться в рамках общего стереотипного сценария, так как структурно-геометрические изменения желудочков, возникающие после инфаркта миокарда, отличаются от таковых при перегрузке давлением или объемом, а также первичных поражениях миокарда (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Неоднородность ремоделирования миокарда при различных заболеваниях сердца [41]							
Заболевание	Воспаление	Фиброз		Дезинтеграция коллагенового каркаса	Утрата кардиомиоцитов		
		реактивный	репаративный		апоптоз	некроз	аутофагия
Артериальная гипертензия	+	++	–	+	++	–	–
Ишемическая болезнь сердца	+/++	+	+++	++	+	+++	+
Дилатационная кардиомиопатия, перегрузка объемом	+/++	+	++	+++	++	+	+
Миокардит	+++	+++	(+)	–	++		+
Диабетическая кардиомиопатия	++	+++	+	–	++	+	+
Стеноз аортального клапана	+	+++	–	+	+++	–	–

П р и м е ч а н и е. Полуколичественная оценка выраженности поражения: «+» – низкая; «++» – умеренная; «+++» – высокая. Скобки указывают на то, что информация о наличии репаративного фиброза при миокардите противоречива.

ИЕРАРХИЯ ОСНОВНЫХ ОБЩИХ КОМПОНЕНТОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ

Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в ее основе сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [15, 42]. При этом пусковое событие может иметь однократный характер как в случае инфаркта миокар-

да или воздействовать длительно, например, при хронической перегрузке объемом и (или) давлением, а также при повторяющихся эпизодах миокардиальной ишемии.

Ю.Н. Беленков и В.Ю. Мареев [5] в своем пленарном докладе, опубликованном на страницах рецензируемого журнала общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность», череду событий, ведущих к ремоделированию сердца, в упрощенном виде представили следующим образом (рис. 1).



Рис. 1. Схема передачи сигнала, ведущего к развитию ремоделирования сердца [6]

Гемодинамические (изменение пред- и постнагрузки), нейрогормональные (выработка норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-I, вазопрессина, галектина-3) и другие во многом зависящие от природы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемия, воспаление, метаболические и токсические триггеры, тот

или иной генный дефект и др.) стимулы ремоделирования ЛЖ хорошо описаны в современных руководствах по кардиологии [3, 20, 21, 42].

Что касается малых сигнальных молекул (вторичные мессенджеры), вовлеченных в процесс ремоделирования ЛЖ, то их регуляторные эффекты, связанные с изменением экспрессии ряда

генов, нередко рассматриваются с позиции двух антагонистических точек зрения («черное или белое»): либо как исключительно патологические, либо – адаптивные. Однако эти эффекты не стоит рассматривать только со знаком «минус» или «плюс», а сами сигнальные молекулы не могут быть просто охарактеризованы с позиции «хороший – плохой парень» [15, 43]. Забегая вперед, следует отметить, что вызванное активацией вторичных внутриклеточных мессенджеров ремоделирование ЛЖ обычно носит двухфазный характер. Будучи изначально компенсаторным (объясняет подчас бессимптомное течение сердечной недостаточности в ее начальном периоде у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ), процесс прогрессирующей гипертрофии и дилатации ЛЖ и сердца в целом имеет ряд негативных последствий (нарушение внутрисердечной гемодинамики, увеличение потребности миокарда в кислороде, изменение субэндокардиального кровотока, расстройства метаболизма миокарда, увеличение риска развития опасных для жизни нарушений ритма сердца и др.), ведущих к «скрыту» компенсации [14, 15].

Среди всех киназ и фосфатаз, связанных с регуляцией метаболизма, пролиферации, роста и выживания клеток, в механизмах ремоделирования ЛЖ наиболее хорошо изучена роль следующих мессенджеров: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы В альфа (продукт гена *AKT1*), mTOR (mammalian target of rapamycin) комплекса 1, митоген-активируемых киназ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и АМФ-активируемой протеинкиназы [15, 44, 45]. В развитии ремоделирования ЛЖ принимают участие и другие сигнальные молекулы, не до конца изученные векторы адаптивных и маладаптивных эффектов которых во многом контекстно-зависимы (например, адаптивные при беременности и, наоборот, дезадаптивные при перегрузке давлением) и детерминируются экспозицией стимулов ремоделирования ЛЖ (краткосрочное или хроническое воздействие): кальциневрин, протеинкиназа А, кальций/кальмодулин зависимая киназа II и др. [15, 46–49].

К основным сигнал-зависимым транскрипционным факторам (регулируют скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками последней) контроля сердечной пластичности относят следующие [15, 50–57].

1. AP-1 (activation protein-1) – активирующий протеин-1. Состоит из гомодимеров или гетеродимерных комплексов белков семейств Fos (c-Fos,

FosB, Fra1, Fra2), Jun (c-Jun, JunB, JunD), а также субсемейств активирующего транскрипционного фактора (ATFa, ATF-2 и ATF-3) и белков димеризации Jun (JDP-1 и JDP-2). Является одной из главных мишеней для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку, равно как и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз и др.), участвующих в процессах воспаления и иммунного ответа.

2. NF-κB (nuclear factor κB) – ядерный фактор «каппа-би». Семейство включает пять белков: NF-κB1, RelA, NF-κB2, RelB и c-Rel, причем последние три содержатся только в лимфоцитах и клетках лимфатической ткани. Относят к латентным цитоплазматическим транскрипционным факторам (в комплексе с ингибиторным белком IκB, локализован в цитоплазме). Он после активации транспортируется в ядро, обеспечивая контроль (гетеродимеры являются активаторами, повышая константу связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями индуцибельного гена, а гомодимеры – репрессорами) экспрессии генов иммунного ответа и системы воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, таких как *ICAM-1*, *VCAM-1* и *E-селектин*, белков острой фазы воспаления, главного комплекса гистосовместимости, индуцибельных ферментов *iNOS* и *COX-2*, матричных металлопротеиназ, а также белков комплемента *B*, *C3* и *C4*), апоптоза (повышение экспрессии антиапоптотических протеинов семейства Bcl-2, белков теплового шока и др. обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток) и клеточного цикла (*p53*, циклина D1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.).

3. MEF2 (myocyte enhancer factor-2) – мышечно-специфический фактор транскрипции класса MADS box. Белок MEF2 существует в четырех видах: А, В, С и D, связан с контролем пролиферации миоцитов сердца и дифференцировки резидентных стволовых клеток сердца в кардиомиоциты.

4. SRF (serum response factor) – чувствительный к сыворотке активатор промотора гена *c-fos*. Также, как и MEF2, классифицируется как фактор транскрипции класса MADS box, представляющего собой одну из ключевых ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации.

5. GATA4 – фактор транскрипции, регулирующий гены, кодирующие белки, критичные для

дифференциации (в том числе стволовых клеток в кардиомиоциты в присутствии белка Baf60c) и функционирования кардиомиоцитов, в частности тропонин С, тяжелую альфа-цепь миозина и мозговой натрийуретический пептид.

6. NFAT (nuclear factor of activated T-cells) – ядерный фактор активированных Т-клеток. Игрет важную роль в реализации иммунных реакций организма, а также росте и пролиферации кардиомиоцитов. Первоначально описан как один из основных факторов, иницирующих транскрипцию гена интерлейкина-2, и, как следствие, пролиферацию Т-лимфоцитов.

7. CREB (cAMP response element-binding protein) – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор. Относится к резидентным ядерным факторам и регулирует работу генов соматостатина, *c-fos*, *zif 268*, пептидных антиоксидантов (*Trx1*, *SOD1*), антиапоптотических факторов семейства Bcl-2. Следует отметить, что CREB и AP-1 гомологичны в структурном отношении. CREB способен взаимодействовать с каноническими сайтами AP-1, однако не может активировать транскрипцию с этих сайтов (одновременное присутствие в ядре этих факторов подавляет AP-1-индуцированную транскрипцию).

8. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Результатом активации становится остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

9. DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) – репрессор транскрипции, подавляющий транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя.

Корпоративное взаимодействие большого числа факторов транскрипции, перечисление которых можно было бы продолжить, приводит к различным вариантам ремоделирования миокарда (конечный результат зависит также от регуляции экспрессии генов микроРНК и посттрансляционной модификации белков). К ключевым прогипертрофическим транскрипционным факторам причисляют MEF2, GATA4, SRF, NFAT, Csx/Nkx-2.5, HAND 1 и 2 (относятся к факторам транскрипции basic helix-loop-helix (bHLH), TEAD (семейство TEA – transcriptional enhancer factor). К антигипертрофическим – FoxO (forkhead box protein O), MITF (microphthalmia-associated transcription factor), YY1 (CF-1, NF-1E), CHF1 (синонимы: Hey2, Hesr-2, Hrt2, HERP1, gridlock) и p53 [58–60].

Реэкспрессия фетальной генной программы, которая включает индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов (обычно определяется только во внутриутробном периоде, когда превалирует глобальная клеточная пролиферация), наложенная на последствия завершеного или персистирующего первичного патологического процесса, приводит к широкой палитре сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка (табл. 2) [17, 42, 61].

Т а б л и ц а 2

Общее представление о ремоделировании ЛЖ [17, 42]	
Показатель	Краткая характеристика
<i>Изменения биологии кардиомиота</i>	
Нарушение сопряжения возбуждение – сокращение	Снижение доставки Ca^{2+} к сократительному аппарату (вызывает замедленную активацию) и замедление падения его концентрации во время реполяризации (вызывает ослабление релаксации)
Экспрессия фетального гена тяжелой цепи головки миозина	Снижение экспрессии гена тяжелых цепей α -миозина параллельно с повышением экспрессии тяжелых цепей β -миозина с низкой АТФазной активностью (следствием уменьшения гидролиза АТФ является депрессия сократимости миофибрилл) сопряжено с гипертрофией кардиомиоцитов и дезорганизацией сердечных мышечных волокон
β -адренергическая десенситизация	Так называемый феномен обратной регуляции (down-regulation), приводящий к избирательному снижению плотности β_1 -адренорецепторов сердца (в норме на долю приходится более 70% от всех адренергических рецепторов), а также десенситизации последних (подвергнутые длительному воздействию лиганда рецепторы значительно уменьшают свою чувствительность), играет важную роль в нарушении сократительной способности миокарда
Гипертрофия	Добавление параллельных или последовательных саркомеров, ассоциированное с расширением или удлинением кардиомиоцитов, приводит соответственно к концентрической или эксцентрической гипертрофии
Миоцитоллиз	Критическое состояние сократительного аппарата кардиомиоцитов, характеризующееся утратой сократительных элементов

О к о н ч а н и е т а б л. 2

Показатель	Краткая характеристика
Аномалии белков цитоскелета	Количественные и (или) качественные сдвиги белков цитоскелета кардиомиоцитов (α -актинин, десмин, титин, α - и β -тубулин, винкулин, талин, дистрофин, спектрин, интегрин, анкирин, адзуцин и др.), являющихся опорой для толстых и тонких филаментов, приводят к сократительной дисфункции на уровне как кардиомиоцита, так и всего миокарда
<i>Изменения миокарда</i>	
Утрата кардиомиоцитов: некроз апоптоз аутофагоцитоз	Некроз – это «случайная» форма смерти, которая возникает из-за чрезмерного повреждения кардиомиоцита, заканчивающаяся нарушением целостности клеточной мембраны Апоптоз – строго регулируемые серии энергетически зависимых молекулярных и биохимических событий, управляемых генетической программой, в результате которых клетка распадается на отдельные апоптотические тельца (с поддержанием целостности плазматической мембраны), которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа Аутофагоцитоз – процесс секвестрирования органелл и старых белков в вакуоли с двойной мембраной внутри клетки (аутофагосомы), которые затем переносят включенное в них содержимое к лизосомам для дальнейшего разрушения вплоть до аутофагальной гибели самой клетки
Изменения внеклеточного матрикса: деградация матрикса фиброз миокарда	Изменения синтеза и деградации нитей коллагена, порядка перекрестных связей (вместо тонких нитей коллагена I типа, помогающих кардиомиоцитам объединять свои усилия в общий вектор сократимости, образуются толстые скрученные нити коллагена III типа, которые мешают клеткам миокарда эффективно объединять свои усилия), а также утрата коллагеновых связей между отдельными кардиомиоцитами. Разрушение внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами ведет к расширению левого желудочка и истончению его стенки в результате интрамуральной перегруппировки («проскальзывания») пучков кардиомиоцитов и (или) отдельных клеток внутри стенки ЛЖ, а также к его дисфункции в результате его асинхронных сокращений Помимо заместительного фиброза, развивающегося в ответ на некроз кардиомиоцитов, повышенная секреторная активность миофибробластов (коллагены типов I, III, IV и VI, фибринонектин, ламинин и виметин) приводит к периваскулярному и интерстициальному фиброзу, лежащему в основе люситропной дисфункции ЛЖ
<i>Изменения геометрии полости ЛЖ</i>	
Дилатация ЛЖ Увеличение сферичности ЛЖ Истончение стенки ЛЖ Нарушение функции митрального клапана	Описанные выше изменения в биологии кардиомиоцита и миокарда лежат в основе прогрессирующей дилатации (нередко с развитием относительной недостаточности митрального клапана), сферификации и дисфункции (инотропной и люситропной) ЛЖ

В то время как клетки камбиального типа способны делиться в ответ на молекулярные сигналы, терминально дифференцированные кардиомиоциты, остановленные в G0-фазе клеточного цикла, способны ответить только гипертрофией (резидентные стволовые клетки сердца способны дифференцироваться в кардиомиоциты) [19, 62–65].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ

Для определения формы ремоделирования ЛЖ в первую очередь необходимо подтвердить или исключить его гипертрофию с помощью метода визуализации сердца (наиболее часто – эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии). Существуют критерии гипертрофии ЛЖ, основанные как на толщине стенок (увеличением считается толщина стенок $> 1,0$ см для женщин и $1,1$ см – для мужчин), так и на оценке массы

миокарда [66]. Следует отметить, что масса миокарда ЛЖ, а не толщина задней стенки ЛЖ или межжелудочковой перегородки является самым точным показателем гипертрофии [6]!

Несмотря на неопровержимые доказательства того, что использование линейных измерений толщины стенок ЛЖ может вести к неправильным выводам о массе миокарда ЛЖ [6, 67], нередко отношение «фундаментальных клиницистов» к таким измерениям до настоящего времени не пересмотрено. По толщине стенок ЛЖ (в лучшем случае анализируется не только толщина межжелудочковой перегородки и во внимание принимается толщина задней стенки ЛЖ) судят о наличии или отсутствии его гипертрофии [20]. Между тем хорошо известно, что если диастолическое наполнение ЛЖ существенно снижено, то толщина миокарда ЛЖ в диастолу может увеличиться при его нормальной массе. Наоборот, при дилатации ЛЖ его стенки могут быть

тонкими даже при существенно увеличенной массе миокарда ЛЖ. «Золотым стандартом» определения является магнитно-резонансная томография, достаточно точные данные можно получить при 2- и 3-мерной эхокардиографии [6, 67]. Ю.Н. Беленков и В.Ю. Мареев для объяснения этого, казалось бы, очевидного положения приводят очень наглядную аналогию из домашнего хозяйства: «Один и тот же (по весу) кусок теста можно раскатать в толстую, небольшую по площади оладью и в тонкий, большой блин, но масса их останется одинаковой, несмотря на различную форму» [6].

Важно определить также индекс массы миокарда ЛЖ. Вопрос о наилучшем способе стандартизации оценки массы миокарда ЛЖ(г) до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что в клинических исследованиях для этой цели наиболее часто используется площадь поверхности тела, данный подход приводит к недооценке распространенности гипертрофии ЛЖ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Частота выявления гипертрофии ЛЖ как при ожирении, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях увеличивается при индексации массы миокарда ЛЖ к росту. Отношение массы миокарда ЛЖ(г) к росту (м) в степени 2,0–3,0 является наиболее часто используемым методом индексации у детей и подростков [66]. Как правило, используется возведение в степень 2,7.

Гипертрофию ЛЖ констатируют при значениях индекса массы миокарда ЛЖ, превышающих верхнюю границы нормы (зависит от алгоритма определения). Эксперты Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации для показателей, основанных на линейных измерениях, у мужчин и женщин установили на уровне 115 и 95 г/м² соответственно (при В-модальной эхокардиографии – 102 и 88 г/м²) [68].

