

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Салдан Игорь Петрович
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора

Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент

Редактор-организатор

Киселев Валерий Иванович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Выпускающий редактор

Широкоступ Сергей Васильевич
кандидат медицинских наук, доцент

Научные редакторы

Брюханов Валерий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор

Колядо Владимир Борисович
доктор медицинских наук, профессор

Лукьяненко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор

Шойхет Яков Нахманович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия

Брико Николай Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Воевода Михаил Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Дыгай Александр Михайлович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Злобин Владимир Игоревич
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Лобзин Юрий Владимирович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Онищенко Геннадий Григорьевич
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Рахманин Юрий Анатольевич
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Ответственный за перевод

Широкова Валерия Олеговна

Корректор

Буянкина Татьяна Викторовна

Адрес редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40, кабинет 220
Телефон: +7(3852) 566869

Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Русскоязычная версия ISSN 2541-8475
Англоязычная версия ISSN 2542-1336

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40
www.asmu.ru

Editor-in-chief

Saldan Igor Petrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

Organizing editor

Kiselev Valery Ivanovich
corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Executive editor

Shirokostup Sergei Vasilyevich
Candidate of Medical Sciences, Associate professor

Scientific editors

Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Bryukhanov Valery Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kolyado Vladimir Borisovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lukyanenko Natalya Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial board

Briko Nikolai Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Voeyvoda Mikhail Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Dygai Aleksandr Mikhailovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Zlobin Vladimir Igorevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Lobzin Yury Vladimirovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Onishchenko Gennady Grigoryevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Polushin Yury Sergeevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Rakhmanin Yury Anatolyevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Responsible for translation

Shirokova Valeriya Olegovna

Proof-reader

Buyankina Tatyana Viktorovna

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».
656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.
Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 10.
Заказ 457. Тираж 500 экземпляров.
Цена свободная.

СОДЕРЖАНИЕ

Предоставление государственных услуг по лицензированию в сфере здравоохранения с применением принципов межведомственного электронного взаимодействия <i>Салдан И.П., Колядо В.Б., Лазарев В.С., Трибунский С.И., Колядо Е.В., Бескровная Е.В.</i>	3
Оценка акустических характеристик игрушек для детей раннего возраста <i>Попова О.Л., Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю.</i>	9
Методология гигиенической оценки риска здоровью населения региона в условиях радиационно-химического воздействия <i>Баландович Б.А., Бояринов А.В., Красиков А.А., Поцелуев Н.Ю., Тулин Н.Ю., Суторихин И.А., Серебрякова Ж.С.</i>	12
Применение клинических рекомендаций (протоколов лечения), их правовой статус и юридические противоречия <i>Колядо В.Б., Трибунский С.И., Колядо Е.В.</i>	17
Влияние экспериментального хронического стресса на состояние углеводного обмена у крыс с разными характеристиками поведения <i>Абрамова А.Ю., Перцов А.С., Коплик Е.В., Перцов С.С.</i>	21
Кортикостерон крови и гиппокампальный норадреналин при различной стратегии результативного поведения: оценка поведения в тесте УРПИ с позиций теории функциональных систем <i>Бабаевская Д.И., Калинин С.А., Чекмарева Н.Ю., Умрюхин А.Е.</i>	26
Современные подходы к изучению генетически детерминированной устойчивости лабораторных животных к стрессорным нагрузкам (обзор) <i>Башкатова В.Г., Судаков С.К.</i>	34
Оценка морфофункциональной активности ядрышковых организаторов в клетках слизистой оболочки желудка крыс на фоне фармакологической коррекции «индометациновой» язвы пептидным комплексом из тканей свиных почек <i>Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Сиряченко М.Е.</i>	38
Современные представления о методах лечения мочекаменной болезни. Проблемы и перспективы <i>Брюханов В.М., Жарикова Г.В.</i>	42
Новые перспективы в лечении атеросклероза <i>Воевода М.И., Бажан С.С.</i>	55
Хирургическое лечение больных с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий <i>Хорев Н.Г., Ермолин П.А., Соколов А.В., Косоухов А.П., Дуда А.И., Конькова В.О., Шойхет Я.Н.</i>	61
Оценка вегетативного статуса у больных ревматоидным артритом с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (новые возможности известного метода) <i>Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С.</i>	68
Аллергический ринит у детей дошкольного возраста Алтайского края <i>Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С.</i>	72
Динамика матриксных металлопротеиназ в крови у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде для диагностики гипоксических поражений центральной нервной системы <i>Чугунова Т.Н., Кореновский Ю.В., Лобанов Ю.Ф.</i>	78
Применение кардиоинтервалографии для оценки тяжести состояния новорожденных <i>Малюга О.М., Невская О.В.</i>	83
Фитотерапия экспериментального эндометрита: подбор дозы экстракта ортилии однобокой (<i>Orthilia secunda</i> (L.) House) <i>Скоробацкая О.А., Таранина Т.С., Мазко О.Н., Зенкина Н.П.</i>	86
Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки»	90

УДК 616:340.13

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ УСЛУГ ПО ЛИЦЕНЗИРОВАНИЮ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРИНЦИПОВ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул² НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк³ Министерство здравоохранения Алтайского края, г. БарнаулСалдан И.П.¹, Колядо В.Б.¹, Лазарев В.С.³, Трибунский С.И.¹, Колядо Е.В.^{1,2}, Бескровная Е.В.¹

Проведен анализ структуры лицензионных дел и сведений, полученных в рамках межведомственного электронного взаимодействия при предоставлении государственных услуг по лицензированию в сфере здравоохранения Алтайского края. Установлено, что в 2017 году наибольший удельный вес запросов составили сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (27,8%), сведения из Единого государственного реестра юридических лиц (23,9%), сведения из санитарно-эпидемиологического заключения (22,9%), сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (17,9%), сведения из Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей (4,3%), сведения о государственной регистрации медицинских изделий (оборудования, аппаратов, приборов, инструментов), (2,7%). За четырехлетний период (2014-2017гг) общее количество сведений, полученных в рамках межведомственного электронного взаимодействия, возросло более, чем в три раза, что отражает общие тенденции сокращения административных барьеров и оптимизацию документооборота.

Ключевые слова: государственные услуги по лицензированию в сфере здравоохранения межведомственное электронное взаимодействие.

The analysis of the structure of license records and data obtained in the course of interagency electronic interaction by the provision of public services of licensing in the sphere of healthcare of Altai Krai was held. It is revealed that in 2017, the largest number of demands was the information from the Unified state register of real estate about the basic characteristics and registered rights for the object of real estate (27,8%), information from the Unified register of legal entities (23,9%), information from epy sanitary epidemiologic conclusion (22,9%), information confirming payment of stamp duty (17,9%), information from the Unified state register of private entrepreneurs (4,3%), information about the state registration of medical articles (equipment, devices, gears, instruments), (2,7%). For a four-year period (2014-2017), the general amount of information obtained in the course of interagency electronic interaction has increased by more than three times, which reflects the general tendencies of reduction of administrative barriers and optimization of document turnover.

Key words: public services of licensing in the sphere of healthcare, interagency electronic interaction.

В соответствии со статьей 15 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Министерство здравоохранения Алтайского края реализует переданные Российской Федерацией полномочия в сфере охраны здоровья органам государственной власти субъектов Российской Федерации в части лицензирования:

- медицинской деятельности медицинских и иных организаций (за исключением подведомственных федеральным органам исполнительной власти, а также организаций федеральных органов исполнительной власти, в которых федеральным законом предусмотрена военная и приравненная к ней служба, и медицинских и иных организаций, осуществляющих деятельность по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи), индивидуальных предпринимателей;

- фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения организаций (за исключением организаций оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения и аптечных организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти), индивидуальных предпринимателей;

- деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений в части осуществления деятельности по обороту наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в списки I-III перечня, организаций (за исключением организаций оптовой торговли лекарственными средствами и аптечных организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной вла-

сти), которую осуществляет отдел лицензирования Министерства здравоохранения Алтайского края.

В соответствии с основными определениями, применяемыми в Федеральном законе от 27.07.2010 № 210-ФЗ «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг» (далее – Федеральный закон «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг»), государственная услуга, предоставляемая исполнительным органом государственной власти субъекта Российской Федерации, – это деятельность по реализации функций исполнительного органа государственной власти субъекта Российской Федерации при осуществлении отдельных государственных полномочий, переданных федеральными законами и законами субъектов Российской Федерации, которая осуществляется по запросам заявителей в пределах установленных нормативными правовыми актами Российской Фе-

дерации и нормативными правовыми актами субъектов Российской Федерации полномочий органов, предоставляющих государственные услуги. Таким образом, лицензирование в сфере здравоохранения относится к разделу предоставления государственных услуг.

Всего в 2017 году отделом лицензирования Минздрава Алтайского края принято 590 лицензионных дел (в 2016-м – 637), выдано 555 лицензий по всем видам деятельности (в 2016-м – 613), проведено 1035 проверок возможности выполнения соискателями лицензии и лицензиатами лицензионных требований (в 2016-м – 1193), выдано три дубликата лицензий (в 2016-м – 1) (таблица 1). В структуре принятых к рассмотрению в 2017 году лицензионных дел 66,3% составляет медицинская деятельность, 30,3% – фармацевтическая деятельность, 3,4% – деятельность по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений.

Таблица 1

Количественные показатели деятельности отдела лицензирования Министерства здравоохранения Алтайского края за 2016-2017 гг. по всем видам переданных полномочий в сфере лицензирования

Показатель	Мед.	Фарм.	Нарк.	Всего
1. Принято лицензионных дел, из них:				
в 2016	443	183	11	637
в 2017	391	179	20	590
2. Выдано (переоформлено) лицензий, из них:				
в 2016	425	177	11	613
в 2017	368	168	19	555
3. Проведено проверок, в том числе:				
3.1. Документарных, из них:				
в 2016	504	189	12	705
в 2017	418	178	20	616
3.2. Выездных, из них:				
в 2016	352	128	8	488
в 2017	293	116	10	419
4. Выдано дубликатов лицензий, из них:				
в 2016	1	0	0	1
в 2017	3	0	0	3

По разделу лицензирования медицинской деятельности в 2017 году было принято 80,6% лицензионных дел по переоформлению лицензии и только 19,4% лицензионных дел по предоставлению лицензии (таблица 2). Средний срок рассмотрения заявления о переоформлении лицензии в 2017 году составил 10 рабочих дней, о предоставлении лицензии – 17 рабочих дней, что соответствует требованиям действующего законодательства.

Внедрение межведомственного информационного взаимодействия, осуществляемого в целях предоставления государственных и муниципальных услуг, по разделу обмена документами и информацией, в том числе в электронной форме, между органами, предоставляющими госу-

дарственные и муниципальные услуги, является актуальной темой и отражает общие тенденции по сокращению административных барьеров и оптимизации документооборота [1-5].

Министерством здравоохранения Алтайского края при предоставлении государственных услуг по лицензированию межведомственное взаимодействие осуществляется в электронном виде посредством информационной системы «Единая информационная система Алтайского края» (<https://eis.oepak22.ru/adapter-web/pages/app>). Уполномоченные должностные лица формируют электронный запрос сведений в системе. Средний срок ответа на межведомственный запрос составляет 24 часа.

Таблица 2

Показатели результативности деятельности отдела лицензирования Министерства здравоохранения Алтайского края за 2015-2017 гг. по медицинской деятельности

№ п/п	Наименование показателя	2015	2016	2017
1.	Количество поданных заявлений о предоставлении лицензии	77	96	76
2.	Количество поданных заявлений о переоформлении лицензии	388	347	315
3.	Количество поданных заявлений о прекращении действия лицензии	61	53	20
4.	Количество поданных заявлений о выдаче дубликата	0	1	3
5.	Количество поданных заявлений о выдаче копии лицензии	0	0	0
6.	Выдано лицензий на осуществление медицинской деятельности (первично)	74	93	77
7.	Переоформлено лицензий на медицинскую деятельность	383	332	291
8.	Количество отказов в предоставлении лицензии	0	0	0
9.	Количество отказов в переоформлении лицензии	0	0	1
10.	Количество решений об отказе в предоставлении лицензии, отмененных судом	0	0	0
11.	Количество решений об отказе в переоформлении лицензии, отмененных судом	0	0	0
12.	Количество выездных проверок возможности выполнения соискателем лицензии (лицензиатом) лицензионных требований	365	352	293
13.	Количество выездных проверок, по результатам которых выявлено несоответствие соискателя лицензии (лицензиата) лицензионным требованиям	0	0	1
14.	Средний срок рассмотрения заявления о предоставлении лицензии (рабочих дней)	20	20	17
15.	Количество заявлений о предоставлении лицензии, рассмотренных с нарушением установленных законодательством сроков	0	0	0
16.	Средний срок рассмотрения заявления о переоформлении лицензии (рабочих дней)	11	12	10
17.	Количество заявлений о переоформлении лицензии, рассмотренных с нарушением установленных законодательством сроков	0	0	0

Перечень сведений, запрашиваемых Министерством здравоохранения Алтайского края по межведомственному взаимодействию:

1. При лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»):

- сведения из Единого государственного реестра юридических лиц и Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей (орган, предоставляющий сведения – Федеральная налоговая служба);

- сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба государственной регистрации, кадастра и картографии);

- сведения из санитарно-эпидемиологического заключения (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека);

- сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (орган, предоставляющий сведения – Федеральное казначейство);

- сведения о государственной регистрации медицинских изделий (оборудования, аппаратов, приборов, инструментов) (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения).

2. При лицензировании фармацевтической деятельности:

- сведения из Единого государственного реестра юридических лиц и Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей (орган, предоставляющий сведения – Федеральная налоговая служба);

- сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характери-

стиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба государственной регистрации, кадастра и картографии);

- сведения из санитарно-эпидемиологического заключения (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека);

- сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (орган, предоставляющий сведения – Федеральное казначейство).

3. При лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений:

- сведения из Единого государственного реестра юридических лиц (орган, предоставляющий сведения – Федеральная налоговая служба);

- сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (орган, предоставляющий сведения – Федеральная служба государственной регистрации, кадастра и картографии);

- сведения о наличии заключений органов внутренних дел об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими служебными обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в списки I-III перечня и прекурсоров, непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое, особо тяжкое преступление или преступление, связанное с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров, в том числе за преступление, совершенное за пределами Российской Федерации (орган, предоставляющий сведения – Министерство внутренних дел Российской Федерации);

- сведения о наличии заключений органов внутренних дел о соответствии объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ, внесенных в списки I-III перечня и их прекурсоров, установленным требованиям к оснащению этих объектов и помещений инженерно-техническими средствами охраны (орган, предоставляющий сведения – Министерство внутренних дел Российской Федерации);

- сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (орган, предоставляющий сведения – Федеральное казначейство).

За четырехлетний период (2014-2017 гг.) лицензирующим органом субъекта РФ в части переданных полномочий с помощью системы межведомственного взаимодействия было получено 9350 сведений о соискателях лицензий

по всем видам лицензируемой деятельности (таблица 3).

В 2017 году наибольший удельный вес запросов составили сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (27,8%), сведения из Единого государственного реестра юридических лиц (23,9%), сведения из санитарно-эпидемиологического заключения (22,9%), сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (17,9%), сведения из Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей (4,3%), сведения о государственной регистрации медицинских изделий (оборудования, аппаратов, приборов, инструментов), (2,7%). За четырехлетний период (2014-2017 гг.) общее количество сведений, полученных в рамках межведомственного электронного взаимодействия, возросло более чем в три раза.

Заключение

В структуре принятых к рассмотрению в 2017 году лицензионных дел 66,3% составляет медицинская деятельность, 30,3% – фармацевтическая деятельность, 3,4% – деятельность по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений. По разделу лицензирования медицинской деятельности в 2017 году было принято 80,6% лицензионных дел по переоформлению лицензии и только 19,4% лицензионных дел по предоставлению лицензии.

Проведенный анализ структуры сведений, полученных в рамках межведомственного электронного взаимодействия, показал, что в 2017 году наибольший удельный вес запросов составили сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости (27,8%), сведения из Единого государственного реестра юридических лиц (23,9%), сведения из санитарно-эпидемиологического заключения (22,9%), сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины (17,9%), сведения из Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей (4,3%), сведения о государственной регистрации медицинских изделий (оборудования, аппаратов, приборов, инструментов), (2,7%). За четырехлетний период (2014-2017 гг.) общее количество сведений, полученных в рамках межведомственного электронного взаимодействия, возросло более чем в три раза, что отражает общие тенденции сокращения административных барьеров и оптимизацию документооборота.

Таблица 3

Количество полученных сведений в рамках предоставления государственных услуг по лицензированию посредством межведомственного электронного взаимодействия (за 2014-2017 гг.)

Наименование сведений	2014	2015	2016	2017
Сведения из Единого государственного реестра юридических лиц	84	696	1241	784
Сведения из Единого государственного реестра индивидуальных предпринимателей	15	203	276	141
Сведения из Единого государственного реестра недвижимости об основных характеристиках и зарегистрированных правах на объект недвижимости	117	289	468	912
Сведения из санитарно-эпидемиологического заключения	9	119	376	753
Сведения, подтверждающие уплату государственной пошлины	773	712	613	590
Сведения о государственной регистрации медицинских изделий (оборудования, аппаратов, приборов, инструментов)	4	14	35	89
Сведения о наличии заключений органов внутренних дел об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими служебными обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в списки I-III перечня и прекурсоров, непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое, особо тяжкое преступление или преступление, связанное с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров, в том числе за преступление, совершенное за пределами Российской Федерации	1	1	1	8
Сведения о наличии заключений органов внутренних дел о соответствии объектов и помещений, в которых осуществляется деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ, внесенных в списки I-III перечня и их прекурсоров, установленным требованиям к оснащению этих объектов и помещений инженерно-техническими средствами охраны	4	13	1	8
Всего:	1007	2047	3011	3285

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.09.2010 № 697 «О единой системе межведомственного электронного взаимодействия».

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.06.2011 № 451 «Об инфраструктуре, обеспечивающей информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме».

3. Чегров Д.В. Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг в электронном виде в Алтайском крае. В сборнике: Актуальные вопросы совершенствования системы государственного и муниципального управления в России на современном этапе материалы международной научно-практической конференции. Алтайский филиал РАНХиГС. 2016; 55-58.

4. Попов Д.А. К вопросу о переводе государственных услуг в электронную форму. *Российская юстиция*. 2016; 7: 41-44.

5. Прохорова М.И. Система межведомственного электронного взаимодействия в контрольной деятельности налоговых органов. *Вестник научных конференций*. 2016; 5: 291-293.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Колядо Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.

Тел.: (3852) 566889.

E-mail: centrlicmed@inbox.ru

Информация об авторах

Саддан Игорь Петрович, профессор, д.м.н., ректор Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул; пр-т Ленина, д. 40,

Тел.: (3852) 368848.

E-mail: rector@agmu.ru

Колядо Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.

Тел.: (3852) 566889.

E-mail: ozizagmu@agmu.ru

Лазарев Виталий Сергеевич, начальник отдела лицензирования Министерства здравоохранения Алтайского края.

656011, г. Барнаул, ул. Кулагина, д. 10.

Тел.: (3852) 506343.

E-mail: lazarev@zdravalt.ru

Трибунский Сергей Иванович, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.

Тел.: (3852) 566889.

E-mail: tribunskiysi@mail.ru

Колядо Елена Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая лабораторией проблем охраны здоровья сельского населения НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.

Тел.: (3852) 566889.

E-mail: centricmed@inbox.ru

Бескровная Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.

Тел.: (3852) 566889.

E-mail: kontextelena@mail.ru

УДК 614.872.4:616-053

ОЦЕНКА АКУСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИГРУШЕК ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Попова О.Л., Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю.

В данной работе проведена оценка уровня звука, создаваемого игрушками-погремушками в зависимости от расположения исследуемого образца по отношению к микрофону шумомера. В ходе работы выявлено, что для оптимизации санитарно-эпидемиологической экспертизы игрушек для детей раннего возраста необходима гармонизация методических документов с учетом анатомических особенностей детей раннего возраста.

Ключевые слова: шум, экспертиза, уровня звука, игрушки-погремушки, безопасность.

There was conducted the assessment of the level of sound created by rattle toys depending on the location of the studied sample towards the sound meter microphone. In terms of the study there was revealed, that the optimization of sanitary-epidemiological expertise of toy for young children requires harmonization of methodical documents with the consideration of anatomic peculiarities of young children.

Key words: noise, expertise, sound level, rattle toys, safety.

В формировании сенсорного развития ребенка раннего возраста большое значение имеют игрушки-погремушки, громкость звучания которых зависит от используемых материалов, из которых они изготовлены, и величины прикладываемого усилия за счет мускульных движений ребенка. Данные игрушки можно использовать для игры как на открытом воздухе, так и в помещении. Оценка акустических характеристик непостоянного шума проводится на основании энергетической концепции – энергетическое накопление биологического воздействия пропорционально мощности и времени воздействия, а также максимальному уровню шума. Под воздействием высоких уровней шума развиваются аурикулярные патологические процессы, а также снижаются адаптационные возможности детского организма, вызывая напряжение симпатoadrenalной системы. Проведенные гигиенические исследования по изучению воздействия шума разных уровней на детский организм свидетельствуют о неблагоприятном действии шума, превышающих для эквивалентных уровней (L_{экв}) 40 дБА, для максимальных уровней (L_{макс}) – 70 дБА [1]. В соответствии с перечнем игрушек погремушки предназначены для новорожденных и детей раннего возраста. Санитарно-эпидемиологическая оценка игрушек включает изучение уровня звука, создаваемого игрушками, с целью предупреждения неблагоприятного воздействия на здоровье ребенка.

Цель исследования: оценка уровня звука, создаваемого игрушками-погремушками в зависимости от расположения исследуемого образца по отношению к микрофону шумомера.

Материалы и методы

Измерение уровня звука, создаваемого игрушками-погремушками, проводилось на расстоянии 2,5 см и 50 см с использованием прибора шумомер интегрирующий – виброметр ШИ-01В (производитель: Приборостроительная компания «НТМ-Защита»). Проведен также анализ нормативно-методических документов, устанавливающих требования к методике измерения звука и безопасные уровни воздействия акустического фактора, источником которого являются игрушки для детей раннего возраста.