Гипертрофия ЛЖ у мужчин классифицируется как незначительная при колебании индекса массы миокарда ЛЖ, вычисленного в ходе возведения в третью степень М-модальных измерений, в пределах 116–131 г/м², умеренная – в диапазоне 132–148 г/м² и выраженная – ≥ 149 г/м². На основании результатов двухмерной эхокардиографии вывод о незначительной, умеренной или выраженной гипертрофии делается при следующих значениях показателя: 103–116 г/м², 117–130 и ≥ 131 г/м² соответственно). Гипертрофия ЛЖ у женщин при М-модальном исследовании классифицируется как незначительная при колебании индекса массы миокарда ЛЖ в пределах 96–

108 г/м², умеренная – в диапазоне 109–121 г/м² и выраженная – ≥ 122 г/м². По результатам В-модальной эхокардиографии вывод о незначительной, умеренной или выраженной гипертрофии делается при следующих значениях показателя: 89–100 г/м², 101–112 и ≥ 113 г/м² соответственно.

Тип гипертрофии ЛЖ определяют исходя из значения относительной толщины стенок. Если отношение удвоенного значения толщины задней стенки ЛЖ к конечному диастолическому размеру ЛЖ $> 0,42$, то гипертрофию ЛЖ расценивают как концентрическую, а при значении $\leq 0,42$ – как эксцентрическую. Среди пациентов с нормальной величиной индекса массы миокарда ЛЖ выделяют таковых с концентрическим ремоделированием ЛЖ, когда относительная толщина стенок $> 0,42$ (рис. 2).



Рис. 2. Варианты ремоделирования ЛЖ

В группе больных с эксцентрическим типом гипертрофии ЛЖ в соответствии с рекомендациями О. Savage с соавт. [69] дополнительно выделяют подгруппы лиц с дилатацией ЛЖ (индекс конечного диастолического размера ЛЖ $> 3,1$ см/м²) и без дилатации ЛЖ. Некоторые авторы [70] предлагают выделять и другие формы ремоделирования ЛЖ:

- эксцентрическое ремоделирование ЛЖ (при дилатации ЛЖ с истончением его стенок и без повышения массы);

- эуцентрическую гипертрофию (при гипертрофии ЛЖ, отсутствии изменения размера его полости и значении так называемого коэффициента концентричности гипертрофии миокарда ЛЖ $(0,6 \pm 0,040)$ ед.).

Организаторы Dallas Heart Study настаивают на 4-уровневой классификации гипертрофии ЛЖ, учитывающей помимо относительной толщины стенок объем полости ЛЖ. Выделяют «толстую» гипертрофию, дилатационную гипертрофию, комбинированную гипертрофию, а также неопределенную гипертрофию. [71]. Однако

практическая целесообразность дополнительной классификации далеко не очевидна.

При переходе от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному ЛЖ утрачивает эллипсоидную форму, и его геометрия лучше аппроксимируется с помощью тонкостенного шара, что ассоциируется с нарастанием индекса сферичности (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ). При бессимптомной дисфункции ЛЖ (соответствует I стадии ХСН) значения относительной толщины стенок ЛЖ и индекса сферичности ЛЖ в систолу как правило не отличаются от нормы ($\geq 0,45$ и $< 0,7$ соответственно). При адаптивном ремоделировании ЛЖ (соответствует II А стадии ХСН) индекс сферичности ЛЖ в систолу становится выше 0,7, а относительная толщина стенок колеблется в диапазоне 0,30–0,45. На этапе дезадаптивного ремоделирования (соответствует II Б стадии) значение индекса сферичности ЛЖ в систолу уже превышает 0,80, а относительная толщина стенок ЛЖ обычно оказывается меньше 0,30 [72].

ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Утрата части жизнеспособных кардиомиоцитов вследствие инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается комплексом компенсаторных структурных изменений, включающих как пораженные, так и неповрежденные участки миокарда, которые в условиях дефицита энергетических и структурно-пластических ресурсов представляют различную целесообразность [14].

Накопленные знания о механизмах ремоделирования желудочка в инфарктной и неинфарктной зонах позволяют сформулировать пять основных положений [73–77]:

1. Ремоделирование – это прогрессирующий, зависящий от времени процесс, который охватывает фазу инфарктирования, постинфарктного рубцевания и продолжается в дальнейшем.

2. Ремоделирование начинается очень рано с экспансии инфаркта, включающей растяжение, истончение и выпячивание инфарктной зоны в диастолу. Эта ранняя региональная дилатация является шагом к дальнейшему ремоделированию непораженных сегментов, глобальной дилатации и изменению формы («сферификация») и структуры желудочков, прогрессирующему от сокращения к сокращению.

3. Модифицирование геометрии и топографии пораженных и непораженных областей ЛЖ ассоциировано с изменениями объема, композиции и структуры коллагенового матрикса

сердца. Увеличение объема ЛЖ запускает механизмы гипертрофии кардиомиоцитов (как следствие дилатации желудочка, возрастания миокардиального стресса и повышения экспрессии соответствующих генов, включая гены медиаторов воспаления), гиперплазии фибробластов и депозиции интерстициального коллагена в неинфарктной зоне.

4. Существует возможность ограничить патологическое ремоделирование ЛЖ и, таким образом, улучшить прогноз. При этом патофизиологическая стадия процесса определяется временем начала и продолжительностью терапии. Ранняя и продолжительная терапия, по-видимому, обеспечивает больший успех.

5. Специфическая терапия, направленная лишь на один механизм мультимодальной реакции миокарда, может не оправдать ожиданий, так как в конечном итоге успех лечения обеспечивается сбалансированным влиянием на различные звенья патогенеза.

Экспансия ИМ наиболее характерна для трансмурального некроза, который захватывает область верхушки ЛЖ (например, при окклюзии передней нисходящей коронарной артерии). При этом дилатация ЛЖ в остром периоде ИМ возникает, если поражено более 20% сердечной мышцы [14].

Центральным механизмом запуска процесса ремоделирования миокарда признается механическое растяжение. Однако определен также ряд факторов, включая влияние ишемии, гормонов, вазоактивных пептидов, медиаторов воспаления и свободнорадикальных процессов, способных в значительной степени модифицировать эффекты механического фактора [6, 20, 78–80].

Высокий миокардиальный стресс в непораженных сегментах миокарда служит стимулом к развитию гипертрофии миокарда, которая демонстрирует черты комбинированной перегрузки давлением и объемом [14, 78]. Позднее постинфарктное ремоделирование ЛЖ характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно оставшегося непораженным миокарда [14] и формированием в большинстве случаев (74%) эксцентрической гипертрофии [20]. Происходит трансформация геометрии сердца из эллипса в тонкостенный, плохо сокращающийся шар. При этом полость ЛЖ значительно расширена, а толщина стенок кажется меньшей. Тем не менее масса миокарда ЛЖ (и ее индекс) существенно выше нормы [6].

Большое значение в формировании наиболее неблагоприятного эксцентрического варианта ремоделирования сердца после ИМ имеет

объемная перегрузка, обусловленная относительной (связанной с дилатацией ЛЖ) недостаточностью митрального клапана (затем нередко и других клапанов) [6, 81, 82]. Растяжение фиброзного кольца и изменение взаимного расположения папиллярных мышц при дилатации и сферификации ЛЖ приводит к нарушению смыкания створок митрального клапана и формированию функциональной (относительной) митральной регургитации [6].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКЕ

Компенсаторные изменения, происходящие в сердце, когда оно испытывает перегрузку либо давлением, либо объемом, имеют особое значение для поддержания насосной функции [83]. Соответственно виду гемодинамической перегрузки выделяют два основных типа гипертрофии (рис. 3) [6, 84].



Рис. 3. Развитие гипертрофии миокарда при перегрузке давлением и объемом [84]

Для перегрузки давлением характерно ремоделирование сердца, обеспечивающее высокое давление в желудочке, необходимое для преодоления повышенного сопротивления току крови [84]. В соответствии с традиционными представлениями кардиологов такое патологическое состояние должно ассоциироваться исключительно с концентрической гипертрофией [83, 84]. Однако реально спектр геометрических моделей адаптации (деадаптации), зависящий также от возраста, расы, ассоциированной патологии (ишемическая болезнь, метаболический синдром и др.) и особенностей проводимого лечения, значительно шире [14, 85–88]. У пациентов с артериальной гипертензией диагностируют и нормальную геометрию сердца и концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическую и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. При этом дилатация ЛЖ, по-видимому, представляет собой поздний этап

перехода от концентрической гипертрофии ЛЖ к его миокардиальной недостаточности [14].

От появления сердечно-сосудистого заболевания, гемодинамической сущностью которого является перегрузка давлением, до первых признаков ремоделирования проходят годы. Достаточно долго (тоже годы) ремоделирование носит относительно благоприятный (концентрический) характер. Но с момента перехода к эксцентрическому ремоделированию (особенно после манифестации ХСН) ход событий резко ускоряется, и пациента от гибели могут отделять лишь несколько месяцев [6].

Другой сценарий событий реализуется при перегрузке ЛЖ объемом (например, при недостаточности аортального клапана). При внутрисердечной гиперволемии ремоделирование ЛЖ направлено на создание большого объема (рис. 3) [83, 89, 90]. Ввиду ограниченности максимального

расстояния, на которое каждый саркомер может уменьшить свою длину (не более чем на 20–50%), повышение ударного объема происходит за счет увеличения числа последовательно расположенных саркомеров, что в свою очередь приводит к увеличению объема полости желудочка (активация механизма Франка – Старлинга) [83]. При этом изменение формы ЛЖ (от вытянутого эллипса до более сферической формы) служит причиной увеличения меридианального напряжения стенки ЛЖ, тем самым *de novo* создавая энергетическую нагрузку на больное сердце [42].

Дилатация, вызывая большее напряжение стенок желудочка для обеспечения одного и того же давления, приводит к развитию утолщения стенок. Толщина стенок желудочка в этом случае может казаться не увеличенной, но в любом случае масса миокарда ЛЖ существенно повышается [6]. Таким образом, перегрузка объемом обычно ведет к дилатации полости и к эксцентрической гипертрофии [83].

«НЕРЕГУЛИРУЕМЫЙ» РОСТ МИОКАРДА

Ремоделирование сердца может происходить и независимо от первичной перегрузки давлением или объемом. Среди первичных заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией, в клинической практике наиболее часто встречается дилатационная кардиомиопатия, в самом названии которой точно указан ключевой признак ремоделирования – дилатация, ассоциированная с резким увеличением миокардиального стресса [91]. Хотя в настоящее время признается возможность обратного развития ремоделирования ЛЖ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией в ходе оптимальной фармакотерапии [92], без выявления эксцентрической гипертрофии ЛЖ с его дилатацией диагностику этого заболевания невозможно себе представить.

Примером врожденного ремоделирования ЛЖ может служить гипертрофическая кардиомиопатия, которая характеризуется общей или локальной (нередко с обструкцией выходного тракта ЛЖ) гипертрофией с микроскопическими признаками дезорганизации миофибрилл. Передаваемые по наследству дефекты генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда (гена тяжелой цепи β -миозина, α -тропомиозина, тропонина Т, сердечной изоформы миозин-связывающего белка и др.), лежат в основе сценария развития концентрической гипертрофии ЛЖ [93].

При других вариантах первичных (например, стрессовая и (или) кардиомиопатия *tako-tsubo*) и

вторичных кардиомиопатий (например, инфльтративные кардиомиопатии с экстрацеллюлярным накоплением патологических субстанций, в том числе амилоида, и кардиомиопатии накопления с интрацеллюлярным накоплением веществ, в частности железа) ремоделирование ЛЖ может приводить к концентрической, эксцентрической или асимметричной гипертрофии [83].

МИОЦИТАРНЫЙ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Выше уже говорилось о том, что при заболеваниях сердца в основе его ремоделирования лежит структурная и функциональная перестройка как кардиомиоцитарного, так и интерстициального компонентов миокарда. Ремоделирование кардиомиоцитов не всегда протекает параллельно с изменением интерстициальных элементов сердца. Так, гипертрофия кардиомиоцитов далеко не в каждом случае ассоциируется с одновременным ростом массы интерстициального компонента. Возможен и изолированный рост интерстициального матрикса, в частности при коронарных васкулитах и радиационной кардиопатии [7, 94]. Объясняется подобная асинхрония различиями в трофических стимулах, действующих на миоцитарный и интерстициальный компоненты миокарда [95–96]. В качестве подобного примера различия в ростовых стимулах Ф.Т. Агеев и А.Г. Овчинников [7] приводят факт обнаружения интерстициального и периваскулярного фиброза в правом, негипертрофированном желудочке при артериальной гипертензии.

Если при патологических состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, гипертрофия кардиомиоцитов обычно не сопровождается ростом фибробластов и концентрация коллагена долгое время остается в пределах нормы, то в случаях с перегрузкой давлением гипертрофия миоцитов сопряжена с реактивным фиброзом и повышением концентрации коллагена [7]. Для так называемого концентрического варианта гипертрофии ЛЖ характерно пропорциональное увеличение как мышечного, так и сосудистого и интерстициального компонентов миокарда. Эти изменения рассматриваются как адаптивные, в пользу чего свидетельствует возврат полости ЛЖ к своим исходным значениям при устранении повышенной нагрузки на сердце. Тем не менее, как только рост немиеоцитарного компонента принимает избыточный характер, гипертрофия становится патологической [7].

Таким образом, в зависимости от того, сопровождается миоцитарная гипертрофия пропорциональным или диспропорциональным ростом немиеоцитарных структур сердца, гипертрофия миокарда может быть как гомогенным, так и гетерогенным процессом [7].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х. Недостаточность кровообращения / Большая медицинская энциклопедия; Изд. 2-е. / под ред. А.Н. Бакулева. М.: Советская энциклопедия, 1960; 14: 543–604.
2. Чазов Е.И. Спорные вопросы в проблеме хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив*. 1993; 9: 4–7.
3. Малая А.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Новейший справочник. М.: Эксмо, 2004: 960 с.
4. Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeo K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review // *Clin. Cardiol.* 2015; 38 (10): 621–628. doi: 10.1002/clc.22468.
5. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 1: 7–11.
7. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 4: 190–195.
8. Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128: 388–400.
9. Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Ремоделирование сердца: связь с развитием систолической и диастолической дисфункцией / Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография / под общей редакцией Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005: 229–232.
10. Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S., Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism // *J. Physiol. Sci.* 2014; 64 (4): 221–32. doi: 10.1007/s12576-014-0314-y.
11. Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5 (6): 1355–1362.
12. McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C., Markis J.E., Come P.C., Nakao S., Alderman J.D., Ferguson J.J., Saffian R.D., Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // *Circulation*. 1986; 74 (4): 693–702.
13. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161–1172.
14. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. 1997; 5: 63–67.
15. Spaich S., Katus H.A., Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? // *Frontiers in Physiology*. 2015; 6: 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202. eCollection
16. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569–582.
17. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 3 (4): 161–163.
18. Xie M., Burchfield J.S., Hill J.A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128 (4): 388–400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
19. Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment // *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 106 (1): 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
20. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 288 с.
21. Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев Ю.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 336 с.
22. Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.Р., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7 (3): 33–37.
23. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминиру-

- щей парадигмы // *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; 6 (4): 71–79.
24. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология*. 2001; 41 (4): 58.
 25. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Wijm M., Lorsch G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1933–1943. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.
 26. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 18–22.
 27. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (4): 304–309.
 28. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевтический архив*. 2002; 74 (12): 15–18.
 29. Genet M., Lee L.C., Baillargeon B., Guccione J.M., Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure // *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44, (1): 112–127. doi: 10.1007/s10439-015-1351-2.
 30. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (6): 17–20.
 31. Calafiore A.M., Iacit A.L., Abukoudair W., Penco M., Di Mauro M. Left ventricular surgical remodeling after the STICH trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (4): 195–200. doi: 10.1055/s-0030-1270738.
 32. Dor V. Surgical remodeling of left ventricle // *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 27–43.
 33. Wallen W.J., Rao V. Surgical remodeling of the left ventricle in heart failure // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 16 (2): 72–77.
 34. Athanasuleas C.L., Buckberg G. Surgical ventricular restoration: where do we go from here? // *Heart Fail. Rev.* 2015; 20 (1): 89–93. doi: 10.1007/s10741-014-9433-z.
 35. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца // *Анналы аритмологии*. 2010; 7 (4): 41–48.
 36. Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Круглова М.В., Синьковская Е.С., Мрикаев Д.В. Структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2008; 9 (S6): 280.
 37. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodelling // *Lancet*. 2006; 367 (9507): 356–367.
 38. Shah A.M., Pfeffer M.A. Left ventricular size, mass, and shape: is the sum greater than the parts? // *JACC Heart Fail.* 2014; 2 (5): 523–525. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.010.
 39. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка. Должны ли мы расширить или сузить концепцию? // *Современные принципы лечения коронарной недостаточности и ее осложнений: материалы симпозиума*. М., 1996: 6–7.
 40. Balakumar P., Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? // *Pharmacol Res.* 2010; 62 (5): 365–383. doi: 10.1016/j.phrs.2010.07.003.
 41. González A., Ravassa S., Beaumont J., Lypez B., Dñez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (18): 1833–1843. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
 42. Либби П., Бонноу Р.О., Манн Д.А., Зайпс Д.П. Болезни сердца по Браунвальду // *Руководство по сердечно-сосудистой медицине*. В 4-х т. Том 2. М.: Логосфера, 2012: 526
 43. Frey N., Olson E.N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65 (1): 45–79.
 44. Lu C., Wang X., Ha T., Hu Y., Liu L., Zhang X., Yu H., Miao J., Kao R., Kalbfleisch J., Williams D., Li C. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 89 (Pt A): 87–97. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.011
 45. Wang A.W., Song L., Miao J., Wang H.X., Tian C., Jiang X., Han Q.Y., Yu L., Liu Y., Du J., Xia Y.L., Li H.H. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice // *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (4): 518–526. doi: 10.1093/ajh/hpu194.
 46. Sankar N., deTombe P.P., Mignery G.A. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling // *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (9): 6188–6198. doi: 10.1074/jbc.M113.495242.
 47. Bissierier M., Berthouze-Duquesnes M., Breckler M., Tortosa F., Fazal L., de Rīgibus A., Laurent A.C., Varin A., Lucas A., Branchereau M., Marck P., Schickel J.N., Delomīnie C., Cazorla O., Soulas-Sprauel P., Crozatier B., Morel E., Heymes C., Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling // *Circulation*. 2015; 131 (4): 390–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010686.
 48. Zhang M., Hagenmueller M., Riffel J.H., Kreusser M.M., Bernhold E., Fan J., Katus H.A., Backs J., Hardt S.E.

- Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy // *Hypertension*. 2015; 65 (2): 335–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.04467.
49. Toischer K., Rokita A.G., Unsöld B., Zhu W., Kararigas G., Sossalla S., Reuter S.P., Becker A., Teucher N., Seidler T., Grebe C., Preuss L., Gupta S.N., Schmidt K., Lehnart S.E., Krüger M., Linke W.A., Backs J., Regitz-Zagrosek V., Schäfer K., Field L.J., Maier L.S., Hasenfuss G. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload // *Circulation*. 2010; 122 (10): 993–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431.
 50. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016.
 51. Huby A.C., Turdi S., James J., Towbin J.A., Purevjav E. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure // *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130 (4): 289–299. doi: 10.1042/CS20150624.
 52. Oka T., Morita H., Komuro I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 92: 46–51. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.028.
 53. Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 65 (3): 218–225. doi: 10.1097/FJC.0000000000000206.
 54. Yu W., Huang X., Tian X., Zhang H., He L., Wang Y., Nie Y., Hu S., Lin Z., Zhou B., Pu W., Lui K.O., Zhou B. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury // *Development*. 2016; 143 (6): 936–949. doi: 10.1242/dev.130971.
 55. Li Q., Guo Z.K., Chang Y.Q., Yu X., Li C.X., Li H. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 66: 30–36. doi: 10.1016/j.biocel.2015.06.008.
 56. Zhang Y., Storey K.B. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation // *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 412 (1–2): 27–40. doi: 10.1007/s11010-015-2605-x.
 57. Chien P.T., Lin C.C., Hsiao L.D., Yang C.M. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 409: 59–72.
 58. Kohli S., Ahuja S., Rani V. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy // *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7 (4): 262–271.
 59. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 94: 107–121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015.
 60. Gurha P. MicroRNAs in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2016; 31 (3): 249–254. doi: 10.1097/HCO.0000000000000280.
 61. Taegtmeyer H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010; 1188: 191–198. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x.
 62. Carreco J.E., Apablaza F., Ocaranza M.P., Jalil J.E. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59 (5): 473–486.
 63. Hill J.A., Olson E.N. Cardiac plasticity // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1370–1380.
 64. Li N., Wang C., Jia L., Du J. Heart regeneration, stem cells, and cytokines // *Regenerative Medicine Research*. 2014; 2: 6. doi:10.1186/2050-490X-2-6
 65. Szibor M., Pöschel J., Warnecke H., Kubin T., Braun T. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2014; 71 (10): 1907–1916. doi: 10.1007/s00018-013-1535-6.
 66. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций камер сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3 (95). Приложение 1.
 67. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993: 347 с.
 68. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 233–271. doi:10.1093/ehjci/jev014
 69. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B., Levy D., Anderson S.J., Stokes J. 3rd, Feinleib M., Castelli W.P. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study // *Circulation*. 1987; 75 1 (Pt 2): I-26–I-33.
 70. Шевченко Ю.А., Бобров Л.А., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 240 с.
 71. Khouri M.G., Peshock R.M., Ayers C.R., de Lemos J.A., Drazner M.H. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry. The Dallas Heart Study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3: 164–171. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.883652
 72. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Козилова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревитшвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И.,

- Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; 14 (7, 81): 1–94.
73. Jugditt B.I. Nitrates and left ventricular remodeling // *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 57A–67A.
 74. Петрова Е.Б., Статкевич Т.В., Пономаренко И.Н., Митьковская Н.П. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: некоторые патогенетические аспекты // *Военная медицина*. 2015; 1 (34): 116–122.
 75. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (17): 2050–2060. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
 76. Uematsu M., Yoshizaki T., Shimizu T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2015; 309 (10): H1764–H1771. doi: 10.1152/ajpheart.00493.2015
 77. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.А., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004; 76 (9): 62–65.
 78. Neves J.S., Leite-Moreira A.M., Neiva-Sousa M., Almeida-Coelho J., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A.F. Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know // *Front. Physiol.* 2016; 6: article 408. doi: 10.3389/fphys.2015.00408.
 79. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология*. 2016; 56 (4): 42–48. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48>.
 80. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Степачева Т.А., Федосова Н.Н., Калюжин В.В., Пушникова Е.Ю. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // *Терапевтический архив*. 2002; 74 (12): 12–15.
 81. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Криночкин Д.В., Зырянов И.П., Марьянских А.В. Хроническая митральная регургитация у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // *Российский кардиологический журнал*. 2013; 2 (100): 18–23.
 82. Kron I.L., Acker M.A., Adams D.H., Ailawadi G., Bolting S.F., Hung J.W., Lim D.S., LaPar D.J., Mack M.J., O'Gara P.T., Parides M.K., Puskas J.D. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 940–956. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127.
 83. Международное руководство по сердечной недостаточности / ред.: С.Дж. Болл, Р. В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис; пер. с англ. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995: 89 с.
 84. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling // *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. doi:10.1172/JCI69830.
 85. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // *Сердце*. 2002; 1 (5): 232–235.
 86. Coutinho T., Pellikka P.A., Bailey K.R., Turner S.T., Kullo I.J. Sex differences in the associations of hemodynamic load with left ventricular hypertrophy and concentric remodeling // *Am. J. Hypertens.* 2016; 29 (1): 73–80. doi: 10.1093/ajh/hpv071.
 87. Wang S., Song K., Guo X., Xue H., Wang N., Chen J., Zou Y., Sun K., Wang H., He J., Hui R. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese // *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20 (10): 963–968. doi: 10.4103/1735-1995.172785
 88. Solanki P., Zakir R.M., Patel R.J., Pentakota S.R., Maher J., Gerula C., Saric M., Kaluski E., Klapholz M. Hypertension in African Americans with heart failure: progression from hypertrophy to dilatation; perhaps not // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015; 22: 61–68. doi: 10.1007/s40292-014-0070-3.
 89. Carabello B.A. Volume overload // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 33–42. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.013.
 90. Barnes J., Dell'Italia L.J. The multiple mechanistic faces of a pure volume overload: implications for therapy // *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348 (4): 337–346. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000255.
 91. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., Cowie M.R., Prasad S.K. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
 92. Amorim S., Campelo M., Martins E., Moura B., Sousa A., Pinho T., Silva-Cardoso J., Maciel M.J. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (5): 253–260. doi: 10.1016/j.repc.2015.11.014.
 93. Baxi A.J., Restrepo C.S., Vargas D., Marmol-Velez A., Ocazonez D., Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management // *Radiographics*. 2016; 36 (2): 335–354. doi: 10.1148/rg.2016150137.
 94. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J., Yutzey K.E., Blaxall B.C. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens // *Circ. Res.* 2016; 118 (6): 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

95. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016
96. Chang C.W., Dalgliesh A.J., Lypez J.E., Griffiths L.G. Cardiac extracellular matrix proteomics: Challenges, techniques, and clinical implications // *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10 (1): 39–50. doi: 10.1002/prca.201500030.

Поступила в редакцию 30.06.2016 г.

Утверждена к печати 25.07.2016 г.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ, г. Томск, ORCID iD 0000-0001-9640-202.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, г. Томск, ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Соловцов Михаил Анатольевич, врач отделения ультразвуковой диагностики Томской областной клинической больницы, г. Томск.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов СибГМУ, г. Томск, ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Беспалова Инна Давидовна, канд. мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии СибГМУ, г. Томск.

Терентьева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии СурГУ, г. Сургут.

✉ **Калюжин Вадим Витальевич**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

УДК 616.124.2-005.8-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-120–139

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139.

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE: ONE OR SEVERAL SCENARIOS?

**Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Solovtsov M.A.³,
Kalyuzhina E.V.¹, Bepalova I.D.¹, Terentyeva N.N.⁴**

¹ *Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

² *Research Institute of Cardiology
111a, Kievskaya St., 634012, Tomsk, Russian Federation*

³ *Regional Clinical Hospital
96, I. Chernub St., Tomsk, 634063, Russian Federation*

⁴ *Surgut State University
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation*

ABSTRACT

The authors of the review have analyzed papers published on the problem of remodeling of the left ventricle (LV), which is in accordance with a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling may be defined as genome expression, molecular, cellular and interstitial changes that are manifested clinically as changes in size, shape and function of the LV after cardiac injury. Remodeling of the LV is often seen as a nonspecific process independent of the nature of the underlying disease (cluster of disease). This approach, contrary to the theory of multimodal response of the myocardium (myocytes and interstitium) on the molecular-genetic, cellular, tissue, and organ levels, largely depending on the nature and duration of the triggering factor, as well as modern ideas about the types of LV remodeling and dividing the latter into

adaptive and non-adaptive forms, was the subject of legitimate criticism. Analyzed scenarios the molecular and cellular events, as well as deals with diagnosis of left ventricular remodeling. Discusses the classification of LV remodeling.

Key words: left ventricle, remodeling, pathogenesis, diagnosis, classification.

REFERENCES

1. Vasilenko V.H. Nedostatochnost' krovoobrashheniya [Circulatory failure] / Bol'shaja medicinskaja jenciklopediya [The big medical encyclopedia]; Ed. 2. / ed. by A.N. Bakulev, Moscow, Soviet encyclopedia Publ., 1960; 14: 543–604 (in Russian).
2. Chazov E.I. Spornye voprosy v probleme hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Controversial issues in the problem of chronic heart failure] // *Terapevticheskiy Arkhiv - Therapeutic archive*. 1993; 9: 4–7 (in Russian).
3. Malaja L.T., Gorb Ju.G. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': Novejshij spravochnik [Chronic heart failure: the Newest guide], Moscow, Eksmo Publ., 2004: 960 p. (in Russian).
4. Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeo K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review // *Clin. Cardiol.* 2015; 38 (10): 621–628. doi: 10.1002/clc.22468.
5. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870.
6. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistij kontinuum [The cardiovascular continuum] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 1: 7–11 (in Russian).
7. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolicheskaja disfunkcija kak projavlenie remodelirovanija serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 4: 190–195 (in Russian).
8. Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128: 388–400.
9. Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkciej [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph] / ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ., 2005: 229–232 (in Russian).
10. Kobirumaki-Shimozawa F., Inoue T., Shintani S.A., Oyama K., Terui T., Minamisawa S., Ishiwata S., Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism // *J. Physiol. Sci.* 2014; 64 (4): 221–32. doi: 10.1007/s12576-014-0314-y.
11. Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5 (6): 1355–1362.
12. McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C., Markis J.E., Come P.C., Nakao S., Alderman J.D., Ferguson J.J., Safian R.D., Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // *Circulation*. 1986; 74 (4): 693–702.
13. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990; 81 (4): 1161–1172.
14. Florja V.G. Rol' remodelirovanija levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] // *Kardiologiya*. 1997; 5: 63–67 (in Russian).
15. Spaich S., Katus H.A., Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? // *Frontiers in Physiology*. 2015; 6: 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202. eCollection
16. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569–582.
17. Belenkov Ju.N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod [Remodeling of the left ventricle: an integrated approach] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 3 (4): 161–163 (in Russian).
18. Xie M., Burchfield J.S., Hill J.A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 // *Circulation*. 2013; 128 (4): 388–400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
19. Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F., Paiva S.A.R., Zornoff L.A.M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment // *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 106 (1): 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
20. Kalyuzhin V.V., Kalyuzhin O.V., Teplyakov A.T., Karaulov A.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. Moscow: Medical information agency Publ., 2006: 288 p. (in Russian).
21. Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Mareev Ju.V., Sitnikova M.Ju., Fomin I.V. Hronicheskaja serdechnaja

- naja nedostatochnost': rukovodstvo [Chronic heart failure: guide]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2010: 336 (in Russian).
22. Hlapov A.P., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novickij V.V. Rol' apoptoza kardiomiocitov v mehanizmah ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda [The role of cardiomyocyte apoptosis in the mechanisms of ischemic myocardial remodeling] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 7 (3): 33–37. (in Russian).
 23. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Hlapov A.P. P togenez hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: izmenenie dominirujushhej paradigmy [The pathogenesis of chronic heart failure: the change in the dominant paradigm] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2007; 6 (4): 71–79 (in Russian).
 24. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kamaev D.Ju. Faktory, vlijajushhie na kachestvo zhizni bol'nyh, perenesshih infarkt miokarda [Factors affecting the quality of life of patients after myocardial infarction] // *Kardiologiya*, 2001; 41 (4): 58 (in Russian).
 25. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Buhm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1933–1943. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.
 26. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Rjazanceva N.V., Bepalova I.D., Kamaev D.Ju., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca, associirovannoj s metaboli-cheskim sindromom: rezul'taty faktor-nogo analiza [Quality of life in patients with ischemic heart disease associated with metabolic syndrome: results of factor analysis] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2012, vol. 84, no. 12, pp. 4–7 (in Russian).
 27. Bepalova I.D., Medjancev Ju.A., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Ju., Osihov I.A. Kachestvo zhizni bol'nyh gipertonicheskoy bolezni s metaboli-cheskim sindromom [The quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome] // *Arterial'naja gipertenzija*. 2012; 18 (4): 304–309. (in Russian).
 28. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovcov M.A. Rol' sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkcii levogo zheludochka v klinicheskoy manifestacii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nyh, perenesshih infarkt miokarda [The role of systolic and diastolic left ventricular dysfunction to clinical manifestations of chronic heart failure in patients after myocardial infarction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2002; 74 (12): 15–18 (in Russian).
 29. Genet M., Lee L.C., Baillargeon B., Guccione J.M., Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure // *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44, (1): 112–127. doi: 10.1007/s10439-015-1351-2.
 30. Bepalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medjancev Ju.A. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca: vzaimosvjaz' s komponentami metaboli-cheskogo sindroma i markerami sistemnogo vospaleniya [Quality of life in patients with coronary heart disease: relationship with metabolic syndrome components and markers of systemic inflammation] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11 (6): 17–20. (in Russian).
 31. Calafiore A.M., Iacò A.L., Abukoudair W., Penco M., Di Mauro M. Left ventricular surgical remodeling after the STICH trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (4): 195–200. doi: 10.1055/s-0030-1270738.
 32. Dor V. Surgical remodeling of left ventricle // *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 27–43.
 33. Wallen W.J., Rao V. Surgical remodeling of the left ventricle in heart failure // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 16 (2): 72–77.
 34. Athanasuleas C.L., Buckberg G. Surgical ventricular restoration: where do we go from here? // *Heart Fail. Rev.* 2015; 20 (1): 89–93. doi: 10.1007/s10741-014-9433-z.
 35. Bokerija L.A., Bokerija O.L., Le T.G. Jelektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda pri serdechnoj nedostatochnosti i razlichnyh zabolevanijah serdca [Electrophysiological remodeling of myocardium in heart failure and various heart diseases] // *Annaly aritmologii*. 2010; 7 (4): 41–48 (in Russian).
 36. Goluhova E.Z., Mashina T.V., Kakuchaja T.T., Kruglova M.V., Sin'kovskaja E.S., Mrikaev D.V. Stukturno-funkcional'noe i jelektrofiziologicheskoe remodelirovanie levogo zheludochka u pacientov s ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhennoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Structure-functional, and electrophysiological remodeling of the left ventricle in patients with ischemic heart disease complicated by heart failure] // *Byulleten' NCSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevanija*. 2008; 9 (S6): 280 (in Russian).
 37. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodelling // *Lancet*. 2006; 367 (9507): 356–367.
 38. Shah A.M., Pfeffer M.A. Left ventricular size, mass, and shape: is the sum greater than the parts? // *JACC Heart Fail.* 2014; 2 (5): 523–525. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.010.
 39. Belenkov Ju.N. Remodelirovanie levogo zheludochka. Dolzhny li my rasshirit' ili suzit' koncepciju? [Remodeling of the left ventricle. Should we expand or narrow concept?]. *Sovremennye principy lechenija koronarnoj nedostatochnosti i ee oslozhenij: materialy simpoziuma*. M., 1996: 6–7. (in Russian).
 40. Balakumar P., Jagadeesh G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: can the muddy waters be cleared? // *Pharmacol Res.* 2010; 62 (5): 365–383. doi: 10.1016/j.phrs.2010.07.003.
 41. González A., Ravassa S., Beaumont J., Lypez B., Dñez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (18): 1833–1843. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
 42. Libbi P., Bonnow R.O., Mann D.L., Zajds D.P. Bolezni serdca po Braunval'du. Rukovodstvo po serdechno-so-

- sudistoj medicine. In 4 volumes, vol. 2. Moscow: Logosfera Publ., 2012: 526 (in Russian).
43. Frey N., Olson E.N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65 (1): 45–79.
 44. Lu C., Wang X., Ha T., Hu Y., Liu L., Zhang X., Yu H., Miao J., Kao R., Kalbfleisch J., Williams D., Li C. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 89 (Pt A): 87–97. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.011.
 45. Wang A.W., Song L., Miao J., Wang H.X., Tian C., Jiang X., Han Q.Y., Yu L., Liu Y., Du J., Xia Y.L., Li H.H. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice // *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (4): 518–526. doi: 10.1093/ajh/hpu194.
 46. Sankar N., deTombe P.P., Mignery G.A. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling // *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (9): 6188–6198. doi: 10.1074/jbc.M113.495242.
 47. Bissierier M., Berthouze-Duquesnes M., Breckler M., Tortosa F., Fazal L., de Régibus A., Laurent A.C., Varin A., Lucas A., Branchereau M., Marck P., Schickel J.N., Deloménie C., Cazorla O., Soulas-Sprauel P., Crozatier B., Morel E., Heymes C., Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling // *Circulation.* 2015; 131 (4): 390–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010686.
 48. Zhang M., Hagenmueller M., Riffel J.H., Kreusser M.M., Bernhold E., Fan J., Katus H.A., Backs J., Hardt S.E. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy // *Hypertension.* 2015; 65 (2): 335–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04467.
 49. Toischer K., Rokita A.G., Unsöld B., Zhu W., Kararigas G., Sossalla S., Reuter S.P., Becker A., Teucher N., Seidler T., Grebe C., Preuss L., Gupta S.N., Schmidt K., Lehnart S.E., Krüger M., Linke W.A., Backs J., Regitz-Zagrosek V., Schäfer K., Field L.J., Maier L.S., Hasenfuss G. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload // *Circulation.* 2010; 122 (10): 993–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431.
 50. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016.
 51. Huby A.C., Turdi S., James J., Towbin J.A., Purevjav E. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure // *Clin. Sci. (Lond).* 2016; 130 (4): 289–299. doi: 10.1042/CS20150624.
 52. Oka T., Morita H., Komuro I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 92: 46–51. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.028.
 53. Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 65 (3): 218–225. doi: 10.1097/FJC.0000000000000206.
 54. Yu W., Huang X., Tian X., Zhang H., He L., Wang Y., Nie Y., Hu S., Lin Z., Zhou B., Pu W., Lui K.O., Zhou B. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury // *Development.* 2016; 143 (6): 936–949. doi: 10.1242/dev.130971.
 55. Li Q., Guo Z.K., Chang Y.Q., Yu X., Li C.X., Li H. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 66: 30–36. doi: 10.1016/j.biocel.2015.06.008.
 56. Zhang Y., Storey K.B. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation // *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 412 (1–2): 27–40. doi: 10.1007/s11010-015-2605-x.
 57. Chien P.T., Lin C.C., Hsiao L.D., Yang C.M. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 409: 59–72.
 58. Kohli S., Ahuja S., Rani V. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy // *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7 (4): 262–271.
 59. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 94: 107–121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015.
 60. Gurha P. MicroRNAs in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Cardiol.* 2016; 31 (3): 249–254. doi: 10.1097/HCO.0000000000000280.
 61. Taegtmeier H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010; 1188: 191–198. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x.
 62. Carreco J.E., Apablaza F., Ocaranza M.P., Jalil J.E. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59 (5): 473–486.
 63. Hill J.A., Olson E.N. Cardiac plasticity // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1370–1380.
 64. Li N., Wang C., Jial L., Du J. Heart regeneration, stem cells, and cytokines // *Regenerative Medicine Research.* 2014; 2: 6. doi:10.1186/2050-490X-2-6.
 65. Szibor M., Pöling J., Warnecke H., Kubin T., Braun T. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2014; 71 (10): 1907–1916. doi: 10.1007/s00018-013-1535-6.
 66. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций камер сердца // *Российский кардиологический журнал.* 2012; 3 (95). Приложение 1. (in Russian).

67. Shiller N., Osipov M.A. Klinicheskaja jehokardiografija [Clinical echocardiography]. Moscow, 1993: 347 (in Russian).
68. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 233–271. doi:10.1093/ehjci/jev014
69. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B., Levy D., Anderson S.J., Stokes J. 3rd, Feinleib M., Castelli W.P. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study // *Circulation*. 1987; 75 1 (Pt 2): I-26–I-33.
70. Shevchenko Ju.L., Bobrov L.L., Obrezan A.G. Diastolicheskaja funkcija levogo zheludochka [Diastolic function of the left ventricle]. Moscow, «GEOTAR-Media» Publ., 2002: 240 (in Russian).
71. Khouri M.G., Peshock R.M., Ayers C.R., de Lemos J.A., Drazner M.H. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry. The Dallas Heart Study // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3: 164–171. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.883652
72. Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Ju.N., Vassjuk Ju.A., Galjavich A.S., Garganeeva A.A., Giljarevskij S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Koziolova N.A., Koc Ja.I., Lopatin Ju.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Ju., Skibickij V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fo-min I.V., Chesnikova A.I., Shljahto E.V. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvertyj peresmotr) [National recommendations OSSN, RKO and RNMOT on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision)] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2013; 14 (7, 81): 1–94. (in Russian).
73. Jugditt B.I. Nitrates and left ventricular remodeling // *Am. J. Cardiol*. 1998; 81: 57A–67A.
74. Petrova E.B., Statkevich T.V., Ponomarenko I.N., Mit'kovskaja N.P. Postinfarktnoe remodelirovanie levogo zheludochka: nekotorye patogeneticheskie aspekty [Postinfarction remodeling of the left ventricle: some pathogenetic aspects] // *Voennaja medicina*. 2015; 1 (34): 116–122.
75. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (17): 2050–2060. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
76. Uematsu M., Yoshizaki T., Shimizu T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2015; 309 (10): H1764–H1771. doi: 10.1152/ajpheart.00493.2015
77. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybal'chenko E.V., Shilov S.I. Ocenka vlijanija karvedilola, atenolola i ih kombinacii s fozinoprilom na variabel'nost' ritma serdca, kliniko-funkcional'nyj status i kachestvo zhizni bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej levogo zheludochka [Evaluation of the effect of carvedilol, atenolol and their combination with fosinopril on heart rate variability, clinical and functional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2004; 76 (9): 62–65 (in Russian).
78. Neves J.S., Leite-Moreira A.M., Neiva-Sousa M., Almeida-Coelho J., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A.F. Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know // *Front. Physiol*. 2016; 6: article 408. doi: 10.3389/fphys.2015.00408.
79. Teplyakov A.T., Pushnikova E.Ju., Andrijanova A.V., Kalyuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Miokardial'naja i arterial'naja zhestkost' — vazhnaja determinanta jekspressii N-koncevogo predshestvennika mozgovogo natrijoreticheskogo peptida pri razvitii serdechnoj nedostatochnosti u pacientov, perenesших infarkt miokarda [Myocardial and arterial stiffness, an important determinant in the expression of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide in the development of heart failure in patients with myocardial infarction] // *Kardiologiya*. 2016; 56 (4): 42–48. doi: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48.
80. Tarasov N.I., Teplyakov A.T., Malahovich E.V., Stepacheva T.A., Fedosova N.N., Kalyuzhin V.V., Pushnikova E.Ju. Sostojanie perekisnogo okislenija lipidov, antioksidantnoj zashhity krovi u bol'nyh infarktomiokarda, otjagoshhennym nedostatochnost'ju krovoobrashhenija [The status of lipid peroxidation, blood antioxidant protection in patients with myocardial infarction, burdened with circulatory insufficiency] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive*. 2002; 74 (12): 12–15 (in Russian).
81. Kuznecov V.A., Jaroslavskaja E.I., Pushkarev G.S., Krinichkin D.V., Zyrjanov I.P., Mar'inskih L.V. Hronicheskaja mitral'naja regurgitacija u zhenshhin s IBS i postinfarktym kardiosklerozom [Chronic mitral regurgitation in women with IHD and postinfarction cardiosclerosis] // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 2 (100): 18–23.
82. Kron I.L., Acker M.A., Adams D.H., Ailawadi G., Bolling S.F., Hung J.W., Lim D.S., LaPar D.J., Mack M.J., O'Gara P.T., Parides M.K., Puskas J.D. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2016; 151 (4): 940–956. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127.
83. Mezhdunarodnoe rukovodstvo po serdechnoj nedostatochnosti [International guidelines on heart failure]. / edited by

- S.G. Boll, R.V.F. Campbell, G.S. Francis; trans. from english. Moscow, MEDIA SFERA Publ., 1995: 89 (in Russian).
84. Grossman W., Paulus W.J. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling // *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (9): 3701–3703. doi:10.1172/JCI69830.
 85. Shljahto E.V., Konradi A.O. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni [Cardiac remodeling in hypertension] // *Zhurnal Serdce – Russian Heart Journal.* 2002; 1 (5): 232–235 (in Russian).
 86. Coutinho T., Pellikka P.A., Bailey K.R., Turner S.T., Kullo I.J. Sex differences in the associations of hemodynamic load with left ventricular hypertrophy and concentric remodeling // *Am. J. Hypertens.* 2016; 29 (1): 73–80. doi: 10.1093/ajh/hpv071.
 87. Wang S., Song K., Guo X., Xue H., Wang N., Chen J., Zou Y., Sun K., Wang H., He J., Hui R. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese // *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20 (10): 963–968. doi: 10.4103/1735-1995.172785
 88. Solanki P., Zakir R.M., Patel R.J., Pentakota S.R., Maher J., Gerula C., Saric M., Kaluski E., Klapholz M. Hypertension in African Americans with heart failure: progression from hypertrophy to dilatation; perhaps not // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2015; 22: 61–68. doi: 10.1007/s40292-014-0070-3.
 89. Carabello B.A. Volume overload // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 33–42. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.013.
 90. Barnes J., Dell'Italia L.J. The multiple mechanistic faces of a pure volume overload: implications for therapy // *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348 (4): 337–346. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000255.
 91. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., Cowie M.R., Prasad S.K. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
 92. Amorim S., Campelo M., Martins E., Moura B., Sousa A., Pinho T., Silva-Cardoso J., Maciel M.J. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (5): 253–260. doi: 10.1016/j.repc.2015.11.014.
 93. Baxi A.J., Restrepo C.S., Vargas D., Marmol-Velez A., Ocazone D., Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management // *Radiographics.* 2016; 36 (2): 335–354. doi: 10.1148/rg.2016150137.
 94. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J., Yutzey K.E., Blaxall B.C. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens // *Circ. Res.* 2016; 118 (6): 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 95. Lighthouse J.K., Small E.M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 91: 52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016
 96. Chang C.W., Dalgliesh A.J., Lypetz J.E., Griffiths L.G. Cardiac extracellular matrix proteomics: Challenges, techniques, and clinical implications // *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10 (1): 39–50. doi: 10.1002/prca.201500030.

Received June 30.2016

Accepted July 25.2016

Kalyuzhin Vadim V., MD, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

Teplyakov Alexandr T., MD, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Solovtsov Michail A., Doctor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhina Elena V., MD, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Bespalova Inna D., PhD, Head of the Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Terentyeva Nadegda N., PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

✉ **Kalyuzhin Vadim V.**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

УДК 616-056.25-053.31-06

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А., Деева Е.В., Коломеец И.Л., Беляева И.А., Давыдова И.В., Мамедьяров А.М. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 140–149.

Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни

Намазова-Баранова Л.С.¹, Деев И.А.², Кобякова О.С.², Куликова К.В.², Куликов Е.С.², Желев В.А.², Деева Е.В.², Коломеец И.Л.², Беляева И.А.^{1,3}, Давыдова И.В.^{1,4}, Мамедьяров А.М.¹

¹ Научный центр здоровья детей (НЦЗД)
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/1

² Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена анализу особенностей соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни согласно данным зарубежных когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и массой тела, представленных в электронных базах PubMed, Medscape. Результаты проведенного исследования продемонстрировали факт того, что подавляющее большинство детей в исследуемой популяции имеют в старшем возрасте, помимо нарушения физического и психомоторного развития, и сопряженные с недоношенностью заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой и кроветворной систем и т.д. Поэтому в настоящее время существует необходимость использования новейших технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 нед, что способствует не только увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, но и обеспечению полноценной превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов. Это позволит предотвратить в будущем развитие и прогрессирование инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, низкая масса тела, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, детский церебральный паралич, бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, артериальная гипертензия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Согласно данным зарубежных авторов, распространенность преждевременных родов в различных странах характеризуется переменными показателями. Однако в последнее время отмечается тенденция к увеличению числа недоношенных новорожденных с различной массой тела и сроком гестации при рождении. Так, в США частота рождения детей ранее 37 нед срока гестации составляет 10–13%, в Европейских странах 5–7%. В Республике Чили за 17-летний промежуток времени (1991–2008) отмечается рост преждевременных родов с 5 до 6,6% [1, 2]. При этом в структуре пациентов, рожденных преждевременно, ежегодно регистрируется увеличение числа детей с низкой массой тела (НМТ), очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, что обусловлено оказанием высокотехнологичной и специализированной помощи таким пациентам и внедрением современных перинатальных технологий [2, 3]. Учитывая тот факт, что популяция недоношенных детей является основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по формированию в будущем инвалидизирующих состояний, нарушающих качество жизни, увеличение частоты преждевременных родов диктует медицинскому сообществу новые задачи, среди которых основными являются разработка и внедрение принципов диспансеризации и реабилитации изучаемой когорты пациентов в последующие периоды развития.

На сегодняшний день согласно данным зарубежной литературы накоплено достаточное количество проспективных когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и массой тела при рождении, демонстрирующих факт нарушения физического и нервно-психического развития, двигательной функции, сниженный уровень интеллекта и когнитивных навыков, нарушения слуха и зрения в различные возрастные периоды жизни в изучаемой популяции. Однако для разработки ранних прогностических критериев развития тяжелых форм заболеваний необходимо, в том числе, и анализ сопряженных с недоношенностью патологических состояний различных органов и систем.