Результаты и обсуждение

Безопасность игрушек по физико-гигиеническим показателям обеспечивается применением методов исследований (испытаний) игрушек, установленных в стандартах, включенных в Перечень стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, указанных в ТР ТС 008/2011 «О безопасности игрушек» [2]. Одним из документов являются методические указания МУК 4.1/4.3.2038-05 «Санитарно-эпидемиологическая оценка игрушек», определяющие порядок проведения санитарно-эпидемиологической оценки детских игрушек и игр и устанавливающие требования к определению уровней звука, создаваемых игрушками [3]. Данный документ предназначен для Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также других испытательных аккредитованных лабораторий. В ходе испытаний игрушки, которые издадут звуки за счет встряхивания, следует перемещать ритмическими движениями с амплитудой ± 15 см и частотой три встряхивания в секунду. При этом необходимо,

чтобы достигался наибольший уровень звука в точках расположения микрофонов. Околоушная игрушка или игрушка, которую держат в руке, при испытании должна удерживаться на вытянутой руке. Длина верхней конечности взрослого человека – величина переменная, может достигать более 70 см. Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии утвержден ГОСТ Р 53906-2010, устанавливающий требования к физическим и механическим свойствам игрушек и методам испытаний этих свойств [5]. За результат испытания принимают наибольшее значение уровня звука. Полученные уровни звукового давления, эквивалентные и максимальные уровни звука не должны превышать требования, установленные в техническом регламенте Таможенного союза «О безопасности игрушек» (ТР ТС 008/2011). Эквивалентный уровень звука игрушек для детей до 3 лет должен быть не более 60 дБА, при использовании на открытом воздухе – не более 75 дБА. Максимальный уровень звука игрушек должен быть: для детей до 3 лет – не более 70 дБА, игры на открытом воздухе – не более 85 дБА [2]. Игрушками-погремушками можно пользоваться как в закрытых помещениях, так на открытом воздухе, поэтому установленные требования неоднозначны с юридической точки зрения. Согласно государственному докладу Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», предло-

жены новые нормативные уровни допустимого шума, издаваемого игрушкой, – снижение эквивалентного уровня звука (Lэкв) на 20 дБА и максимального (Lмакс) – на 15 дБА [4]. В Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора разработана новая редакция МУК 4.1/4.3.2038-05 Методические указания «Методы контроля. Химические факторы/физические факторы. Санитарно-эпидемиологическая оценка игрушек» по разделу 10 «Определение физико-гигиенических показателей (параметров уровня звука) изменение 1 от 2015 года [1]. Однако в официальных электронных версиях нормативного документа ТР ТС 008/2011, размещенных в интернет-версиях системы «Консультант Плюс» и «Гарант», ссылка на обновление документа в 2015 году в приложении 2 отсутствует.

Кроме того, длина верхней конечности ребенка раннего возраста не превышает 25 см, поэтому при эксплуатации игрушки-погремушки уровень звукового давления, даже при условии соблюдения требований ТР ТС 008/2011 «О безопасности игрушек», может превышать в четыре раза установленный гигиенический норматив. Проведены замеры уровня звука, создаваемого игрушками-погремушками, при разных расстояниях между источником звука и микрофоном шумомера, 50 см – стандартное положение микрофона согласно ГОСТ Р 53906-2010, 2,5 см – минимальное расстояние при эксплуатации. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значение уровня звука в зависимости от расположения микрофона

№ образца	Расстояние до микрофона			
	2,5 см		50 см	
	Значения уровня звука, дБА (M±m)	Наибольшее значение уровня звука, дБА	Значения уровня звука, дБА (M±m)	Наибольшее значение уровня звука образца, дБА
1	76,27±2,05	76,3	69,13±1,02	70,3
2	71,03±1,75	72,5	60,33 ±0,95	60,3
3	84,37±0,96	85,4	73,93±0,61	74,4
4	94,27±0,95	95,0	82,0 ±1,64	83,4
5	85,93±1,56	87,4	70,4 ±0,80	71,2

Примечание: все парные показатели достоверно различаются $p < 0,05$ и отмечено превышение норм во всех случаях измерений.

В соответствии с представленными данными уровень звука зависит от расстояния между источником звука и микрофона. Таким образом, при измерении уровня звука на расстоянии 25 см громкость его будет еще выше.

Требования биологической безопасности игрушек направлены на исключение недопустимого риска, связанного с причинением вреда здоровью, в том числе из-за несоответствия физических свойств установленным требованиям ТР ТС 008/2011 «О безопасности игрушек». Од-

нако действующие нормативно-методические документы, используемые для оценки соответствия игрушек-погремушек требованиям ТР ТС 008/2011 «О безопасности игрушек», устанавливают неоднозначные требования к методике оценки уровня звука. Так, в МУК 4.1/4.3.2038-05 «Санитарно-эпидемиологическая оценка игрушек» расстояние от микрофона до исследуемого образца соответствует длине вытянутой руки исследователя. В ГОСТе Р 53906-2010 «Игрушки. Общие требования безопасности

и методы испытаний. Механические и физические свойства» данное расстояние равняется 50 см [5]. В соответствии с антропометрическими показателями длины верхних конечностей детей раннего возраста при эксплуатации данного вида игрушек источник звука находится на расстоянии не более 25 см, что не учитывается при проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы. Звуковое давление уменьшается обратно пропорционально расстоянию от источника звука. В таком случае реальная нагрузка акустического шума на новорожденных и детей ясельного возраста превысит измеренную в соответствии с установленной методикой как минимум на 6 дБ.

Заключение

Для оптимизации санитарно-эпидемиологической экспертизы игрушек для детей раннего возраста необходима гармонизация методических документов с учетом анатомических особенностей детей раннего возраста и актуализация официальных электронных версий нормативного документа ТР ТС 008/2011.

Список литературы

1. Винокур И.Л., Бобылева О.В. *Гигиеническое значение акустических характеристик детских игрушек. Актуальные вопросы организации контроля и надзора за физическими факторами: Материалы Всероссийской научно-практической конференции.* Под ред. д.м.н., проф. А.Ю. Поповой. М, 2017.
2. Технический регламент таможенно-го союза «О безопасности игрушек» (ТР ТС 008/201).
3. МУК 4.1/4.3.2038-05. 4.1/4.3. «Методы контроля. Химические факторы/физические факторы. Санитарно-эпидемиологическая оценка игрушек. Методические указания».
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году».

5. ГОСТ Р 53906-2010 Национальный стандарт Российской Федерации «Игрушки. Общие требования безопасности и методы испытаний. Механические и физические свойства».

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Попова Ольга Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

Тел.: (495) 6091400.

E-mail: n_feldman@mail.ru

Информация об авторах

Попова Ольга Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

Тел.: (495) 6091400.

E-mail: n_feldman@mail.ru

Бобрищева-Пушкина Наталия Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

Тел.: (495) 6091400.

E-mail: n_feldman@mail.ru

Кузнецова Любовь Юльевна, к.м.н., доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

Тел.: (495) 6091400.

E-mail: n_feldman@mail.ru

УДК 614.876+878

МЕТОДОЛОГИЯ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
Институт водных и экологических проблем, г. Барнаул

Баландович Б.А., Бояринов А.В., Красиков А.А., Поцелуев Н.Ю., Тулин Н.Ю., Суторихин И.А., Серебрякова Ж.С.

Приведены методические подходы гигиенической оценки риска здоровью населения Алтайского края в условиях радиационно-химического загрязнения территории. Представлены данные об индивидуальных годовых эффективных дозах как от воздействия искусственных, так и от естественных радионуклидов. Специфической особенностью влияния промышленных выбросов на различные группы населения Алтайского края является комбинированное и длительное воздействие экотоксикантов атмосферного воздуха на уровне вариабельно меняющихся концентраций в зависимости от зон загрязнения, поэтому отдельно приводится расчет заболеваемости, обусловленной негативным воздействием основных загрязнителей атмосферы.

Ключевые слова: оценка риска, химический фактор, радиационный фактор, радиочувствительность, экотоксикант, среда обитания.

There are presented methodological approaches of hygienic health risk assessment in the population of Altai Krai in conditions of radiation-chemical territory pollution. There are given the data of individual annual effective doses of both artificial and natural radionuclides. A specific feature of industrial emission effect on various groups of Altai Krai population is a combined and long-term influence of atmospheric air ecotoxicants on the level of variably changing concentrations depending on the pollution zones, thus, there is separately presented the calculation of morbidity conditioned by the negative affect of the main atmospheric pollutants.

Key words: risk assessment, chemical factor, radiation factor, radiosensitivity, ecotoxicant, environment.

Методология гигиенической оценки риска здоровью населения в регионах Российской Федерации в настоящее время по праву становится ведущей в формировании управленческих решений, направленных на реализацию основных положений Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. В то же время данный подход нуждается, на наш взгляд, в более четком анализе и оценке уровней риска на региональном уровне, учитывая, что ключевым элементом в деятельности значительного количества государственных учреждений эколого-гигиенического профиля на современном этапе становится так называемый риск-ориентированный подход [3, 5, 6].

Методы исследования

Нами были применены методические подходы к оценке риска здоровью населения Алтайского края, который, с одной стороны, считается в экологическом плане благополучным регионом с курортами и здравницами федерального значения – города-курорты Белокуриха и Яровое, а с другой стороны, является пострадавшим регионом от взрывов на Семипалатинском полигоне, которые осуществлялись на расстоянии 650-700 км от юго-западных границ Алтайского края с 1949 по 1963 годы. Кроме

того, в годы интенсивной химизации сельского хозяйства, совпавшие с периодом освоения целинных и залежных земель, в регионе достаточно интенсивно применялись минеральные удобрения и пестициды, что также требует соответствующей гигиенической оценки наряду с изучением комплекса природно-техногенных экологических факторов (радон, естественная радиоактивность питьевой воды, полиметаллы, месторождения мирабилита) с помощью хроматографических, радиометрических, радонометрических и спектрофотометрических методов исследования. Всего по различным направлениям данного исследования было выполнено 6285 измерений, в том числе с применением методов оценки радиационных факторов – 3568 измерений, химических факторов (загрязнение атмосферного воздуха) – 2717 измерений.

Результаты исследования

В развитие данной концепции проведения региональных исследований группой ученых Алтайского государственного медицинского университета и Института водных и экологических проблем СО РАН на протяжении 1990-2016 гг. были проведены комплексные эколого-гигиенические исследования, направленные на оценку риска здоровью населения Алтай-

ского края, что являлось **целью исследования**. Следует отметить, что Алтайский край, расположенный на юго-востоке Западной Сибири и занимающий территорию 169,1 тыс. км² с населением 2543,3 тыс. человек, еще в 90-е годы прошлого столетия привлек внимание ученых своей напряженной медико-экологической обстановкой [1, 3, 4]. Уровень общей заболеваемости в Алтайском крае в 1,3 раза превышал российский, а в Сибирском федеральном округе по уровню заболеваемости болезнями системы кровообращения и онкологической заболеваемости Алтайский край занимал одно из первых мест [1]. Устойчивой тенденцией стали низкие показатели рождаемости и высокие показатели смертности населения, что заставило оценивать медико-демографическую ситуацию в регионе как неблагоприятную. И, несмотря на положительные демографические тренды второго десятилетия XXI века – увеличение коэффициента рождаемости за период 2005-2016 гг. на 37,5%, уменьшение младенческой смертности на 8,3%, в целом смертность по Алтайскому краю превышает рождаемость, обуславливая отрицательный естественный прирост населения в 2016 году 4909 чел. (в 2015 году отрицательный естественный прирост населения составил 3711 чел.).

Специфика сложившейся эколого-гигиенической ситуации в Алтайском крае определяется длительным загрязнением окружающей среды территорий региона (атмосферный воздух, вода, почва, воздух рабочей зоны, продукты питания) ксенобиотиками различного происхождения, что доказано с помощью аэрокосмической системы «MODIS», осуществлявшей в этот период времени спутниковый контроль состояния снегового покрова Алтайского края. В ходе исследования было выделено 5 зон эколого-гигиенического загрязнения по состоянию снегового покрова как одного из основных показателей экологической эмиссии – Индустриальный район г. Барнаула (зона, прилегающая к ТЭЦ-3), г. Заринск (район ОАО «Алтайкокс»), пос. Белоярск (район мачтопропиточного завода), р.п. Степное Озеро в Благовещенском районе (зона, прилегающая к ОАО «Кучуксульфат», осуществляющему добычу мирабилита) и г. Горняк (район ранее функционировавшего Локтевского горнообогатительного комбината) [2]. Еще одной региональной особенностью является то, что показатели заболеваемости различных групп населения неадекватны общей санитарно-гигиенической обстановке и дают более выраженные значения по сравнению с прогнозируемыми величинами. Особенно обратили на себя внимание рост онкологической заболеваемости и массовые случаи заболеваний новорожденных конъюгационными желтухами неясного генеза в 90-е годы прошлого столетия,

а также поражения нервной системы индикаторных групп детского населения различных территорий края на фоне многолетнего радиационного воздействия в результате воздушных ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне [1].

Особенность Алтайского края заключается в том, что радиационный фактор на территориях региона представлен как естественными ионизирующими излучениями от природного урана, радия, тория, продуктов их распада (прежде всего газообразный радон в южных нагорных территориях Алтайского и Смоленского районов, где территориально находится город-курорт Белокуриха), так и искусственными (цезий-137, стронций-90, плутоний-239), занесенными в результате воздушных ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Согласно современным представлениям, коэффициенты радиационного риска для данного облучения, рассчитанные методами ретроспективного анализа, несколько выше, чем для хронического облучения. Поскольку облучение имело место в прошлые годы, в качестве критерия риска возникновения отдаленных последствий в настоящее время принимается доза облучения населения, полученная ранее за счет ядерных испытаний. В соответствии с «Нормами радиационной безопасности» (НРБ-99/2009) для наиболее полной оценки вреда, который может быть нанесен здоровью в результате облучения в малых дозах, определяется ущерб, количественно учитывающий как эффекты облучения отдельных органов и тканей тела, отличающиеся радиочувствительностью к ионизирующему излучению, так и всего организма в целом. В соответствии с общепринятой в мире линейной беспороговой теорией зависимости риска стохастических или вероятностных эффектов от дозы, величина риска пропорциональна дозе излучения и связана с дозой через линейные коэффициенты радиационного риска.

К территориям региона, пострадавшим в результате ядерных испытаний, в настоящее время относится 8 районов Алтайского края, расположенных по условной оси с юго-запада на северо-восток – Угловский, Рубцовский, Змеиногорский, Локтевский, Пospelихинский, Краснощековский, Заринский и Залесовский. За многолетний период испытаний дозу облучения в Алтайском крае свыше 5 сЗв получили более 270 тысяч человек, в том числе свыше 25 сЗв – около 47 тысяч человек [1].

В настоящий период времени радиационная обстановка в Алтайской экосистеме формируется в основном природными источниками ионизирующего излучения и, в частности, естественными радионуклидами (ЕРН), содержащимися практически во всех объектах окру-

жающей среды и обуславливающими до 80% коллективной годовой дозы облучения населения региона, прежде всего за счет радона и дочерних продуктов его распада.

К радоноопасным территориям Алтайского края относятся населенные пункты южных, юго-восточных нагорных и предгорных районов, расположенных в пределах урановых проявлений Белокурихинского гранитоидного массива. По данным совместных исследований кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности АГМУ и радиологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае», превышения гигиенических нормативов эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона в эксплуатируемых помещениях в основном регистрировались в Алтайском (230-480 Бк/м³), Чарышском (220-250 Бк/м³), Петропавловском (214-245 Бк/м³), Усть-Калманском (245-324 Бк/м³) и Заринском районах (284-480 Бк/м³), обуславливая коэффициенты радиационного риска для мужчин 0,0760-0,2000, а для женщин 0,0197-0,0502.

При расчете риска здоровью населения региона от химических факторов учитывалось то обстоятельство, что специфической особенностью влияния промышленных выбросов на различные группы населения Алтайского края является комбинированное и длительное воздействие экотоксикантов атмосферного воздуха на уровне вариабельно меняющихся концентраций в зависимости от зон загрязнения [5, 6]. Степень загрязнения атмосферного воздуха исследованных территорий зависит от ряда факторов, определяющих закономерности поведения химиоксенобиотиков в приземном слое атмосферы. Одним из таких факторов являются климато-гигиенические особенности зон наблюдения. В климатических условиях Юго-Западной Сибири периоды с относительно пониженным уровнем загрязнения атмосферного воздуха наблюдаются при циклоническом режиме погоды, для которого характерны осадки и сильные ветры, а также отсутствие инверсий. Рассеивание выбросов происходит вследствие турбулентного обмена, осуществляющего вертикальный перенос аэрозольных загрязнений за счет температурной стратификации атмосферы. При установлении антициклона концентрации аэрозольных загрязнителей в исследованных районах Алтайского края в значительной степени определялись топографическими особенностями местности и микроклиматическими процессами – рельефом, взаимным расположением источника загрязнения и селитебного района, скоростью и направлением ветра. Так, преобладающими ветрами в г. Барнауле, где, по данным MODIS, отмечается зона многолетнего аэрозольно-химического загрязнения,

являются юго-западные, удельный вес которых составляет 30%.

Анализируя состояние воздушной среды г. Барнаула, необходимо отметить, что основной вклад в загрязнение атмосферы вносят предприятия энергетики (ТЭЦ-1, ТЭЦ-2, ТЭЦ-3) – 58,82% всех вредных выбросов, машиностроения (ОАО «Алтайский моторный завод», ОАО «Сибэнерго-маш», ОАО «Барнаултрансмаш», ОАО «Алтайский завод агрегатов») – 14,68 %, нефтехимической и химической промышленности (шинный и сажевый заводы, РТИ, химический комбинат) – 11,52 %. Всего выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников составили 275,3 тыс. тонн/год, а от автотранспорта – 72,3 тыс. тонн/год. Анализ распределения интегральных показателей суммарного загрязнения атмосферного воздуха по М.А. Пинигину в различных районах города показал, что в наибольшей степени загрязнен воздух в северо-восточной части города и прилегающем к ней районе Поток, где значения коэффициента М.А. Пинигина колебались от 10,8±0,6 до 15,3±0,5. Следующим после северо-восточной части города районом по загрязнению атмосферного воздуха является северный промышленный узел и прилегающая к нему территория Ленинского и Индустриального районов. Предприятия данного промышленного узла – заводы технического углерода, асбестотехнических изделий, шинный завод, РТИ и ТЭЦ-3 – обуславливают высокие значения интегральных показателей загрязнения атмосферы в прилегающем к ним селитебном районе Солнечная поляна вследствие рассеивания выбросов при северном и северо-восточном направлениях ветра на территории посёлка «Урожайный», где значения показателя колебались от 2,5±0,1 до 3,7±0,2.

Западные степные территории Алтайского края характеризуются наличием специфического уникального производства, каким является добыча мирабилита, или десятиводного сульфата натрия, на территории Благовещенского района вблизи р. п. Степное Озеро. На протяжении нескольких десятилетий атмосферный воздух жилой зоны поселков Степное Озеро, Благовещенка и Нижний Кучук загрязняется комплексом вредных химических веществ – сероводородом, диоксидом серы и аэрозолем сульфата натрия. Анализируемое воздействие на окружающую среду связано с производственной деятельностью ОАО «Кучуксульфат», вырабатывающего технический сульфат натрия Кс-01-90 из мирабилита.

Анализ поля концентраций сероводорода в зоне влияния вышеуказанного предприятия показал, что формирование очага повышенного загрязнения наблюдалось в непосредственной близости от озера Кривое (9,3 ПДК). Зоны повышенных концентраций диоксида серы сформированы

ровались в основном в центральной части р. п. Благовещенка и составили 1,2-9,4 ПДК.

По итогам выполненных исследований было отмечено статистически значимое различие между концентрацией аэрозоля сульфата натрия в приземном слое атмосферного воздуха четырех основных исследованных территорий, находящихся в зоне влияния ОАО «Кучуксульфат», – р. п. Степное Озеро, р. п. Благовещенка, с. Нижний Кучук и с. Орлеан. Средние концентрации аэрозоля сульфата натрия в атмосферном воздухе данных населенных пунктов, соответственно, составили $0,043 \pm 0,0001$ мг/м³, $0,027 \pm 0,0001$ мг/м³, $0,020 \pm 0,0002$ мг/м³ и $0,015 \pm 0,0001$ мг/м³. Наиболее достоверны различия между содержанием аэрозоля сульфата натрия в атмосферном воздухе р. п. Степное Озеро и с. Нижний Кучук (критерий Стьюдента равен 14,3). Анализ дисперсного состава респираторных аэрозольных фракций показал наличие шести основных интервалов частиц в зависимости от их диаметров. В районах исследования в основном преобладали аэрозольные фракции, имевшие диаметр частиц от 0,5 мкм до 1,0 мкм. Удельный вес этих частиц колебался от 44,8% в контрольном районе №1 (с. Нижний Кучук) до 54,1% в основном районе (р. п. Степное Озеро). Для учета распространенности заболеваний дыхательной системы работающего населения и расчета риска здоровью в зоне влияния мирабилитового месторождения использовались следующие показатели: заболеваемость по обращаемости, патологическая пораженность болезнями органов дыхания, удельный вес часто болеющих лиц. Все показатели были стандартизованы с учетом количества работающего населения, проживающего в зонах наблюдения. В качестве суммарных критериев комбинированного загрязнения атмосферного воздуха комплексом экотоксикантов использовались показатели Пинигина и Аверьянова. Статистическая обработка данных исследования за 2002-2015 гг. показала, что при статистически значимом ($p < 0,01$) различии в показателях суммарного загрязнения атмосферного воздуха между р. п. Степное Озеро и с. Н. Кучук отмечается достоверная дифференцировка ($p < 0,01$) в уровнях заболеваемости работающего населения болезнями органов дыхания (интенсивный стандартизованный показатель заболеваемости в р. п. Степное Озеро больше показателя по с. Нижний Кучук в 4,5 раза).