В этой связи был проведен обзор наиболее современных зарубежных проспективных когортных исследований новорожденных детей со сроком гестации менее 37 нед и массой тела при рождении менее 2 500 г, представленных в электронных базах PubMed, Medscape.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одним из наиболее тяжелых заболеваний, ассоциированным с нарушением моторной функции центральной нервной системы (ЦНС) и занимающим лидирующую роль в структуре детской неврологической инвалидности в мире, является детский церебральный паралич (ДЦП). Согласно данным зарубежных авторов, распространенность ДЦП характеризуется переменными показателями с максимальным значением 15–30% в группе детей, рожденных ранее 28 нед, 6,2% – среди тех, кто родился на сроке гестации 28–31 нед, 0,7% – на сроке 32–36 нед и 0,1% – среди доношенных детей [4]. Подобные результаты были продемонстрированы и Schieve L.A. et al. в 2016 г., согласно которым новорожденные с массой тела при рождении менее 1 500 г ассоциированы с 43-кратным увеличением вероятности развития ДЦП (ОШ = 43,5; $p < 0,05$), дети с массой тела 1500–2500 г с 10-кратным риском (ОШ = 10,1; $p < 0,05$) [5]. Также авторы отмечают, что повышение риска развития ДЦП регистрируется при многоплодной беременности: частота ДЦП в случае наличия одного плода составляет 0,2%, при двойне – 1,5%, при тройне – 8,0%, при четырехплодной беременности – 43% [4, 5]. В Российской Федерации заболеваемость ДЦП составляет в среднем 4–5 случаев на 1 000 новорожденных, что превышает статистические показатели многих других стран [6].

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Одним из важнейших критериев эффективного выхаживания и дальнейшей реабилитации детей, имевших ОНМТ и ЭНМТ при рождении, является характеристика дыхательной системы и сопряженные с ней осложнения недоношенности. Многими авторами установлено, что дети с массой тела при рождении менее 1500 г имеют высокий риск возникновения жизнеугрожающих апноэ, респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) в неонатальном периоде, формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), бронхиальной астмы (БА) и других респираторных заболеваний, многие из которых, несомненно, нарушают качество жизни пациентов в будущем и сопряжены с трудностями терапии и реабилитации [9, 10, 11].

В настоящее время существуют исследования зарубежных авторов, подтверждающих прямую ассоциацию между развитием БЛД в популяции глубоко недоношенных новорожденных

и нарушением физического и психомоторного развития. Так, Majnemer A. et al. в 2000 г. опубликовали результаты наблюдения в возрасте 10 лет недоношенных детей, имевших хроническое заболевание легких [9]. Установлено, что 71% детей в изучаемой выборке имели задержку психомоторного развития, включая детский церебральный паралич, микроцефалию, поведенческие нарушения и дефицит мелкой моторики.

Ввиду тяжести отдаленных последствий БЛД в настоящее время большое количество исследований направлено на выявление основных факторов риска развития данного заболевания у глубоко недоношенных пациентов. Так, Mu S.C. et al. в собственном исследовании, опубликованном в 2007 г. ($n = 95$), доказали, что хориоамнионит у матери увеличивает риск развития БЛД ($p = 0,044$), среднее количество дней проведения искусственной вентиляции легких ($p = 0,001$), необходимость интубации ($p = 0,049$) и [12]. Подобные данные были продемонстрированы и в исследовании, опубликованном в журнале *Pediatrics International* в 2011 г. [13]. Авторы установили ассоциацию между формированием БЛД у детей с ОНМТ и сроком гестации менее 30 нед (ОШ = 9,5; ДИ 95% 2,6–34,7), хориоамнионитом у матери (ОШ = 41,9; ДИ 95% 6,1–291,5), наличием вентилятор-ассоциированной пневмонии (ОШ = 11,6; ДИ 95% 2,8–47,3) и проведением более трех гемотрансфузий в неонатальном периоде (ОШ = 10,2; ДИ 95% 2,2–47,6). Chen Y. et al. в 2011 г. продемонстрировали ассоциацию инфицирования *Ureaplasma urealyticum* в трахеальном секрете и развития БЛД у детей ($n = 73$) весом менее 1500 г при рождении ($p < 0,01$) [14].

Большого внимания в плане выхаживания и реабилитации маловесных детей заслуживает профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции), которая является жизнеугрожающим состоянием для данной когорты пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких [15]. Hasegawa K. et al. в 2015 г. доказали эффект применения паливизумаба для предупреждения РСВ-инфекции у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г и имевших БЛД [16]. Частота госпитализации недоношенных детей, имевших БЛД и не получивших вакцинацию паливизумабом, по данным литературы составляет 8,8–36,7% [17].

Преждевременные роды и формирование БЛД в раннем возрасте ассоциированы также и с отдаленными респираторными проблемами, что было продемонстрировано рядом авторов. Так, в 2013 г. в журнале *American Journal of Respiratory and*

Critical Care Medicine было опубликовано исследование, в котором авторы изучали распространенность респираторных проблем в популяции недоношенных детей в дошкольном возрасте ($n = 988$) [18]. Наиболее часто в исследуемой популяции в сравнении с доношенными сверстниками регистрировались кашель и хрипы при дыхании холодным воздухом (63%; $p < 0,001$), кашель и хрипы при дыхании воздухом комнатной температуры (23%; $p = 0,001$), ночной кашель (33%; $p = 0,005$), одышка (8%; $p = 0,011$), применение ингаляционных стероидов (9%; $p = 0,042$) и антибактериальных препаратов (12%; $p = 0,002$). Авторами также были установлены факторы риска развития данных респираторных проблем, к которым относились наличие экземы у ребенка, повторные госпитализации в раннем возрасте, пассивное курение, присутствие в анамнезе бронхиальной астмы и высокий доход в семье [18].

В настоящее время опубликованы данные, согласно которым недоношенный срок гестации и интенсивная терапия в неонатальном периоде являются факторами риска развития патологии гортани в старшем возрасте с последующим формированием дисфонии [19, 20, 21]. Так, Reynolds V. et al. по данным собственного исследования в 2015 г. показали, что в группе детей, рожденных ранее 29 нед срока гестации, в школьном возрасте присутствовали проблемы смыкания голосовой щели, атрофия и отек голосовых связок [19]. Другое исследование, опубликованное в журнале *Neonatology* в 2014 г., продемонстрировало ассоциацию между развитием дисфонии в старшем возрасте и женским полом, массой тела при рождении менее 1 000 г, сроком гестации менее 27 нед, хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока и проведением интубации трахеи в неонатальном периоде [20]. Подобные данные были получены и Walz P.C. et al. в 2014 г., согласно которым продолжительность интубации трахеи более 4 нед в первые месяцы жизни в шесть раз повышает риск развития дисфонии (ОШ = 6,4; ДИ 95% 1,9–21,6) [21].

Высокая вероятность формирования бронхиальной астмы в популяции глубоко недоношенных детей была доказана большим количеством исследований [22, 23, 24]. Так, в 2013 г. журнал *BMJ* Ореп опубликовал когортное исследование, проведенное в Швеции, согласно которому в изучаемой популяции срок гестации при рождении менее 28 нед был ассоциирован с риском развития бронхиальной астмы в возрасте 5–10 лет ($n = 42334$; ОШ = 2,2; ДИ 95% 1,6–3,1) [22]. Другой мета-анализ, представленный Sonnenschein-van

der Voort A.M. et al. в 2014 г., продемонстрировал схожие результаты ($n = 147\ 000$) [23]. Авторами была установлена достоверная ассоциация между недоношенным сроком гестации и высокой вероятностью появления хрипов в дошкольном возрасте (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,3–1,4) и формированием бронхиальной астмы в старшем возрасте (ОШ = 1,4; ДИ 95% 1,2–1,7) независимо от массы тела при рождении. Высокий риск развития бронхиальной астмы в изучаемой когорте был также связан с большой прибавкой массы тела в раннем возрасте (ОШ = 4,5; ДИ 95% 2,6–7,8). Подобные данные были продемонстрированы и Belfort M.B. et al. в 2015 г., согласно которым в исследуемой популяции недоношенных детей со сроком гестации менее 37 нед распространенность бронхиальной астмы в 8-летнем возрасте составляла 17%. И большая прибавка массы тела на 1-м году жизни являлась статистически достоверным фактором риска развития (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1–1,5) [24]. При этом авторами не было установлено проективного эффекта в отношении формирования бронхиальной астмы в изучаемый возрастной период и ускоренного роста в первый год жизни (ОШ = 1,1; ДИ 95% 0,9–1,3).

Учитывая высокий риск развития обструктивных респираторных заболеваний у детей, рожденных преждевременно, большое количество исследований направлено на оценку функции внешнего дыхания в изучаемой когорте [25, 26]. Так, по результатам исследования Welsh L. et al., опубликованного в 2010 г., дети со сроком гестации менее 25 нед к 11 годам жизни демонстрируют достоверно более низкие уровни объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), транспорта газов и существенно более высокие уровни остаточного объема легких и отношения остаточного объема легких к общему объему легких в сравнении с контрольной группой ($n = 76$). При этом частота БД в изучаемой группе составляла 71% [25]. Hirata K. et al. в 2014 г. по результатам исследования установили, что низкое соотношение $ОФВ_1$ и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в школьном возрасте у детей, рожденных с ЭНМТ, ассоциировано с кистозными изменениями в легких в неонатальном периоде ($n = 656$, $p < 0,05$) [26].

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Доказанный факт увеличения в популяции недоношенных детей частоты ожирения и метаболического синдрома впоследствии приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Так, в 2014 г. в журнале *European Journal of Epidemiology* было опубликовано исследование риска сосудистых и ишемических заболеваний в когорте взрослых людей, родившихся преждевременно [27]. Анализ показал, что срок гестации менее 32 нед при рождении ассоциирован с 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой патологии (ОШ = 1,9; ДИ 95% 1,1–3,5) в сравнении с доношенными сверстниками. При этом срок гестации 32–36 нед не являлся фактором риска данной группы заболеваний. Авторы отмечают, что лидирующую роль занимает артериальная гипертензия, что было доказано, в том числе, и в других исследованиях. Так, в 2015 г. в журнале *Pediatrics International* была опубликована работа по анализу взаимосвязи недоношенного срока беременности и уровня артериального давления в возрасте 9–12 лет ($n = 182$) [28]. Авторы установили обратную статистически достоверную ассоциацию между гестационным возрастом при рождении и уровнем систолического артериального давления в изучаемой когорте в школьном возрасте. Подобные данные были зафиксированы в Швеции Johansson et al., которые также показали обратную корреляцию между уровнем систолического и диастолического давления и сроком гестации [29]. Другое исследование, проведенное Sipola-Leppänen M. et al., продемонстрировало в группе взрослых людей, родившихся ранее 34 нед, статистическое увеличение артериального давления на 5,5 мм рт. ст. во время бодрствования ($p < 0,05$) и увеличение систолического артериального давления во время сна на 6,4 мм рт. ст. в сравнении с доношенными сверстниками ($n = 114$) [30].

В работе, опубликованной в журнале *Journal of Pediatrics* в 2015 г., авторы установили в группе подростков, которые были рождены преждевременно, статистически достоверное увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (ОШ = 27,4; ДИ 95% 6,0–48,2), которая в свою очередь коррелировала с повышением систолического артериального давления в изучаемой когорте ($r = 0,29$; $p = 0,0013$) [31].

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Распространенной проблемой в выхаживании популяции глубоко недоношенных детей остается на сегодняшний день сепсис [32]. Boghossian N.S. et al. в 2013 г. опубликовали данные о наиболее распространенных микроорганизмах, вызывающих поздний сепсис у маловесных пациентов в отделениях интенсивной терапии ($n = 20\ 472$) [32].

Среди них лидирующую позицию занимал коагулазо-негативный стафилококк, вызывающий 53% случаев позднего сепсиса у детей из одноплодных беременностей ($n = 15\,178$) и 49% из многоплодных ($n = 5294$) [32]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в исследовании Dong Y. et al., опубликованном в 2014 г. [33].

Кровотворная функция у детей, рожденных ранее 37 нед, характеризуется некоторыми особенностями, которые в свою очередь имеют отдаленные неблагоприятные исходы, что было продемонстрировано некоторым количеством авторов [34, 35]. Так, Hsiao R. et al. в 2005 г. установили, что лейкомоидные реакции среди детей с ЭНМТ ($n = 152$) наиболее часто регистрировались в течение первых 2 нед жизни, и продолжительность их составляла (3 ± 1) сут [34]. При этом авторами была отмечена ассоциация между лейкомоидными реакциями и более длительным сроком респираторной поддержки ((36 ± 4) против (21 ± 2) сут), большей длительностью кислородной зависимости ((58 ± 6) против (40 ± 3) сут) и более высокой частотой распространения БЛД (54 против 25%) в сравнении с детьми без описанных изменений периферической крови. Кроме того, зарегистрирована наиболее длительная госпитализация в изучаемой популяции недоношенных детей [34]. Другое исследование, опубликованное в 2014 г. в журнале *Journal of Tropical Pediatrics*, продемонстрировало распространенность и основные факторы риска развития железодефицитной анемии в популяции детей со сроком гестации менее 34 нед в скорректированном возрасте 12 мес [35]. Анемия в изучаемой когорте была зарегистрирована в 26,5% случаев ($p < 0,05$), из них доля железодефицитной составила 48% ($p < 0,05$). Авторами были определены факторы риска развития дефицита железа в популяции недоношенных пациентов: употребление коровьего молока ребенком в течение первых 6 мес ($n = 310$; ОШ=1,7; ДИ 95% 1,2–2,5), низкий возраст матери (ОШ = 0,9; ДИ 95% 0,9–1,0), большое число беременностей (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1–1,4) и задержка внутриутробного развития (ОШ = 1,6; ДИ 95% 1,1–2,3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал наличие большого объема информации относительно проспективного наблюдения детей с различным сроком гестации и массой тела при рождении, согласно которой подавляющее большинство в исследуемой популяции имеют в старшем возрасте не только нарушения физиче-

ского и психомоторного развития, но и сопряженные с недоношенностью заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой и кроветворной систем и т.д.

Учитывая представленные данные, в настоящее время существует необходимость не только использования новейших технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 нед, что способствует увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, но и обеспечения полноценной превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов, что позволит предотвратить в будущем развитие и прогрессирование инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей. Кроме того, необходимо оказывать полноценную реабилитационную помощь детям, рожденным преждевременно и реализовавшим нарушения различных органов и систем на всех последующих этапах развития.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ancel P.Y. Epidemiology of preterm births // *Rev. Prat.* 2012; 62 (3): 362–365.
2. Lopez P.O., Brïart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991–2008. A descriptive epidemiological study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12 (Nov. 2): 121. Doi: 10.1186/1471-2393-12-121.
3. Soll R.F. Progress in the care of extremely preterm infant // *JAMA.* 2015; 314 (10): 1007–1008. Doi: 10.1001/jama.2015.10911.
4. Himpens E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review // *Developmental medicine and child neurology.* 2008; 50 (5): 334–340. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x. Epub 2008 Mar 18.
5. Schieve L.A., Tian L.H., Rankin K., Kogan M.D., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children // *Ann Epidemiol.* 2016; 26 (4): 267–274. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.