Математическая обработка стандартизованных показателей заболеваемости работающего населения и загрязнения атмосферного воздуха позволила получить аппроксимированную зависимость между заболеваемостью болезнями органов дыхания и концентрациями экотоксикантов атмосферы в районе размещения

ОАО «Кучуксульфат» при среднем значении заболеваемости дыхательной системы, равном $212,4 \pm 3,6$ на 1000 работающих:

$$212,4 \text{ Заболеваемость} = 0,983 \text{ CO} + 0,171 \text{ H}_2\text{S} + 0,997 \text{ SO}_2 + 0,615 \text{ Пыль} + 0,981 \text{ NO}_2 + 0,185 \text{ Zn} + 0,410 \text{ Cd} + 0,084 \text{ Pb} \text{ (1)}$$

Заключение

Линейный регрессионный анализ свидетельствует о том, что основными влияющими химическими факторами в формировании риска здоровью работающего населения являются: монооксид углерода, диоксид серы, диоксид азота и взвешенные вещества с коэффициентами риска соответственно равными 0,983, 0,997, 0,981 и 0,615. Результаты исследования позволяют предположить, что неблагоприятное влияние таких распространенных загрязнителей, как диоксид серы, диоксид азота, монооксид углерода и аэрозоль сульфата натрия, может проявиться прежде всего в снижении дыхательных и оксигеметрических функций.

Список литературы

1. Шойхет Я.Н., Лоборев В.М., Киселев В.И., Лагутин А.А., Судаков В.В., Волобуев Н.М., Габбасов М.Н., Гамаюнов К.В., Гончаров А.И., Зеленев В.И. Зоны Алтайского края, подвергшиеся радиационному воздействию при ядерных испытаниях на Семипалатинском полигоне. *Вестник научной программы «Семипалатинский полигон – Алтай»*. 1996; 2: 7-4.
2. Лагутин А.А., Суторихин И.А., Синицин В.В., Жуков А.П., Шмаков И.А. *Использование данных MODIS для мониторинга крупных промышленных центров юга Западной Сибири*. Барнаул, 2010.
3. Суторихин И.А., Баландович Б.А., Ла А.Ю., Скрипкина Л.А. *Оценка канцерогенного риска населения Алтайского края на основе анализа дозовых нагрузок при радиационном воздействии на среду обитания. Материалы VII Всероссийского симпозиума «Контроль окружающей среды и климата «КОСК-2010»*. 2010: 81-82.
4. Ильинских Н.Н., Булатов В.И., Адам А.М., Смирнов Б.В., Плотнокова Н.Н., Иванчук И.И. *Радиационная экогенетика России*. Томск, 1998.
5. Коньшина Л.Г., Сергеева М.В., Липанова Л.Л., Солонин А.В. Оценка риска, обусловленного загрязнением окружающей среды, здоровью населения в городе Орске. *Гигиена и санитария*. 2004; 2: 22-4.
6. Галицкая И.В. *Геохимическая опасность и риск на урбанизированных территориях, анализ, прогноз, управление: Дис. ... д-ра геол.-минерал. наук*. М.; 2010.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Баландович Борис Анатольевич, д.м.н., доцент, директор Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 566898.
E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Информация об авторах

Баландович Борис Анатольевич, д.м.н., доцент, директор Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 566898.
E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Бояринов Андрей Владимирович, заведующий органом инспекции Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 566898.
a.boyarinov@expertsb.com

Красиков Александр Анатольевич, м.н.с. Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 566898.
grizly137@yandex.ru

Поцелуев Николай Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 249719.
pocelueff@gmail.com

Тулин Николай Юрьевич, м.н.с. Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, д. 65.
Тел.: (3852) 566898.
none184@yandex.ru

Суторихин Игорь Анатольевич, д.ф.т.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт водных и экологических проблем» СО РАН, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 1.
Тел.: (3852) 666460.
sia@iwep.ru

Серебрякова Жанна Сергеевна, специалист-эксперт органа инспекции Института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 566898.
serebryak2909@yandex.ru

УДК 616:34.03

ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ПРОТОКОЛОВ ЛЕЧЕНИЯ), ИХ ПРАВОВОЙ СТАТУС И ЮРИДИЧЕСКИЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул² НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. НовокузнецкКолядо В.Б.¹, Трибунский С.И.¹, Колядо Е.В.^{1,2}

Представлен обзор нормативно-правовой базы по вопросу применения медицинскими организациями клинических рекомендаций (протоколов лечения). Обозначены проблемы и юридические противоречия, которые могут послужить основанием для оспаривания в суде некоторых положений их применения.

Ключевые слова: клинические рекомендации (протоколы лечения), юридические противоречия, качество медицинской помощи.

There is presented the review of the regulatory and legal framework in terms of implementation of clinical guidelines (treatment protocols) by medical organizations. There are stated the problems and law contradictions which can be the basis for litigation of particular statements of their application.

Key words: clinical guidelines (treatment protocols), law contradictions, quality of medical care.

Качественное нормативно-правовое регулирование любого направления работ – это основа профессиональной деятельности как государственных структур, осуществляющих предоставление государственных и муниципальных услуг, так и конкретных физических и юридических лиц, осуществляющих медицинскую деятельность [1-5]. В условиях, когда почти любые нарушения влекут за собой существенные штрафы со стороны надзорных органов, это положение становится особенно актуальным.

26 августа 2015 года в медиацентре «Российской газеты» состоялась пресс-конференция с участием министра здравоохранения РФ, на которой было отмечено, что «одним из главных направлений работы Министерства здравоохранения является создание системы обеспечения качества медицинской помощи. С конца 2012 года мы впервые в нашей новой истории стали создавать пул национальных клинических протоколов-рекомендаций. Сейчас их уже создано на 4000 кодов МКБ-10 на более чем 90% патологических состояний, которые вызывают заболеваемость в нашей стране».

Материалы и методы

На электронном ресурсе «Федеральная электронная медицинская библиотека» (www.femb.ru) → все базы → клинические рекомендации по состоянию на 01.03.2017 размещено только 1202 из 4000 обозначенных министром клинических рекомендаций (протоколов лечения).

Цель работы: рассмотреть возникающие вопросы и юридические противоречия применения клинических рекомендаций (протоколов) при осуществлении медицинской деятельности.

Результаты и обсуждение

В соответствии с частью 1 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. Вместе с тем за 2015-2016 годы, после внесения изменений либо при выходе новых нормативно-правовых актов Минздрава РФ и ФФОМС, в некоторых документах наряду со стандартами и порядками появилось перечисление клинических рекомендаций (протоколов) как документов, обязательных к применению при осуществлении медицинской деятельности, что вызвало массу вопросов.

При изучении данных документов почти все эксперты сразу отметили неполное наличие либо отсутствие каких-либо реквизитов этих клинических рекомендаций (протоколов), отсутствие регистрации их в Минюсте России, отсутствие сведений об их официальной публикации (дата публикации, источник).

В соответствии с пунктом 9 постановления Правительства РФ от 13.08.1997 № 1009 «Об утверждении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации» подписанный (утвержденный) нормативный правовой акт должен иметь следующие реквизиты: наименование органа (органов), издавшего акт; наименование вида акта и его

название; дата подписания (утверждения) акта и его номер; наименование должности и фамилия лица, подписавшего акт. Пункт 2 части I приказа Минюста РФ от 04.05.2007 № 88 «Об утверждении Разъяснений о применении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации» утвердил, что нормативные правовые акты федеральных органов исполнительной власти издаются только в виде постановлений, приказов, распоряжений, правил, инструкций и положений. Акты, изданные в ином виде (например, директивы и др.), не могут носить нормативный правовой характер. Издание нормативных правовых актов в виде писем и телеграмм не допускается. Структурные подразделения и территориальные органы федеральных органов исполнительной власти не вправе издавать нормативные правовые акты.

В соответствии с частью 3 статьи 15 Конституции РФ все законы, а также любые нормативные акты, затрагивающие права, свободы и обязанности человека и гражданина, должны быть официально опубликованы для всеобщего сведения. Неопубликованные нормативные правовые акты не применяются, не влекут правовых последствий как не вступившие в силу. Официальное опубликование является конституционной гарантией прав граждан. Чтобы определить, с какого момента вступает в силу НПА, необходимо понимать, что считается официальным опубликованием и какие условия должны быть соблюдены для того, чтобы НПА признавался официально опубликованным. Размещение текста НПА в общедоступном издании только тогда имеет статус официального опубликования, когда это издание законодательно определено в качестве источника официального опубликования для данного вида НПА. Кроме того, НПА должен быть опубликован в официальном издании полностью (разъяснения «Консультант Плюс»). Таким образом, под официальным опубликованием НПА следует понимать помещение полного текста документа в специальных изданиях, признанных официальными действующим законодательством.

Часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определила, что разрабатывают, в том числе с учетом результатов клинической апробации, и утверждают клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи медицинские профессиональные некоммерческие организации. Указание на утверждаемый перечень медицинских профессиональных некоммерческих организаций (медицинских профессиональных ассо-

циаций и обществ), допущенных к разработке и утверждению клинических рекомендаций (протоколов лечения), отсутствует, таким образом, разрабатывать и утверждать эти документы может любая медицинская профессиональная ассоциация или общество. По многим медицинским специальностям в настоящее время одновременно функционирует более десяти медицинских профессиональных ассоциаций или обществ, таким образом, по одной и той же нозологии может быть разработано и утверждено более десяти видов клинических рекомендаций (протоколов лечения) с учетом различных мнений клинических и научных школ, иногда существенно отличающихся во взглядах на подходы к диагностике, лечению и реабилитации.

Согласно п. 9 Постановления Пленума Верховного суда РФ от 29.11.2007 № 48 «О практике рассмотрения судами дел об оспаривании нормативных правовых актов полностью или в части», нормативный правовой акт – документ, изданный в установленном порядке уполномоченным органом государственной власти, органом местного самоуправления или должностным лицом, при наличии в нем правовых норм (правил поведения), обязательных для неопределенного круга лиц, рассчитанных на неоднократное применение, направленных на урегулирование общественных отношений либо на изменение или прекращение существующих. Нормативные правовые акты (в отличие от других источников права) принимаются только уполномоченными государственными органами в пределах их компетенции, имеют определенный вид и облакаются в документальную форму (составляются по правилам юридической техники).

Таким образом, клинические рекомендации (протоколы лечения), разработанные и утвержденные медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, не являются нормативными правовыми актами. И обязательность их применения вызывает вопросы.

Вместе с тем в 2015-2016 году вышли новые документы – приказы Минздрава и ФФОМС, которые применяют прямые ссылки на клинические рекомендации (протоколы) и обязательность их исполнения в медицинских организациях при осуществлении ими медицинской деятельности.

01.07.2017 года вступает в силу приказ Минздрава России от 15.07.2016 № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», который издан в соответствии с частью 2 статьи 64 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Так, к критериям, перечисленным в пункте 2.1. приказа №520н, применяемым при оценке качества медицинской помощи в амбулаторных

условиях, отнесены: ж) установление клинического диагноза на основании данных анамнеза, осмотра, данных лабораторных, инструментальных и иных методов исследования, результатов консультаций врачей-специалистов, предусмотренных стандартами медицинской помощи, а также клинических рекомендаций (протоколов лечения); и) проведение коррекции плана обследования и плана лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения на основе стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения). К критериям, перечисленным в пункте 2.2. приказа №520н, применяемым при оценке качества медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, отнесены: з) установление клинического диагноза на основании данных анамнеза, осмотра, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, результатов консультаций врачей-специалистов, предусмотренных стандартами медицинской помощи, а также клинических рекомендаций (протоколов лечения).

В приказ ФФОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» в 2015 году был внесен ряд изменений, согласно которым невыполнение клинических рекомендаций (протоколов лечения) признается дефектом медицинской помощи и входит в перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (или уменьшения оплаты). Например, изменения были внесены в пункт 21 приказа №230 – Экспертиза качества медицинской помощи проводится путем проверки соответствия предоставленной застрахованному лицу медицинской помощи договору на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, порядкам оказания медицинской помощи и стандартам медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, сложившейся клинической практике (в редакции приказа ФФОМС от 21.07.2015 № 130). В пункт 67 – Дефекты медицинской помощи и/или нарушения при оказании медицинской помощи: невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых или выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения, пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекоменда-

циями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи или преждевременным с клинической точки зрения прекращением проведения лечебных мероприятий при отсутствии клинического эффекта... (абзац введен приказом ФФОМС от 21.07.2015 № 130). В пункт 80 – Основными функциями специалиста-эксперта являются: а) выборочный контроль объемов медицинской помощи по страховым случаям путем сопоставления фактических данных об оказанных застрахованному лицу медицинских услугах с порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (в редакции приказа ФФОМС от 21.07.2015 № 130). В Приложение 8 приказа №230 «Перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи)» в пункт 1.5. – Приобретение пациентом или лицом, действовавшим в интересах пациента, лекарственных препаратов и/или медицинских изделий в период пребывания в стационаре по назначению врача, включенных в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», согласованного и утвержденного в установленном порядке; на основании стандартов медицинской помощи и (или) клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи; в пункт 3.2. – Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (в редакции приказа ФФОМС от 21.07.2015 № 130).

Заключение

Сложилась ситуация, когда документы, не являющиеся нормативными правовыми актами, медицинские организации обязали исполнять действующими НПА, зарегистрированными Минюстом РФ. Выявленные проблемы и юридические противоречия статуса клинических рекомендаций (протоколов лечения) могут послужить основанием для оспаривания в суде некоторых положений их применения.

Список литературы

1. Гридчина О.М., Колядо Е.В., Салдан И.П., Перфильев А.А. Основные тенденции нормативно-правового регулирования оборота наркотических средств и психотропных веществ в Российской Федерации. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 8: 45-47.

2. Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Обоснование необходимости совершенствования нормативно-правового регулирования лицензирования медицинской деятельности. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 8: 140-143.

3. Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С., Лещенко В.А., Батрак Ю.М. Существенные изменения действующего законодательства в сфере рекламы медицинской деятельности. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 3: 110-112.

4. Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Особенности административных правонарушений, выявленных в процессе лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 4: 140-143.

5. Салдан И.П., Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С. Динамика административных правонарушений, выявленных Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности в рамках лицензионного контроля за 2011-2014 годы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 8: 38-42.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Трибунский Сергей Иванович, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоо-

охранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.
Тел.: (3852) 566889.

E-mail: tribunskiysi@mail.ru

Колядо Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.
Тел.: (3852) 566889.

E-mail: ozizagmu@agmu.ru

Трибунский Сергей Иванович, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.
Тел.: (3852) 566889.

E-mail: tribunskiysi@mail.ru

Колядо Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 82.
Тел.: (3852) 566889.

E-mail: centricmed@inbox.ru

УДК 612.015.32:159.972-092.4

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У КРЫС С РАЗНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПОВЕДЕНИЯ

¹ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, г. Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва
Абрамова А.Ю.^{1,2}, Перцов А.С.³, Коплик Е.В.¹, Перцов С.С.^{1,2}

Целью работы явилось изучение характера влияния хронического стресса на углеводный обмен у крыс с разными параметрами поведения в тесте «открытое поле». В качестве модели отрицательного эмоциогенного воздействия у животных применяли ежедневную 4-ч иммобилизацию в пластиковых пеналах на протяжении 8 суток. Показано, что динамика уровня глюкозы при хронической стрессорной нагрузке зависит от исходных показателей поведения крыс. Постстрессорная гипергликемия у активных животных была наиболее выражена после однократной иммобилизации, а у пассивных – к 3-м суткам повторных стрессорных воздействий. Специфика нарушений углеводного обмена в условиях хронической стрессорной нагрузки у поведенчески пассивных и активных особей иллюстрирует важность индивидуального подхода к анализу системной организации физиологических функций.

Ключевые слова: хронический стресс, крысы, поведение в тесте «открытое поле», углеводный обмен.

The research objective was to study the effect of chronic stress on blood glucose concentration in rats with various behavioral parameters in the open-field test. Daily 4-hour immobilization of animals in plastic tubes for 8 days served as a model of negative emotiogenic exposure. It was revealed, that the dynamics of glucose level during chronic stress depends on initial behavioral characteristics of the rats. Post-stress hyperglycemia in active animals was most pronounced after a single stress, in passive – by the 3rd day of repeated stress exposures. The specifics of abnormalities in carbohydrate metabolism during chronic stress in behaviorally passive and active specimens illustrates the importance of an individual approach to studying the systemic organization of physiological functions.

Keywords: chronic stress, rats, open-field behavior, carbohydrate metabolism.

Острые или длительные конфликтные ситуации, вызванные невозможностью удовлетворения ведущих биологических и социальных потребностей человека, приводят к развитию стресса и связанных с ним психосоматических заболеваний [1, 2]. Существуют убедительные доказательства, указывающие на наличие значительных индивидуальных различий устойчивости млекопитающих к негативным последствиям эмоциогенных нагрузок [1, 3, 4, 5]. В экспериментальных исследованиях установлено, что надежным критерием чувствительности крыс к стрессу являются особенности их поведения в тесте «открытое поле» [6]. В частности, по показателю выживаемости при стрессорных воздействиях поведенчески активные крысы с высокой ориентировочно-исследовательской активностью более устойчивы, чем пассивные животные. Индивидуальный подход к изучению системных механизмов регуляции жизненно важных процессов у млекопитающих имеет особое значение в плане разработки новых методов персонализированной медицины для предупреждения и/или коррекции постстрессорной дисфункции [7, 8].

Стрессорные нагрузки у человека часто приводят к развитию метаболических расстройств, в частности, к нарушению обмена углеводов. Показана прямая связь между воздействием стрессорных факторов и стойким повышением уровня глюкозы в крови с последующим формированием сахарного диабета [9, 10]. Однако специфика изменений углеводного обмена у особей с разной прогностической устойчивостью к стрессорным воздействиям неизвестна. Недостаточно изучен характер колебаний уровня глюкозы у млекопитающих в динамике многократных стрессорных нагрузок.

Цель исследования: изучение характера влияния хронического стресса на углеводный обмен у поведенчески пассивных и активных крыс, имеющих разную чувствительность к развитию негативных последствий эмоциогенных нагрузок.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 76 крысах-самцах Вистар с массой тела $255,6 \pm 2,8$ г. Животных содержали в клетках (по 4-5 особей в каждой) при температуре 20-22°C на стандартном пищевом рационе в искусственных условиях ос-

вещения (9:00-21:00 – свет, 21:00-9:00 – темнота). Всех животных предварительно тестировали в открытом поле с определением поведенческих показателей в течение трех минут [6]. Для вычисления индекса активности крыс сумму числа пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов первого движения и выхода в центр открытого поля. В зависимости от исходных параметров поведения в тесте «открытое поле» крысы были разделены на пассивных ($n=40$) и активных ($n=36$) особей, различающихся по среднему показателю индекса активности: $0,44 \pm 0,02$ и $2,73 \pm 0,55$ соответственно.

Животных ежедневно иммобилизовали в индивидуальных пластиковых пеналах на 4 ч в одно и то же время суток (10:00-14:00). Концентрацию глюкозы в крови крыс определяли с помощью глюкометра (Contour TS, Bayer) в контроле, а также на 1-е, 3-и и 8-е сутки многократного иммобилизационного стресса. В предыдущих исследованиях показано, что изменения ряда физиологических показателей у животных на данной модели стрессорной нагрузки выражены именно в этих временных периодах [11, 12]. Кроме того, установлено, что наиболее значимые нарушения физиологических функций наблюдаются в конце стадии тревоги (39 часов после эмоциогенной нагрузки), а в начале стадии резистентности (4-е сутки) и через 7 суток после воздействия в организме проявляются компенсаторные процессы [13, 14].

Для проведения сравнительного анализа результатов и оценки достоверности межгрупповых различий применяли непараметрические тесты – Т-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни (Statistica StatSoft 6.1). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии концентрация глюкозы в крови поведенчески активных крыс была на 7,6% меньше, чем у пассивных животных ($p < 0,05$; таблица 1). Выявленные различия базального уровня глюкозы в крови крыс с разными параметрами поведения расширяют сведения об особенностях показателей углеводного обмена. Обнаружено, в частности, что экспрессия глюкозных транспортеров, опосредующих перенос глюкозы через ГЭБ к нейронам и глиальной ткани, зависит от пола и возраста животных [15].

Пассивные особи характеризовались увеличением содержания глюкозы в крови после однократного и особенно трехкратного иммобилизационного стресса (на 6,8 и 16,0% [$p < 0,05$] соответственно по сравнению с контролем). К 8-м суткам многократных стрессорных воздействий уровень глюкозы у этих животных несколько уменьшался по сравнению с таковым в предыдущие периоды, но превышал исходное значение.

Динамика концентрации глюкозы в крови поведенчески активных крыс, подвергнутых повторным стрессорным нагрузкам, отличалась от таковой у пассивных особей. Наиболее выраженное увеличение содержания глюкозы у активных животных наблюдалось уже после однократной иммобилизации (на 20,2%, $p < 0,05$ по сравнению с контролем; таблица 1). К 3-м и 8-м суткам ежедневных стрессорных воздействий уровень глюкозы у этих крыс прогрессивно снижался по сравнению с 1-ми сутками наблюдений (на 9,1 и 14,0% соответственно), но оставался выше исходного показателя. Необходимо отметить, что на 3-и сутки исследования анализируемый параметр у активных особей был достоверно меньше, чем у пассивных животных (на 13,0%, $p < 0,05$).

Таблица 1

Концентрация глюкозы в крови крыс в контрольных условиях и на разных временных стадиях хронического стресса (моль/л, $M \pm m$)

Крысы	Контроль	Повторный иммобилизационный стресс		
		1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
Пассивные	$6,43 \pm 0,37$	$6,87 \pm 0,40$	$7,46 \pm 0,27^*$	$6,67 \pm 0,35$
Активные	$5,94 \pm 0,17^+$	$7,14 \pm 0,22^*$	$6,49 \pm 0,32^+$	$6,14 \pm 0,37$

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; + $p < 0,05$ по сравнению с пассивными крысами.