6. Статистические материалы по заболеваемости детского населения России. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2012.
7. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895–905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187.
8. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines // *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (1): e2451. doi: 10.1097/MD.00000000000002451.
9. Majnemer A., Riley P., Shevell M., Birnbaum R. et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42 (1): 53–60.
10. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С., Аликова О.А., Казакевич Н.В., Лыбурова Т.М., Деев И.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования «НАБАТ» // *Аллергология*. 2004; 2: 1–9.
11. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // *Аллергология*. 2004; 2: 48–55.
12. Mu S.C., Lin C.H., Sung T.C., Chen Y.L. et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants with chorioamnionitis // *Acta Paediatr. Taiwan.* 2007; 48 (4): 207–12.
13. Zhang H., Fang J., Su H., Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999–2009) // *Pediatr. Int.* 2011; 53 (6): 915–20. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03399.x.
14. Chen Y., Ma L.Y., Huang Y., Huang S.M. et al. Association of Ureaplasma urealyticum infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (5): 469–72.
15. Патрушева Ю.С., Куличенко Т.В. Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 24–27.
16. Hasegawa K., Mansbach J.M., Piedra P.A., Dunn M.B. et al. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (5): 1031–4. Doi: 10.1111/ped.12760.
17. Han Y.M., Seo H.J., Choi S.H., Jung Y.J. et al. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Korean Med. Sci.* 2015; 30 (7): 924–31. Doi: 10.3346/jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10.
18. Vrijlandt E.J., Kerstjens J.M., Duiverman E.J., Bos A.F. et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1234–40. Doi: 10.1164/rccm.201211-2070OC.
19. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (3): 398–404. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.037. Epub 2015 Jan 3.
20. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Dysphonia in very preterm children: a review of the evidence // *Neonatology*. 2014; 106 (1): 69–73. Doi: 10.1159/000360841. Epub 2014 May 10.
21. Walz P.C., Hubbell M.P., Elmaraghy C.A. Voice related quality of life in pediatric patients with a history of prematurity // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (7): 1010–4. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.023. Epub 2014 Mar 28.
22. Montgomery S., Bahmanyar S., Brus O., Hussein O. et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study // *BMJ Open*. 2013; 3 (10): e004034. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004034.
23. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C., Annesi-Maesano I. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1317–29. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082. Epub 2014 Feb 12.
24. Belfort M.B., Cohen R.T., Rhein L.M., McCormick M.C. Preterm infant growth and asthma at age 8 years // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; Sep. 9. pii: fetalneonatal-2015-308340. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308340. [Epub ahead of print]
25. Welsh L., Kirkby J., Lum S., Odendaal D. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm // *Thorax*. 2010; 65 (2): 165–72. Doi: 10.1136/thx.2008.107474. Epub 2009 Dec 8.
26. Hirata K., Nishihara M., Shiraishi J., Hirano S. et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birth weight infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100 (4): 314–9. Doi: 10.1136/archdischild-2014-306931. Epub 2015 Mar 17.
27. Ueda P., Cnattingius S., Stephansson O., Ingelsson E. et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study // *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (4): 253–60. Doi: 10.1007/s10654-014-9892-5. Epub 2014 Apr 1.
28. Inomata S., Yoshida T., Koura U., Tamura K. et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (6): 1126–30. Doi: 10.1111/ped.12732. Epub 2015 Nov 16.
29. Johansson S., Iliadou A., Bergvall N., Tuvemo T. et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth // *Circulation*. 2005; 112 (22): 3430–6. Epub 2005 Nov 21.

30. Sipola-Leppänen M., Karvonen R., Tikanmäki M., Matinonli H.M. et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm // *Hypertension*. 2015; 65 (3): 615–21. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.04717. Epub 2015 Jan 19.
31. Washburn L.K., Nixon P.A., Russell G.B., Snively B.M. et al. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents // *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 76–80. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043. Epub 2015 Apr 11.
32. Boghossian N.S., Page G.P., Bell E.F., Stoll B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births // *J. Pediatr.* 2013; 162 (6): 1120–4, 1124.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089. Epub 2013 Jan 13.
33. Dong Y., Speer C.P. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? // *Int. J. Med. Microbiol.* 2014; 304 (5–6): 513–20. Doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.013. Epub 2014 May 6.
34. Hsiao R., Omar S.A. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction // *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 43–51.
35. Ferri C., Procianny R.S., Silveira R.C. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age // *J. Trop. Pediatr.* 2014; 60 (1): 53–60. Doi: 10.1093/tropej/fmt077. Epub 2013 Sep 17.

Поступила в редакцию 15.06.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе, директор НИИ педиатрии НЦЗД, г. Москва; советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации, Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA).

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии СибГМУ, ректор, г. Томск.

Куликова Кристина Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии СибГМУ, г. Томск.

Желев Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии СибГМУ, г. Томск.

Деева Евгения Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

Колomeец Иван Леонидович, аспирант СибГМУ, г. Томск.

Беляева Ирина Анатольевна, врач-неонатолог НЦЗД, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Давыдова Ирина Владимировна, врач-неонатолог НЦЗД, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Мамедьяров Аяз Магерамович, врач-невролог НЦЗД, г. Москва.

✉ Куликова Кристина Викторовна, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

УДК 616-056.25-053.31-06

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149

For citation: Namasov-Baranova L.S., Deev I.A., Kobayakova O.S., Kulikova K.V., Kulikov E.S., Zhelev V.A., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Belyaeva I.A., Davydova I.V., Mammadyarov A.M. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 140–149.

Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature)

Namasov-Baranova L.S.¹, Deev I.A.², Kobayakova O.S.², Kulikova K.V.², Kulikov E.S.², Zhelev V.A.², Deeva E.V.², Kolomeec I.L.², Belyaeva I.A.^{1,3}, Davydova I.V.^{1,4}, Mammadyarov A.M.¹

¹ Scientific Center of Children Health

2/1, Lomonosov Av., 119991, Moscow, Russian Federation

² *Siberian State Medical University (SSMU)*
2, Moskow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

³ *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)*
1, Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

⁴ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (I.M. Sechenov FMSMU)*
8/2, Trubetskaya Str., 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is dedicated to the analysis of features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low body weight at birth at different ages of life, according to foreign cohort studies of newborns with different gestational age and weight into electronic databases PubMed, Medscape. The results of the study demonstrated the fact that the vast majority of children in the study population are have impaired the physical and neuropsychological development, and associated with prematurity, respiratory, cardiovascular and hematopoietic diseases in older age. In this connection, currently there is a need not only use latest technology of nursing of newborns with a gestational age less than 37 weeks, which increases the survival of low-birth-weight cohort of patients, but also provide full preventive care in women with high perinatal risk and threat of preterm labor, that will prevent in the future the development and progression of disabling diseases in the population of premature infants.

Key words: premature babies, low birth weight, very low birth weight, extremely low birth weight, cerebral palsy, bronchopulmonary dysplasia, asthma, hypertension.

REFERENCES

1. Ancel P.Y. Epidemiology of preterm births // *Rev. Prat.* 2012; 62 (3): 362–5.
2. Lopez P.O., Brūart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991–2008. A descriptive epidemiological study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 121. Doi: 10.1186/1471-2393-12-121.
3. Soll R.F. Progress in the Care of Extremely Preterm Infant // *JAMA.* 2015; 314 (10): 1007–8. Doi: 10.1001/jama.2015.10911.
4. Himpens E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental medicine and child neurology.* 2008 May; 50 (5): 334–340. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x. Epub 2008 Mar 18.
5. Schieve L.A., Tian L.H., Rankin K., Kogan M.D., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children // *Ann Epidemiol.* 2016; 26 (4): 267–74. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.
6. Statisticheskie materialy po zabolevaemosti detskogo naselenija Rossii [Statistical material on the incidence of child population of Russia]. Ministersvo zdravoohraneniya Rossijskoy Federacii. Departament analiza, prognoza i innovacionnogo razvitija zdravoohraneniya FGBU «Centralnii nauchno-issledovatel'skii institut organizacii i informatizacii zdravoohraneniya» Minzdrava Rossii [Russian Federation Ministry of Health. Department of analysis, forecasting and development of innovative healthcare FGBU «Central Research Institute for Public Health» Health Ministry of Russia]. 2012 (in Russian).
7. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895–905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187.
8. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines // *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (1): e2451. doi: 10.1097/MD.0000000000002451.
9. Majnemer A., Riley P., Shevell M., Birnbaum R. et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42 (1): 53–60.
10. Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S., Alikova O.A., Kazakevich N.V., Lyyurova T.M., Deev I.A. Tjagelaja bronhialnaja astma u detei: rezultati mnogocentrovogo nacionalnogo issledovanija «NABAT» [Severe asthma in children: results of a multicenter national study «NABAT»] // *Allergologija – Allergy.* 2004; 2: 1–9 (in Russian).
11. Petrovsky F.I., Ogorodova L.M., Petrovskay Y.A., Deev I.A. Tjagelaja i terapevticheski rezistentnaja astma u detei [Severe and therapeutic resistant asthma in children] // *Allergologija – Allergy.* 2004; 2: 48–55 (in Russian).
12. Mu S.C., Lin C.H., Sung T.C., Chen Y.L. et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants

- with chorioamnionitis // *Acta Paediatr. Taiwan*. 2007; 48 (4): 207–12.
13. Zhang H., Fang J., Su H., Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999–2009) // *Pediatr. Int.* 2011; 53 (6): 915–20. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03399.x.
 14. Chen Y., Ma L.Y., Huang Y., Huang S.M. et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (5): 469–72.
 15. Patrusheva E.S., Klimenko T.V. Laboratornaja diagnostika respiratorno-sincitinalnoy virusnoi infekcii u detei [Laboratory diagnosis of respiratory syncytial virus infection in children] // *Voprosi diagnostiki v pediatrii – Questions of diagnostics in pediatrics*. 2009; 1 (1): 24–27 (in Russian).
 16. Hasegawa K., Mansbach J.M., Piedra P.A., Dunn M.B. et al. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (5): 1031–4. Doi: 10.1111/ped.12760.
 17. Han Y.M., Seo H.J., Choi S.H., Jung Y.J. et al. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Korean Med. Sci.* 2015; 30 (7): 924–31. Doi: 10.3346/jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10.
 18. Vrijlandt E.J., Kerstjens J.M., Duiverman E.J., Bos A.F. et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1234–40. Doi: 10.1164/rccm.201211-2070OC.
 19. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (3): 398–404. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.037. Epub 2015 Jan 3.
 20. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Dysphonia in very preterm children: a review of the evidence // *Neonatology*. 2014; 106 (1): 69–73. Doi: 10.1159/000360841. Epub 2014 May 10.
 21. Walz P.C., Hubbell M.P., Elmaraghy C.A. Voice related quality of life in pediatric patients with a history of prematurity // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (7): 1010–4. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.023. Epub 2014 Mar 28.
 22. Montgomery S., Bahmanyar S., Brus O., Hussein O. et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study // *BMJ Open*. 2013; 3 (10): e004034. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004034.
 23. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C., Annesi-Maesano I. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1317–29. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082. Epub 2014 Feb 12.
 24. Belfort M.B., Cohen R.T., Rhein L.M., McCormick M.C. Preterm infant growth and asthma at age 8 years // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015. Sep. 9. pii: fetalneonatal-2015-308340. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308340. [Epub ahead of print].
 25. Welsh L., Kirkby J., Lum S., Odendaal D. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm // *Thorax*. 2010; 65 (2): 165–72. Doi: 10.1136/thx.2008.107474. Epub 2009 Dec 8.
 26. Hirata K., Nishihara M., Shiraishi J., Hirano S. et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birth weight infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100 (4): 314–9. Doi: 10.1136/archdischild-2014-306931. Epub 2015 Mar 17.
 27. Ueda P., Cnattingius S., Stephansson O., Ingelsson E. et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study // *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (4): 253–60. Doi: 10.1007/s10654-014-9892-5. Epub 2014 Apr 1.
 28. Inomata S., Yoshida T., Koura U., Tamura K. et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (6): 1126–30. Doi: 10.1111/ped.12732. Epub 2015 Nov 16.
 29. Johansson S., Iliadou A., Bergvall N., Tuvemo T. et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth // *Circulation*. 2005; 112 (22): 3430–6. Epub 2005 Nov 21.
 30. Sipola-Leppanen M., Karvonen R., Tikanmäki M., Mattioli H.M. et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm // *Hypertension*. 2015; 65 (3): 615–21. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-114.04717. Epub 2015 Jan 19.
 31. Washburn L.K., Nixon P.A., Russell G.B., Snively B.M. et al. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents // *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 76–80. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043. Epub 2015 Apr 11.
 32. Boghossian N.S., Page G.P., Bell E.F., Stoll B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births // *J. Pediatr.* 2013; 162 (6): 1120–4, 1124.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089. Epub 2013 Jan 13.
 33. Dong Y., Speer C.P. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? // *Int. J. Med. Microbiol.* 2014; 304 (5–6): 513–20. Doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.013. Epub 2014 May 6.
 34. Hsiao R., Omar S.A. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction // *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 43–51.
 35. Ferri C., Procianny R.S., Silveira R.C. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age // *J. Trop. Pediatr.* 2014; 60 (1): 53–60. Doi: 10.1093/tropej/fmt077. Epub 2013 Sep 17.

Received June 15.2016

Accepted July 25.2016

Namasova-Baranova Leila S., MD, Professor, Corresponding member RAS, Deputy Director SCCH for Science – Director SCCH MHRF, adviser WHO, member of the Executive Committee of the International Pediatric Association, President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Moscow, Russian Federation.

Deev Ivan A., MD, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kobyakova Olga S., MD, Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kulikova Kristina V., Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kulikov Evgeny S., MD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhelev Viktor Al., MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Deeva Evgenia V., PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kolomeec Ivan L., Graduate Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Belyaeva Irina A., Neonatologist of Scientific Center of Children Health, Neonatologist of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Davydova Irina V., Neonatologist of Scientific Center of Children Health, Neonatologist of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russian Federation.

Mammadyarov Ayz M., Neurologist of Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation.

✉ **Kulikova Kristina V.**, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

УДК 616.34-007.12-071

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-150-155

Для цитирования: Емельянова Ю.А., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Павлов А.В., Мартыненко О.В. Глютеновая энтеропатия: клинические наблюдения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 150–155.

Глютеновая энтеропатия: клинические наблюдения

Емельянова Ю.А.¹, Бикбавова Г.Р.¹, Третьякова Т.В.², Павлов А.В.², Мартыненко О.В.²

¹ Омский государственный медицинский университет
Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

² Областная клиническая больница
Россия, 644043, г. Омск, ул. Березовая, 3

РЕЗЮМЕ

Представлены клинические наблюдения пациентов с диагнозом глютеновая энтеропатия, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Омска. Случаи представляют интерес для врачей различных специальностей при проведении дифференциальной диагностики анемического синдрома и синдрома мальабсорбции, демонстрируют как классический вариант, так и атипичные формы течения заболевания. Диагностический процесс при целиакии базируется на трех ключевых позициях: клинические данные, гистологическая картина и серологические маркеры. Клиническая картина целиакии характеризуется выраженным полиморфизмом, выходя за рамки лишь гастроэнтерологической патологии. Для скрининга глютенчувствительной целиакии обычно используют антитела к тканевой транслугтаминазе. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки является определяющим критерием в диагностике целиакии. Применение специфической аглютеновой диеты приводит к положительной динамике болезни и улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: глютеновая энтеропатия, целиакия, анемия, клинический случай.

Глютеновая энтеропатия (целиакия) – иммунологически опосредованная непереносимость белкового злака глютена, приводящая к атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки и синдрому мальабсорбции [1]. Болезнь возникает у генетически предрасположенных людей с HLA DQ2 или DQ8-аллелями в ответ на употребление в пищу глютена – растительного белка, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене [2, 3, 4]. Современные исследования показали, что ген, ответственный за предрасположенность к целиакии, встречается довольно часто. Частота целиакии в странах Европы достигает 1%. Почти 80% больных глютеновой энтеропатией составляют

женщины [5]. В нашей стране крупных эпидемиологических исследований не проводилось. В 1992 г. Ричард Логан выдвинул гипотезу, согласно которой проблему целиакии можно сравнить с айсбергом, надводная часть которого представляет собой частоту типичных форм, в то время как большая его подводная часть включает в себя бессимптомные и латентные формы, создающие проблему для диагностики.

Заболевание может протекать в классическом варианте (диарея, метеоризм, боли в животе, стеаторея, отставание в физическом развитии) и в виде скрытых и атипичных форм с внекишечными проявлениями [6] (таблица). Целиакия «прячется» под видом множества заболеваний, за что получила свое символическое название «великий мим» [7, 8].

✉ Емельянова Юлия Александровна, e-mail: neganova.y@mail.ru

Т а б л и ц а

Атипичные клинические проявления целиакии	
Неспецифические симптомы	Хроническая усталость, слабость, утомляемость, раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	Рецидивирующие боли в животе, вздутие живота, тошнота, запоры, повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	Гипертиформный дерматит, алопеция, витилиго, атопический дерматит, афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы	Боли в костях, остеопороз, остеомаляция, повторные переломы, артриты, боли в суставах, множественный кариес, дефект зубной эмали, низкий рост
Гематологические проявления	Кровотечения, анемия
Неврологические проявления	Головные боли, нарушения сна, депрессия, полинейропатия
Нарушения репродуктивной функции	Задержка полового развития, женское и мужское бесплодие, привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

Поздняя диагностика, связанная с разнообразием клинической картины глютеновой энтеропатии, затрудняет своевременную постановку диагноза и значительно снижает качество жизни пациентов. Большую роль в установлении диагноза играет определение антител к глиадину, эндомиозию и тканевой трансглутаминазе, причем последние два обладают высокой специфичностью. Решающую роль в диагностике целиакии играет морфологическая картина биоптатов из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, атрофия ворсинок и гиперплазия крипт.