Нами установлено, что многократные стрессорные воздействия на модели ежедневной 4-часовой иммобилизации у крыс сопровождаются развитием гипергликемии. Это дополняет результаты наших предыдущих опытов, продемонстрировавших характер колебаний уровня глюкозы в крови животных с разной поведенческой активностью после острой стрессорной на-

грузки, вызванной 1-часовой иммобилизацией [16].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что стрессорные воздействия разной длительности и интенсивности оказывают специфическое влияние на показатели обмена веществ. Установлено, что острый стресс приводит к повышению уровня глюкозы

крови [17, 18]. Хронические стрессорные воздействия также вызывают изменения углеводного обмена, что сопровождается высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа (метаболического синдрома) [19] с сопутствующими психонейроиммунными нарушениями [20]. Существенно, что выраженность метаболических отклонений при длительном стрессе может различаться в зависимости от силы и/или частоты предъявления стрессогенного фактора [21]. Возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе метаболических эффектов стресса, включают в себя, в частности, изменение активности ренин-ангиотензиновой системы [22], нарушение функций основных ферментов метаболизма глюкозы и уменьшение чувствительности инсулиновых рецепторов в ЦНС [23], вовлечение нейропептидов (например, гипоталамического орексина) [24].

В наших исследованиях впервые выявлены особенности динамики показателей углеводного обмена у крыс с разными параметрами поведения в тесте «открытое поле», имеющих различную прогностическую устойчивость к отрицательным последствиям стресса. Показано, что пассивные животные, предрасположенные к стрессорным воздействиям, демонстрируют наиболее значимое повышение уровня глюкозы в крови на третьи сутки ежедневной 4-часовой иммобилизации. В отличие от этих особей, у активных крыс, устойчивых к отрицательным эмоциогенным нагрузкам, степень гипергликемии оказалась наивысшей после однократного стрессорного воздействия. Несмотря на некоторое снижение содержания глюкозы в крови крыс с разными характеристиками поведения к 8-м суткам многократных стрессорных нагрузок (по сравнению с таковым в предыдущие периоды), изучаемый показатель оставался выше базального уровня.

Представленные данные расширяют современные представления о специфике метаболических процессов у млекопитающих. Ранее описаны гендерные различия последствий стресса как фактора развития метаболического синдрома. Например, показано, что острый стресс оказывает более выраженное влияние на биохимические показатели крови у самцов крыс, чем у самок [25]. Разработана модель хронического психосоциального стресса, в котором «подчиненные» по поведению мыши предрасположены к нарушениям обмена веществ, в то время как «доминантные» животные характеризуются нормальным метаболическим фенотипом [26].

Заключение

В ходе исследования были выявлены особенности показателей углеводного обмена у животных с разными параметрами поведения в открытом поле, имеющих различную чувстви-

тельность к развитию отрицательных последствий эмоциогенных воздействий. Установлено, что повторные стрессорные нагрузки на модели ежедневной 4-часовой иммобилизации сопровождаются развитием гипергликемии. Повышение концентрации глюкозы в крови у активных животных наиболее выражено после однократной иммобилизации, а у пассивных – к 3-м суткам повторных стрессорных воздействий. Полученные данные иллюстрируют важность индивидуального подхода к изучению патофизиологических механизмов развития стресс-индуцированных расстройств.

Список литературы

1. Судаков К.В. Избранные труды. Том 3. Эмоции и эмоциональный стресс. М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАН; 2012.
2. Bibbey A., Carroll D., Ginty A.T., Phillips A.C. Cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress under conditions of high versus low social evaluative threat: associations with the type D personality construct. *Psychosom. Med.* 2015; 77(5): 599-608.
3. Перцов С.С. Поведение крыс при смещении светового режима и введении мелатонина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2005; 91(7): 802-809.
4. Hyland N.P., O'Mahony S.M., O'Malley D., O'Mahony C.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27(1): 105-113.
5. Pertsov S.S., Koplík E.V., Stepanyuk V.L., Simbirtsev A.S. Blood cytokines in rats with various behavioral characteristics during emotional stress and treatment with interleukin-1 β . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009; 148(2): 196-199.
6. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестник новых медицинских технологий.* 2002; 9(1): 16-18.
7. Судаков К.В., Котов А.В., Перцов С.С. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2004; 1: 51-57.
8. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калининко Л.С., Алексеева И.В. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов в крови крыс с разными характеристиками поведения при остром эмоциональном стрессе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2014; 100(6): 759-766.
9. Egede L.E., Dismuke C.E. Serious psychological distress and diabetes: a review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.* 2012; 14(1): 15-22.

10. Joshi S.K., Shrestha S. Diabetes mellitus: a review of its associations with different environmental factors. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2010; 8(29): 109-115.

11. Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Цатрян В.В., Перцов С.С. Влияние мелатонина на ноцицептивную чувствительность у крыс при изменении иммунного статуса под действием липополисахарида. *Российский журнал боли*. 2013; 4: 8-11.

12. Перцов С.С., Григорчук О.С., Коплик Е.В., Абрамова А.Ю., Чекмарева Н.Ю., Чехлов В.В. Состояние органов-маркеров стресса у крыс с разной поведенческой активностью при многократных стрессорных воздействиях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160(7): 25-29.

13. Выборова И.С., Ханджав Удвал, Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Структура печени в динамике иммобилизационного стресса. *Сибирский медицинский журнал*. 2005; 3: 30-33.

14. Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и печени крыс при многократных стрессорных воздействиях. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2013; 99(11): 1294-1299.

15. Kelly SD, Harrell CS, Neigh GN. Chronic stress modulates regional cerebral glucose transporter expression in an age-specific and sexually-dimorphic manner. *Physiol Behav*. 2014; 126: 39-49.

16. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Уровень глюкозы в крови крыс с разной устойчивостью к стрессорным нагрузкам: эффекты цитокинов. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2013; 1(30): 117-118.

17. Li L., Li X., Zhou W., Messina J.L. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J. Endocrinol*. 2013; 217(2): 175-184.

18. Rostamkhani F., Zardooz H., Goshadrou F., Baveisi M., Hedayati M. Stress increased ghrelin secretion from pancreatic isolated islets in male rats. *Gen. Physiol. Biophys*. 2016; 35(1): 109-117.

19. Pereira V.H., Marques F., Lages V., Pereira F.G., Patchev A., Almeida O.F., Almeida-Palha J., Sousa N., Cerqueira J.J. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovasc. Diabetol*. 2016; 15(1): 114.

20. Chen Y.J., Lin C.L., Li C.R., Huang S.M., Chan J.Y., Fang W.H., Chen W.L. Associations among integrated psychoneuroimmunological factors and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 74: 342-349.

21. Thompson A.K., Fourman S., Packard A.E., Egan A.E., Ryan K.K., Ulrich-Lai Y.M. Metabolic

consequences of chronic intermittent mild stress exposure. *Physiol. Behav*. 2015; 150: 24-30.

22. Hayashi M., Takeshita K., Uchida Y., Yamamoto K., Kikuchi R., Nakayama T., Nomura E., Cheng X.W., Matsushita T., Nakamura S., Murohara T. Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *PLoS One*. 2014; 9(12): e116163.

23. Detka J., Kurek A., Basta-Kaim A., Kubera M., Lasoń W., Budziszewska B. Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacol. Rep*. 2013; 65(6): 1591-600.

24. Tsuneki H., Tokai E., Sugawara C., Wada T., Sakurai T., Sasaoka T. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. *Neuropeptides*. 2013; 47(3): 213-219.

25. Balog M., Mlinarević D., Šerić V., Miljanović M., Blažeković R., Degmečić I.V., Blažetić S., Oršolić I., Vari S.G., Heffer M. Plasma content of glucose, C-reactive protein, uric acid and cholesterol in male, female and ovariectomized rats upon acute and chronic stress – a path for development of cardiovascular diseases. *Coll. Antropol*. 2015; 39(2): 385-392.

26. Sanghez V., Cubuk C., Sebastián-Leon P., Carobbio S., Dopazo J., Vidal-Puig A., Bartolomucci A. Chronic subordination stress selectively downregulates the insulin signaling pathway in liver and skeletal muscle but not in adipose tissue of male mice. *Stress*. 2016; 19(2): 214-224.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Перцов Сергей Сергеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6096700.

E-mail: s.pertsov@mail.ru

Информация об авторах

Абрамова Анастасия Юрьевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, г. Москва.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: msmsu@msmsu.ru

Перцов Сергей Сергеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.
Тел.: (495) 6096700.
E-mail: s.pertsov@mail.ru

Коплик Елена Владимировна, в.н.с. НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина, г. Москва.
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.
Тел.: (495) 6012245.
E-mail: nphys@nphys.ru

УДК 612.4.03:612.821

КОРТИКОСТЕРОН КРОВИ И ГИППОКАМПАЛЬНЫЙ НОРАДРЕНАЛИН ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТРАТЕГИИ РЕЗУЛЬТАТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ: ОЦЕНКА ПОВЕДЕНИЯ В ТЕСТЕ УРПИ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

² НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва

Бабаевская Д.И.¹, Калинин С.А.¹, Чекмарева Н.Ю.^{1,2}, Умрюхин А.Е.^{1,2}

Теория функциональных систем П.К. Анохина, развитая в научной школе К.В. Судакова, выделяет результативность в качестве ведущего фактора, определяющего характер перестроек физиологических механизмов. С позиций теории функциональных систем можно сделать вывод о различных стратегиях результативного поведения животных в тесте УРПИ. Пассивная поведенческая стратегия достижения результата по избеганию аверсивного раздражителя в тесте УРПИ сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и с неизменным уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. Активная поведенческая стратегия избегания аверсивного раздражителя сопровождается ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и увеличением уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия.

Ключевые слова: теория функциональных систем, эмоциональный стресс, поведение, гиппокамп, норадреналин, кортикостерон, микродиализ, иммуноферментный анализ.

Functional systems theory proposed by P.K. Anokhin and elaborated by K.V. Sudakov suggests the achievement of the necessary result as the main determinant factor of physiological responses to external and internal stimuli. Based on this concept it may be concluded that passive avoidance test reveals different strategies of reward achievement behavior of animals. Our data show that passive strategy of aversive stimulus avoidance behavior is accompanied by a stable unchangeable profile of hippocampal noradrenalin under immobilization stress exposure and after its termination as well as by a stable unchangeable blood corticosterone level after stress. Active strategy of aversive stimulus non-escaping behavior in this test is accompanied by an increase of hippocampal noradrenalin during immobilization stress exposure and after its termination as well as by an increase of blood corticosterone level after immobilization stress.

Key words: functional systems theory, stress, behavior, hippocampus, noradrenalin, corticosterone, microdialysis, ELISA.

Исследование церебральных механизмов психоэмоционального стресса и поиск путей повышения индивидуальной устойчивости к негативным последствиям эмоционального стресса является актуальной задачей современной науки [4]. Поведенческая активность в тесте «открытое поле» отражает индивидуальные характеристики эмоционально-тревожных качеств [14] и может служить прогностическим критерием индивидуальной устойчивости к психоэмоциональному стрессу [4]. Активные в тесте «открытое поле» особи в условиях одностипных стрессорных нагрузок проявляют признаки устойчивых к действию стресса особей, в то время как пассивные – предрасположенных [1]. Известно, что особенности поведенческих реакций, обучения и памяти, характер и степень развития нарушений на фоне стрессорных нагрузок тесно взаимосвязаны с мозговыми процессами регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и уровнем кортикостерона [9, 15, 18]. Важную

роль при этом выполняют надгипоталамические центры регуляции активности паравентрикулярных ядер гипоталамуса – дорсальный гиппокамп и норадренергические механизмы головного мозга [20]. В связи с этим цель исследования заключалась в изучении поведения крыс с разной поведенческой активностью в тесте «Условно рефлекторное пассивное избегание» (УРПИ) во взаимосвязи с уровнем кортикостерона в крови и с динамикой изменения содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе на фоне иммобилизационной стрессорной нагрузки.