Приводим клинические наблюдения пациентов находящихся на лечении в отделении гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Омска, свидетельствующие о разнообразии клинической картины глютеновой энтеропатии.

Пациентка К., 34 года. Поступила с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз в сутки без патологических примесей, урчание, вздутие в животе, похудела на 15 кг за 4 мес. Известно, что с детского возраста – железодефицитная анемия, в связи с чем принимала препараты железа с временным эффектом. Ухудшение в последние 2 нед –

возникла склонность к жидкому стулу до 6–7 раз в сутки, урчание, вздутие живота, была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии. Особенности общего осмотра: пониженное питание, ИМТ 16 кг/м². Кожа бледная, тургор снижен. Живот обычных размеров, при пальпации болезненный в околопупочной области.

При обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (ОАК): гемоглобин – 101 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, СОЭ – 26 мм/ч, гематокрит – 28%; в Б/Х крови альбумин – 33 г/л, общий белок – 55,33 г/л, АЛТ – 229 ед/л, АСТ – 115 ед/л, ЩФ – 514 ед/л, железо – 4,8 мкмоль/л. Антитела к эндомиозию (Anti-EMA): IgA – 75,5 ед/мл, IgG – 78,2 ед/мл, антитела к тканевой трансглутаминазе (Anti-tTG): IgA – 27 ед/мл, IgG – 25 ед/мл. Исследования на весь спектр маркеров вирусных гепатитов и другие возможные причины гепатита отрицательные. Фиброгастроэноскопия (ФГДС): поверхностный гастрит, дуоденит. Результат морфологического исследования биоптата из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), атрофия ворсинок и гиперплазия крипт (рис. 1). УЗИ абдоминальное: гепатомегалия, диффузные изменения в печени и поджелудочной железе.

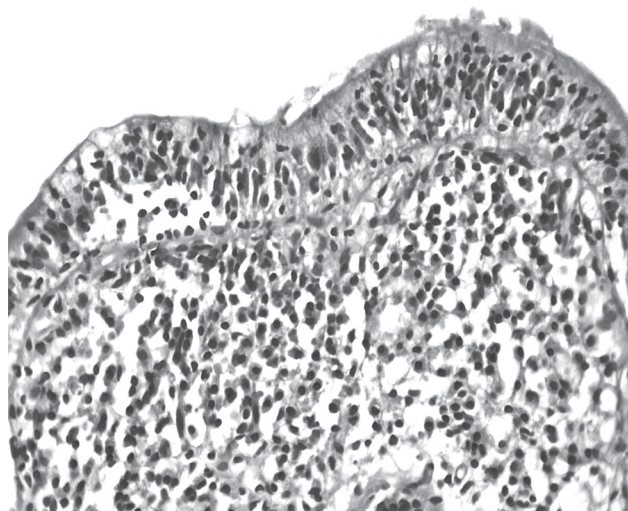


Рис. 1. Морфологическая картина биоптата у пациентки К.

Клинический диагноз. Основное заболевание: глютеновая энтеропатия, типичное течение. Осложнения основного заболевания: синдром мальабсорбции: железодефицитная анемия легкой степени, гипоальбуминемия. Недостаточность питания (ИМТ 16 кг/м²). Реактивный гепатит с явлениями внутрипеченочного холестаза. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, дуоденит.

Больной назначена аглютеновая диета, ферментные препараты, гепатопротекторы, препараты железа. Выписалась с улучшением – стул нормализовался, уменьшилось вздутие и урчание в животе, улучшился аппетит, стала прибавлять в весе. При повторной госпитализации на фоне строгого соблюдения аглютеновой диеты отмечалась клиническая ремиссия, нормализация иммунологических показателей и морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки.

Пациентка С., 36 лет. Поступила с жалобами на выраженную слабость, утомляемость, высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностях, спине, боль и вздутие в животе, запоры до 3 сут, снижение массы тела на 5 кг за последние 2 мес. Со слов матери известно, что при переходе с грудного вскармливания появился частый жидкий стул, обследована в стационаре, рекомендовано ограничение продуктов, содержащих злаковые культуры. На фоне соблюдения диеты – стул оформленный один раз в сутки. Употребляла в пищу хлеб, каши. Изменения частоты и формы дефекации не отмечалось. Во время беременности впервые обратили внимание на анемию, принимала препараты, содержащие железо с кратковременным эффектом. В возрасте 25 лет появилась полиморфная сыпь, локализованная на лице, верхних и нижних конечностях, спине; кожный зуд, запоры до 2 сут, чувство вздутия живота. Наблюдалась у дерматолога, лечение эффекта не приносило. В ноябре 2015 г. увеличилось количество высыпаний на теле, появилась боль в животе, запоры до 3 сут. Консультирована дерматологом, диагностирован герпетиформный дерматит Дюринга, рекомендован прием преднизолона, на фоне его приема отметила уменьшение сыпи и кожного зуда. В связи с сохраняющимися болями в животе, запорами и выраженной слабостью поступила в отделение гастроэнтерологии.

Особенности общего осмотра. Питание понижено (ИМТ 18 кг/м²). Телосложение астеническое. Кожа бледная, высыпания на коже лица, спины, верхних и нижних конечностях, представленные розеолезными пятнами, волдырями, папулами и различной величины пузырями, после вскрытия образуются эрозии, корки в исходе которых остается пигментация (рис. 2).

При обследовании выявлены изменения в ОАК: гемоглобин – 82 г/л, лейкоциты – $11,5 \times 10^9$ /л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, содержание НВ в одном эритроците – 20 PG, СОЭ – 25 мм/ч. Железо – 4,76 мкмоль/л. Антитела к глиадину: IgA – 100 ед/мл, IgG – 100 ед/мл, Anti-EMA: IgA – 102,5 ед/мл, IgG – 97 ед/мл. Anti-tTG: IgA – 32 ед/мл,



Рис. 2. Дерматит Дюринга у пациентки С.

IgG – 37 ед/мл. ФГДС: катаральный эзофагит. Недостаточность кардии. Эрозии антрального отдела желудка. Эритематозный, экссудативный гастрит с поражением антрума, патологические изменения слабые. НР-ассоциированный. Морфологическое исследование биоптата дуодено-еюнальной области: гипотрофия слизистой оболочки тонкой кишки, атрофия кишечных ворсинок, углубление крипт, увеличение межэпителиальных лимфоцитов. Фиброколоноскопия (ФКС) – осмотр до печеночного изгиба, далее сильная боль. Слизистая оболочка на осмотренных участках гиперемирована. Долихосигма.

Клинический диагноз. Основное заболевание: глютенная энтеропатия, атипичная форма. Герпетиформный дерматит Дюринга. Осложнения основного заболевания: железодефицитная анемия, средней степени тяжести. Недостаточность питания (ИМТ 18 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Катаральный эзофагит. Недостаточность кардии. Хронический неатрофический гастрит с наличием эрозий, НР-ассоциированный, обострение. Хронический дуоденит. Хронический колит. Долихосигма.

Больной назначена аглютеновая диета, терапия препаратами железа, ингибиторами протонной помпы, ферментами. Уже во время нахождения в стационаре на фоне терапии стала отмечать уменьшение количества высыпаний на теле, стул

один раз в сутки, исчезли запоры, вздутие и урчание в животе, стала прибавлять в весе.

Пациентка Д., 42 года. Поступила с жалобами на жидкий стул до 10 раз в сутки без патологических примесей, рвоту съеденной пищей, вздутие живота, судороги в верхних и нижних конечностях, снижение массы тела на 9 кг за последние 2 мес. Из анамнеза известно, что около 15 лет – анемия, принимала препараты железа с временным эффектом. В течение последних 2 мес отмечает появление вышеперечисленных жалоб, интенсивность которых постепенно нарастала.

Особенности общего осмотра: состояние средней степени тяжести. Питание снижено (ИМТ 17 кг/м²). Кожа бледная. Сухожильные рефлексы рук и ног одинаковы, живые. Мышцы нормотоничны. Осмотр затруднен ввиду выраженной болезненности в мышцах рук. Не дает их разогнуть, кричит от боли. Парезов нет. Живот вздут, при пальпации мягкий болезненный по ходу толстой кишки.

При обследовании были выявлены изменения в ОАК: гемоглобин – 104 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 28 мм/ч, гематокрит – 32%; в Б/Х крови: альбумин – 32 г/л, общий белок – 44,33 г/л, К – 2,7 ммоль/л, железо – 5,2 мкмоль/л. Результаты инструментального обследования: рентгенография ОБП – раздутые петли тонкой кишки. УЗИ ОБП – калькулезный холецистит, раздутые петли кишечника до 37 мм. МСКТ ОБП: метеоризм, много жидкости в тонкой кишке. Калькулезный холецистит. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. ФКС – органической патологии не выявлено. Гипотонус толстой кишки (симптом «слипшейся трубки»). УЗИ органов малого таза – объемных образований в малом тазу не выявлено.

В связи с наличием признаков кишечной непроходимости наблюдалась в хирургическом отделении, где проводилась консервативная терапия, что позволило стабилизировать состояние пациентки и корректировать электролитные нарушения. В последующем на фоне расширения диеты (энтерального питания) вновь появилась диарея. Проводился дифференциальный диагноз между заболеваниями тонкой кишки, в клинике которых присутствуют синдромы мальабсорбции и кишечной непроходимости. При исследовании уровня антигладиналовых антител выявлены их высокие уровни: AGA-IgA – 45,4 ед/мл, AGA-IgG – 42,1 ед/мл. Anti-EMA: IgA – 87 ед/мл, IgG – 95 ед/мл. Anti-tTG: IgA – 20 ед/мл, IgG – 22 ед/мл. Диагноз «глютеновая энтеропатия» был подтвержден при морфологическом исследовании биоптата постбульбарного отдела двенадцатипер-

стной кишки, выполненного при ФГДС: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, атрофия ворсинок и гиперплазия крипт.

Клинический диагноз. Основное заболевание: глютеновая энтеропатия, атипичное течение. Осложнения основного заболевания: синдром мальабсорбции: гипоальбуминемия, гипокалиемия, железодефицитная анемия легкой степени. Недостаточность питания (ИМТ 17 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, НР-ассоциированный, обострение. Хронический дуоденит. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.

Пациентке назначена аглютеновая диета, продолжена терапия препаратами железа, коррекция электролитных и белковых нарушений. На фоне лечения состояние стабилизировалось, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, многообразие вариантов клинического течения создает значительные сложности для ранней диагностики глютеновой энтеропатии. На основании представленных клинических наблюдений, а также анализа литературных источников сделаны следующие выводы: возраст на момент начала целиакии может быть от раннего детского до зрелого; при анемии, рефрактерной к лечению препаратами железа в сочетании с дефицитом массы тела (ИМТ 16–18 кг/м²) и кишечными проявлениями различной степени выраженности требуются исследования для исключения целиакии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике // *Лечащий врач*. 2012; 8: 5–10.
2. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., Barrett J.S., Haines M., Doecke J.D., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106 (3): 508–14. doi: 10.1038/ajg.2010.487. Epub 2011 Jan 11.
3. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., Goldberg E., Guerrierio A., Fasano A. Effect of gliadin on permeability of

- intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity // *Nutrients*. 2015; 7(3): 1565–1576. doi: 10.3390/nu7031565.
4. Wacklin P., Laurikka P., Lindfors K., Collin P., Salmi T., Lähdeaho M.L., Saavalainen P., Mäki M., Mättä J., Kurppa K., Kaukinen K. Altered Duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet // *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109 (12): 1933–1941. doi: 10.1038/ajg.2014.355. Epub 2014 Nov 18.
 5. Лазебник А.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Федоров Е.Д., Медведева О.И., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 5 (117): 3–12.
 6. Aziz I., Sanders D. S. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? // *Proc Nutr Soc*. 2012; 5 (3): 1–7.
 7. Ayar K., Tunç R., Pekel H., Küçük A., Esen H.H., Çifçi S., Ataseven H. The frequency of Sjogren's syndrome in celiac patients; a cross-sectional controlled clinical trial // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74: 1094–1095. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.5270
 8. Marino M., Casale R., Nardi S.Di, Gerratana G., Santulli M., Angeloni A., Borghini R., Donato G., Porowska B., Tiberti A., Rossi M., Tola M. Di, Picarelli A. Effects of modified wheat gluten administration in patients with celiac disease: Results of a double-blind, gluten-controlled clinical trial // *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48: e93.

Поступила в редакцию 06.04.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Емельянова Юлия Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ОмГМУ, г. Омск.

Бикбавова Галия Равильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ОмГМУ, г. Омск.

Третьякова Татьяна Валентиновна, зав. гастроэнтерологическим отделением Областной клинической больницы, г. Омск.

Павлов Алексей Вячеславович, зав. патологоанатомическим отделением Областной клинической больницы, г. Омск.

Мартыненко Ольга Валерьевна, врач гастроэнтерологического отделения Областной клинической больницы, г. Омск.

✉ Емельянова Юлия Александровна, e-mail: neganova.y@mail.ru

УДК 616.34-007.12-071

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-91-96

For citation: Emel'yanova Yu.A., Bikbavova G.R., Tret'yakova T.V., Pavlov A.V., Martunencko O.V. Celiac disease: clinical observations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 91–96.

Celiac disease: clinical observations

Emel'yanova Yu.A.¹, Bikbavova G.R.¹, Tret'yakova T.V.², Pavlov A.V.², Martunencko O.V.²

¹ Omsk State Medical University
12, Lenina St., Omsk, 644043, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital
3, Berezovaya St., Omsk, 644043, Russian Federation

ABSTRACT

Presented clinical cases of patients with a diagnosis of gluten enteropathy in treatment in the department of gastroenterology Regional Clinical Hospital. The case is of interest to doctors of different specialties for the differential diagnosis of anemia and malabsorption syndrome, demonstrate both the classic version, and atypical forms of the disease course. Diagnosis of celiac disease is based on three key positions: clinical find-

ings, histology and serological markers. The clinical picture of celiac disease is characterized by pronounced polymorphism, by going beyond the a gastroenterological pathology. For screening of gluten sensitive celiac typically used an antibody to tissue transglutaminase. Morphological research of the mucous membrane of the small intestine is the determining criterion in the diagnosis of celiac disease. The use of specific gluten-free diet leads to the positive dynamics of the disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: gluten enteropathy, celiac disease, a clinical case.

REFERENCES

1. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Tseliakiya: iskhody i novyye podkhody k diagnostike [Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnostics] // *Lechashchiy vrach – The treating physician*. 2012; 8 (in Russian).
2. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., Barrett J.S., Haines M., Doecke J.D., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease : a double-blind randomized placebo-controlled trial // *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106 (3): 508–14. doi: 10.1038/ajg.2010.487. Epub 2011 Jan 11.
3. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., Goldberg E., Guerrierio A., Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity // *Nutrients*. 2015; 7(3): 1565–1576. doi: 10.3390/nu7031565.
4. Wacklin P., Laurikka P., Lindfors K., Collin P., Salmi T., Lähdeaho M.L., Saavalainen P., Mäki M., Mätti J., Kurppa K., Kaukinen K. Altered Duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet // *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109 (12): 1933–1941. doi: 10.1038/ajg.2014.355. Epub 2014 Nov 18.
5. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Fedorov E.D., Medvedeva O.I., Seliverstov P.V., Solov'yeva E.A., SHabanova A.A., Zpuravleva M.S. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tseliakii vzroslykh [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult celiac disease] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and clinical gastroenterology*. 2015; 5 (117): 3–12 (in Russian).
6. Aziz I., Sanders D. S. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? // *Proc Nutr Soc*. 2012; 5 (3): 1–7.
7. Ayar K., Tunz R., Pekel H., Къзык А., Esen H.H., Zifzi S., Ataseven H. The frequency of Sjogren's syndrome in celiac patients; a cross-sectional controlled clinical trial // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74: 1094–1095. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.5270
8. Marino M., Casale R., Nardi S. Di, Gerratana G., Santulli M., Angeloni A., Borghini R., Donato G., Porowska B., Tiberti A., Rossi M., Tola M. Di, Picarelli A. Effects of modified wheat gluten administration in patients with celiac disease : Results of a double-blind, gluten-controlled clinical trial // *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48: e93.

Received April 06.2016

Accepted July 25.2016

Emel'yanova Yuliya A., Intern of the Department Hospital Treatment with the Course of Endocrinology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Bikbavova Galiya R., PhD, Associate Professor of the Department Hospital Treatment with the Course of Endocrinology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Tret'yakova Tat'yana V., Head of the Gastroenterological Department, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation.

Pavlov Aleksey V., Head of the Autopsy Department, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation.

Martunencko Olga V., Doctor of the Gastroenterological Department, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation.

✉ **Emel'yanova Yuliya A.**, e-mail: neganova.y@mail.ru

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Оригинальную версию «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>.

В своей редакционной политике журнал следует принципам целостности публикаций в научных журналах, соответствующим положениям авторитетных международных ассоциаций, таких как Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), European Medical Writers Association (EMWA) и World Association of Medical Editors (WAME), устанавливающих стандарты этического поведения всех вовлеченных в публикацию сторон (авторов, редакторов журнала, рецензентов, издательства и научного общества). Журнал с помощью всестороннего, объективного и честного рецензирования стремится отбирать для публикации лишь материалы, касающиеся научных исследований наивысшего качества.

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Наименование и содержание научных работ, публикуемых в журнале «Бюллетень сибирской

медицины / Bulletin of Siberian Medicine», должно соответствовать двум отраслям науки (медицинские науки, биологические науки) и четырем группам специальностей научных работников (14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки, 14.04.00 – Фармацевтические науки, 03.01.00 – Физико-химическая биология).

Публикуемые материалы должны соответствовать следующим критериям:

- Научная актуальность и значимость проблемы, которой посвящена статья (тематика статьи должна представлять интерес для широкого круга исследователей, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями новых медицинских технологий).
- Высокая степень доказательности (современная исследовательская база, наличие сертификатов на оборудование, достаточный объем выборки и подходы к математической обработке результатов исследования).
- Концептуальный характер исследования (авторы не должны ограничиваться констатацией фактов, необходим анализ полученного материала с учетом данных литературы, должны быть высказаны новые идеи и гипотезы).

Журнал не публикует статьи обзорного и медикостатистического характера, не содержащие критического анализа проблемы и не отражающие вклада авторов в анализируемую проблему.

ОСНОВНЫЕ РУБРИКИ ЖУРНАЛА

- Передовая статья
- Оригинальные статьи
- Обзоры и лекции
- Случай из клинической практики
- Письма в редакцию

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В данной рубрике публикуются статьи проблемного характера, посвященные актуальным проблемам биологии и медицины, основанные на анализе данных литературы и собственных работ. Одно из ключевых требований — в списке цитирования должно быть не менее пяти работ автора, а также статьи, опубликованные в авторитетных журналах с высоким импакт-фактором.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В данной рубрике публикуются материалы экспериментальных и клинических исследований, выполненных на стыке медицины с другими науками (естественными и техническими).

Также может быть опубликована информация о нестандартных решениях в диагностике и лечении, материалы историко-биографического характера, которые освещают события в медицинской науке, имеющие научно-историческое значение, или представляют ученых, внесших значительный вклад в медицинскую науку.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Рубрика включает аналитические обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В рубрике описываются случаи из клинической практики, представляющие научно-практический интерес.

Отдается предпочтение редко встречающимся, нетипично протекающим заболеваниям, случаям лекарственного патоморфоза.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

В данной рубрике публикуются краткие статьи заявочного характера, научные гипотезы, обсуждение ранее опубликованного в журнале материала.

Рукописи, поступившие в редакцию, проходят обязательное конфиденциальное рецензирование. В случае замечаний рецензента рукопись направляется авторам для доработки.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов.

Плата с аспирантов за публикацию моноавторских рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах на белой бумаге формата А4.

Поля 2 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта 12 пунктов через 1,5 интервала.

Объем рукописи: передовая статья, обзоры, лекции – 15–20 страниц; оригинальные статьи – 10–12 страниц; случай из клинической практики и историко-медицинские статьи – 5–6 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3–4 страницы машинописного текста, включая литературу, таблицы и подписи к рисункам.

Страницы рукописи следует нумеровать. На титульном листе должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание своей статьи редакции.

Электронный вариант статьи прилагается в обязательном порядке в формате Microsoft Word (*.doc), рисунки представляются отдельными файлами в формате *.tif, *.jpg, *.cdr, *.ai. Каждый файл именуется по фамилии первого автора.

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в редакцию журнала «Бюллетень сибирской медицины», должен включать в себя:

1. Сопроводительное письмо.
2. Рукопись, которая должна содержать два блока (в общем файле).

Русскоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- Текст.
- Конфликт интересов.
- Источник финансирования.
- Соответствие принципам этики.
- Благодарности (если применимо).
- Список литературы.
- Сведения об авторах.
- Таблицы, названия рисунков в порядке их представления в рукописи.
- Рисунки (отдельными подписанными файлами).

Англоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- References.
- Сведения об авторах.

1. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

Предоставляется на отдельном листе. Рукописи должны быть представлены с письмом, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов финансирования; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) авторы несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) источники поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств или всего перечисленного; 7) информацию о соблюдении этических норм.

Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах:

- 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие.

Должна быть описана роль спонсора (спонсоров) в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании.

Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением прин-

ципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

В сопроводительном письме, служащем официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы, необходимо указать предположительные сроки защиты.

2. РУКОПИСЬ

Русскоязычный блок

Титульный лист:

- 1) название статьи;
- 2) фамилии и инициалы авторов;
- 3) полные названия учреждений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), полный почтовый адрес учреждений;
- 4) информация об авторах: фамилии, имена и отчества (полностью) каждого из авторов с указанием ученой степени, звания, должности, места работы, города, страны, электронной почты; мобильный телефон автора, ответственного за контакты с редакцией (номер телефона в журнале не указывается).

Резюме и ключевые слова

Резюме объемом не менее 250 слов (750 знаков), должно содержать следующую информацию:

- а) цель работы в сжатой форме;
- б) методы исследования (если необходимо, то указать их преимущества по сравнению с ранее применявшимися методическими приемами);
- в) характеристику материала;
- г) основные результаты;
- д) выводы или заключение.

Все аббревиатуры в резюме необходимо раскрывать (несмотря на то, что они будут раскрыты в основном тексте статьи).

Текст резюме должен быть связанным, с использованием слов «следовательно», «например», «в результате».

На сайте британского издательства Emerald приведены примеры качественных рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи – <http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>).

Ключевые слова (от трех до восьми помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова»). Ключевые слова должны использовать тер-

мины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах.

Основной текст

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: а) введение; б) материал и методы; в) результаты; г) обсуждение; д) заключение.

Введение

В разделе дается обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

Материал и методы

В разделе приводится дизайн исследования. Если использовался процесс рандомизации, поясняется, как он проводился для формирования групп. Если использовался «слепой» контроль, описывается, какие методы были применены для его обеспечения. Сообщается число случаев, когда наблюдение осуществлялось не до конца исследования (например, количество больных, выбывших из клинического испытания), и их причина.

Необходимо избегать употребления статистических терминов, таких как «рандомизированный», «значимый», «корреляции» и «выборка» для обозначения нестатистических понятий. Рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала.

Необходимо указать, какие компьютерные программы использовались в работе, какие статистические методы применялись для обоснования полученных выводов.

Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. В отдельных случаях, когда объем данных не позволяет провести статистический анализ, но фактические результаты обладают существенной новизной в области исследования, статья может быть принята к публикации.

По возможности полученные данные должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.).

Особое внимание следует обратить на корректное представление номинальных и ранговых показателей, которые рекомендуется представлять частотами распределений.

Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; σ – стандартное квадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости и т.д. Если используется выражение типа $M \pm m$, указать объем выборки n . Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки.

Точность представления результатов расчетных показателей должна соответствовать точности используемых методов измерения. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Рекомендуется проводить округление результатов (средних и показателей вариабельности) измерения показателя до одинакового количества десятичных знаков, так как их разное количество может быть интерпретировано как различная точность измерений.

Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, бисериальный и т.п.).

Результаты

В разделе в логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков (графики, диаграммы). Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Если не у всех пациентов группы измеряются все изучаемые признаки, то в таблице должно быть указано число наблюдений по каждому признаку. В качестве альтернативы таблицам с большим числом данных используются графики. На графиках и диаграммах рекомендуется указывать доверительный интервал или квадратичное отклонение. На графиках обязательно должны быть подписи и разметка осей, указаны единицы измерений.

Проценты необходимо представлять в тексте статьи или таблице, одновременно указывая абсолютное значение той величины, которая принята за 100%, например 25% из 120 больных. Другой способ – указание одновременно и процентов, и абсолютных значений, например: 25% (30/120) или 30 (25%) из 120 больных.

В случае если проводится последовательный пересчет процентов, т.е. вычисляется процент от процента (процент от числа объектов исследования в ранее описанной процентами подгруппе), необходимо описать эту процедуру и представить количества объектов исследования, принимаемые последовательно за 100%. Необходимая точность приводимых значений процентов зависит от объема выборки:

- так называемые малые выборки (менее 20 объектов исследования) вообще не принято описывать процентами (так как значение процента оказывается в таких случаях значительно больше абсолютного числа объектов исследования). В этих случаях указываются абсолютные значения частот для значений того или иного признака;

- если объем выборки составляет от 20 до 100 объектов исследования, то проценты представляются в виде целых чисел;

- если объем выборки больше 100 объектов исследования, то процент указывается не более чем с одним разрядом десятичной дроби.

Обсуждение

В разделе следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

При исследовании эффективности медицинских вмешательств следует указать, что являлось критерием эффективности. При исследовании диагностических тестов необходимо привести рассчитанные показатели чувствительности и специфичности метода диагностики и сравнении со стандартом, если он имеется. В обзорных статьях рекомендуется описать методы и глубину поиска статей, критерии включения найденных материалов в обзор.

Заключение

В разделе представляются сформулированные в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Не следует ссылаться на незавершенную работу. Выводы ра-

боты должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер, обусловленный общепризнанными или медицинскими принципами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Указать наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Источник финансирования

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Соответствие принципам этики

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Информация о вкладе авторов

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т. е. участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их

согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

Ссылки, список литературы

Ссылки в тексте статьи (ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления») даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором авторы перечисляются **в порядке цитирования**.

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они были упомянуты. Желательно избегать ссылок на тезисы и статьи из сборников трудов и материалов конференций, поскольку их названия, по требованию зарубежных баз данных, должны быть переведены на английский язык. Еще не опубликованные, но принятые к печати статьи указываются «в печати» или «готовится к выходу», с добавлением письменного разрешения автора и издательства. Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Не следует ссылаться на резюме докладов (abstract), на «неопубликованные наблюдения» и «личные сообщения». Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Список литературы размещается в конце статьи и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи.

Список литературы должен быть напечатан через 1,5 интервала после текста статьи под заголовком «Литература».

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы). В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия

отечественных журналов сокращать нельзя. Недопустимо сокращать название статьи.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице.

Порядок составления списка следующий:

а) автор(ы) книги или статьи. Включаются все авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после запятой – год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем – название книги и ее выходные данные.

Пример

Энциклопедия лекарственных средств / под ред. Ю.Л. Шевченко и др. В 2 т. М.: Ремедиум, 2001: 1175.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов. Название статьи / Название журнала (курсивом). Год; том (номер журнала): номера страниц «от» и «до». После названия журнала ставится точка. Сокращенные названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии.

Пример

Шишкин С.В., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Симонова Г.И. Метаболический синдром и риск инсульта в популяции Новосибирска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (3): 53–57.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки.

Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.citethisforme.com>.

Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Данный сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования АМА. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 г. и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 г.) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Пример

Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. The New England Journal of Medicine. 2009;338:a2752. DOI: 10.1136/bmj.a2752

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до отказа в праве на публикацию.

Рисунки

Все рисунки (диаграммы, фотографии) нумеруются. В тексте должна быть ссылка на соответствующий рисунок.

Не допускается включение рисунков в файл с текстом статьи. В электронном виде принимаются как сканированные, так и выполненные в графических редакторах *.tif, *.jpg, *.cdr, *.ai с разрешением не менее 300 dpi. Каждый файл должен содержать один рисунок. Названия и детализированные изменения должны содержаться в подписях к рисункам.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальные источники представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

В печатном варианте каждый рисунок должен иметь приклеенный сзади ярлычок, содержащий номер рисунка, фамилию автора и обозначение верха. В электронном варианте каждый рисунок должен сопровождаться подрисуночной подписью. Опись рисунков и подписи к ним даются с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать

представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Для сноски применяется символ *. Если используются данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название.

Англоязычный блок

Article title

Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Author information

Указать ФИО полностью, степень, звание, должность, место работы, город, страну. ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Пример

Schastny Evgeny D., DM, Professor, Head of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Affiliation

Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения и почтовый адрес. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Пример

Mental Health Research Institute
4, Aleutskaya St., Tomsk, 634014, Russian Federation

Abstract

Резюме статьи на английском языке должно по смыслу и структуре соответствовать русскоязычному, по содержанию может быть более полным. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог. Во избежание искажения основных понятий желательно иметь соответствующие английские термины. Это особенно важно, когда приводятся названия особых заболеваний, синдромов, упоминаются авторы или конкретные методы.

Key words

Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

References

Если статья написана на латинице (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Пример

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002; 122 (8): 785–787.

Если статья написана НЕ на латинице – на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т.д., нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации.

Транслитерацию следует проводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год; том (номер); страницы. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (in Russian). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример

Shishkin S.V., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Simonova G.I. Metabolicheskij sindrom i risk insulta v populaciji Novosibirsk [Metabolic syndrome and risk of stroke in the population of Novosibirsk] // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (3): 53–57 (in Russian).

Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

3. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

4. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

5. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

6. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

9. Каждый номер журнала формируется ответственным редактором. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование и оценку эксперта по статистике представляются на рассмотрение редакционной коллегии, кото-

рая принимает решение о публикации. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 3 лет с момента публикации.

10. Все выбранные статьи поступают в работу к редактору и корректору. После создания макета статьи и его редактирования, макетированная статья согласовывается с автором.

Авторское право и издательская политика

Редакция не рассматривает рукописи, временно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации.

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в том числе на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Присланные рукописи, которым отказано в публикации, не возвращаются.

Правила оформления статей и списка литературы представлены на сайте журнала: <http://bulleten.tomsk.ru>

Материалы статей направляются в Издательство СибГМУ по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 107. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru; тел.: 8(382-2)51-41-53.



Экспозиции из фондов музея СибГМУ. 2016 г.



Научно-практический рецензируемый журнал
**БЮЛЛЕТЕНЬ
СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ**
Byulleten' sibirskoi meditsiny

ISSN: 1682-0363 (Print)
ISSN: 1819-3684 (Online)

Личный кабинет

Логин

Пароль

☐ Запомнить меня

главная о журнале зарегистрироваться поиск свежий номер архив новости авторам архив 2002-2011

Поиск

Все

Листать

- по выпускам
- по авторам
- по заглавиям

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM

Том 15
№ 3, 2016

Научно-практический рецензируемый журнал

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г.

Главный редактор — академик РАН В.В. Новицкий.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7368 от 28.03.2001 г.

ISSN 1682-0363

Отправить рукопись



Главный редактор
**Новицкий Вячеслав
Викторович**

OPEN ACCESS

Облако тегов

- адаптация артериальная гипертензия
- бронхиальная астма
- воспаление ринит
- дети история
- медицины
- ишемическая болезнь сердца
- магнитно-резонансная томография
- метаболический синдром
- ожирение
- окислительный стресс
- подростки сахарный диабет
- сахарный диабет 1-го типа
- сахарный диабет 2-го типа
- спортсмены
- туберкулез
- туберкулез легких
- хроническая обструктивная болезнь

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:

- РИНЦ (RSCI; Science Index)
- Киберленинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на страницах «Бюллетеня сибирской медицины» публикуются лекции и обзоры ведущих специалистов по проблемам охраны здоровья, материалы оригинальных исследований в области экспериментальной и клинической медицины, материалы биографического и историко-медицинского характера. Регулярно выходят специальные тематические выпуски журнала.