Методика исследования

Опыты проведены на крысах-самцах Вистар массой 250-300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде (режим освещения – 8.00-20.00). Крысы были получены из филиала «Столовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического

агентства». После недельной адаптации крыс к условиям вивария проводилось их тестирование в открытом поле. Уровень двигательной и исследовательской активности крыс оценивали по суммарному критерию активности, рассчитанному как сумма пересеченных животными центральных и периферических квадратов, исследованных объектов и стоек в центральной и периферической зонах открытого поля. Значения суммарного критерия активности менее 80 характеризовали поведение крысы как пассивное, а значения выше 120 – как активное. Крысы со средними показателями активности были исключены из дальнейших опытов.

Общее количество крыс в эксперименте составило 70 особей. По результатам исследования в тесте «Открытое поле» 35 крыс были отнесены к группе поведенчески активных, 35 крыс – в группу пассивных по поведению животных. Активные и пассивные особи были разделены на пять подгрупп по семь животных в каждой: на животных первой и второй подгрупп исследовали поведение в тесте УРПИ, у крыс третьей и четвертой подгрупп изучали содержание кортикостерона в крови, у крыс пятой подгруппы оценивали профиль содержания норадреналина в гиппокампе в динамике стрессорной нагрузки. Крыс первой и третьей подгруппы не подвергали стрессорной нагрузке, животных второй, четвертой и пятой подгрупп подвергали стрессорной нагрузке.

Стрессорную нагрузку моделировали фиксацией крыс на платформе за лапы в течение 1 часа с одновременным стохастическим электрокожным раздражением силой 0,25 мА, частотой 50 Гц, с продолжительностью 1 минута и интервалами от 3 до 8 минут.

Экспериментальная камера теста УРПИ состояла из двух отсеков: освещенного открытого и темного замкнутого. Между отсеками имелась дверца. В затемненном отсеке был оборудован электропроводящий пол. Крысу помещали в освещенный отсек. Время нахождения животного в освещенном отсеке до открытия дверцы составляло 10 секунд. После открытия дверцы измеряли латентный период перехода животного в темный отсек. После перехода крысы в темный отсек на электропроводящий пол подавалось электрокожное раздражение (ЭКР) в течение 5 секунд силой тока 1,5 мА, частотой 1 Гц, длительностью импульса 100 мс. Первое предъявление теста УРПИ оканчивалось после выхода крысы из темного отсека или через 10 секунд после окончания ЭКР. Повторное тестирование УРПИ проводили через 72 часа после первого. При повторном тестировании УРПИ оценивали латентный период захода в темный отсек. Контрольных крыс тестировали без стрессорной нагрузки. Крыс опытных групп подвергали часовой иммобилизационной

стрессорной нагрузке за два часа до проведения повторного тестирования УРПИ.

Содержание кортикостерона изучали в крови, полученной при декапитации крыс. Декапитацию проводили на ненаркотизированных животных в течение времени, не превышающем 20 секунд. Содержание кортикостерона определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора для определения кортикостерона крыс (Immunodiagnostic Systems Ltd, AC-14F1).

Содержание норадреналина в дорсальном гиппокампе определяли методом микродиализа с последующей высокоэффективной жидкостной хроматографией с электрохимической детекцией. Операции по вживлению микродиализных зондов в дорсальный гиппокамп проводили под хлоралгидратным наркозом (внутрибрюшинно, 400 мг/кг). Координаты дорсального гиппокампа в соответствии с атласом [17] составляли AP=4,6 мм, Lat=2,0 мм, Vent=4,6 мм от брегмы. Использовали концентрические зонды CMA 12 (CMA Microdialysis Sweden) с размером пор 20 кД. Сбор диализатов осуществляли через 48 часов после вживления направляющих канюль. Время сбора каждого диализата составляло 20 мин. Перед началом эксперимента зонды перфузировали искусственной цереброспинальной жидкостью в течение 2 часов. Схема эксперимента включала в себя последовательный сбор восьми диализатов. Первые два диализата получали у крыс в исходном состоянии покоя. В начале сбора третьего диализата животных фиксировали на платформе. Во время стрессорной нагрузки собирали 3-й, 4-й и 5-й диализаты. По окончании стрессорного воздействия после освобождения животных производили сбор 6-го, 7-го и 8-го диализатов. Содержание норадреналина в диализатах выражено в процентах по отношению к его содержанию в двух исходных диализатах. После окончания опытов крыс декапитировали, извлекали головной мозг и замораживали для последующей гистологической проверки положения зондов в дорсальном гиппокампе. Для проверки положения зондов в дорсальном гиппокампе изготавливали срезы толщиной 20 мкм на замораживающем криотоме и окрашивали крезил-виолетом. Результаты содержания норадреналина были получены у крыс с подтвержденным расположением микродиализного зонда в дорсальном гиппокампе.

Измерение концентрации норадреналина в диализатах производили при помощи высоко разрешающей жидкостной хроматографии на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США), снабженном инжектором Rheodyne 7725 с петлей на 50 мкл для внесения образцов. Изучаемые вещества разделяли на обращеннофазной колонке Reprorsil C18 (3 мкм, 2×100

мм). Электрохимическое определение веществ выполнено на амперометрическом детекторе LC-4В с ячейкой TL-5 (BAS, WestLafayette, США) при потенциале +0,65 В против Ag/AgCl электрода сравнения.

Результаты опытов представлены в виде средних величин \pm стандартная ошибка среднего. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc). Достоверность различий оценивали после проверки нормальности распределения данных. При нормальном распределении данных достоверность различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ. С его помощью выделяли факторы, оказывающие достоверное влияние на выявленные различия, затем группы сравнивали попарно с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни в случае сравнения зависимых совокупностей или критерия Уилкоксона при сравнении независимых групп.

Эксперименты проведены в соответствии с: требованиями приказов № 1179 МЗ СССР (11.10.1983 г.) и № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» Учреждения Российской Академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН (протокол №1 от 3.09.2005 г.) и «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Результаты исследования

Результаты исследования показателей поведения крыс в тесте «Открытое поле» представлены в табл. 1. Как показали результаты проведенного тестирования, выделенные из общей популяции группы активных и пассивных крыс достоверно различались по количеству пересеченных периферических и центральных квадратов, по количеству стоек в периферической и центральной зонах, по количеству исследованных объектов и по продолжительности груминга (табл. 1). Таким образом, по результатам тестирования крыс в тесте «открытое поле» из общей популяции 150 крыс были выделены группы активных (n=35) и пассивных (n=35) особей с высоко достоверным (p<0,001) различием суммарного критерия двигательной и исследовательской активности (табл. 1).

Результаты опытов по исследованию показателей поведения крыс в тесте УРПИ представлены на рисунке 1. Анализ результатов с помощью дисперсионного анализа выявил достоверное влияние поведенческой активности (F(1,52)=27,2833, p<0,001) и повторных изме-

рений в тесте УРПИ (F(1,52)=14,6724, p<0,001). Значение латентного периода захода в темный отсек у поведенчески пассивных крыс было достоверно выше при втором тестировании УРПИ по сравнению со значением при первом тестировании как у нестрессированных (p<0,05), так и стрессированных пассивных особей (p<0,05). Также у пассивных крыс латентный период захода в темный отсек при втором тестировании достоверно превышал латентный период захода у активных животных, как при первом, так и при втором предъявлении теста (p<0,05). При втором тестировании поведенчески активные стрессированные крысы заходили в темный отсек через достоверно больший период времени по сравнению с активными по поведению нестрессированными животными (p<0,05) (рис. 1). Поведенчески активные стрессированные крысы при втором тестировании УРПИ заходили в темный отсек, где им ранее было предъявлено ЭКР, с латентным периодом, равнозначным периоду захода при первом предъявлении УРПИ (рисунок 1).

Результаты исследования содержания кортикостерона в крови крыс представлены на рисунке 2. Как показывают результаты проведенных опытов, содержание кортикостерона в крови поведенчески активных крыс через час после окончания стрессорной нагрузки составляет $53,75 \pm 4,12$ нг/мл, что достоверно выше по сравнению с содержанием в крови контрольных активных крыс, не подвергнутых стрессорной нагрузке, равном $37,76 \pm 4,03$ нг/мл (F(1,12)=7,6874, p<0,05). Уровень кортикостерона в крови пассивных крыс, не подвергнутых стрессорной нагрузке, составил $45,48 \pm 4,29$ нг/мл. Это было недостоверно выше по сравнению с уровнем у поведенчески активных нестрессированных крыс (F(1,12)=1,7189, p=0,21437). Содержание кортикостерона в крови поведенчески пассивных крыс после стрессорной нагрузки составило $49,61 \pm 3,98$ нг/мл. Это незначительно превышало значения концентрации у нестрессированных особей и было недостоверно ниже по сравнению с уровнем у поведенчески активных крыс после стрессорной нагрузки (рисунок 2).

С целью исследования особенностей нейрохимического профиля дорсального гиппокампа, выполняющего важные функции в процессах фиксации и извлечения памяти [4], в контроле двигательной активности [7] и в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [10] была проведена следующая серия опытов по исследованию с помощью микродиализа содержания норадреналина в динамике иммобилизационной стрессорной нагрузки у поведенчески активных и пассивных крыс. Результаты проведенных опытов представлены на рисунке 3. Анализ результатов экспериментов с помощью дисперсионного

анализа выявил достоверное влияние факторов активности ($F(1,12)=16,29$, $p<0,01$) и стрессорного воздействия ($F(7,84)=3,72$, $p<0,01$). Уровень норадреналина в дорсальном гиппокампе активных крыс достоверно возрос при начале иммобилизационной стрессорной нагрузки и оставался достоверно превышающим исходный в течение стрессорного воздействия и последующего часа ($p<0,05$). У поведенчески пассивных крыс уровень норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки не изменился по сравнению с исходным. Было выявлено достоверное снижение уровня норадреналина у пассивных крыс по сравнению с исходным в постстрессорном периоде через 40-60 минут после окончания часовой иммобилизации ($p<0,05$). Уровень норадреналина в гиппокампе активных крыс был достоверно выше при сравнении с уровнем у пассивных животных ($p<0,05$) (рисунки 3).

Обсуждение

В соответствии с представлениями научной школы П.К. Анохина, получившей развитие в научной школе К.В. Судакова, достижение необходимого организму социального или биологического результата выступает системообразующим фактором, организующим включение и динамическое взаимодействие процессов организма, обеспечивающих достижение приспособительного результата [3]. Особенности первичных церебральных реакций у разных субъектов определяют индивидуальный паттерн реакций организма в условиях конфликтных ситуаций, в которых организм лишен возможности достижения необходимого результата [2, 5, 12]. При оценке функциональной роли и физиологической направленности выявляемых в эксперименте перестроек содержания нейромедиаторов необходимо учитывать результативность поведения [7].

При анализе поведения в тесте УРПИ традиционно учитывается доминирование у крыс врожденной биологической мотивации избегания аверсивных раздражителей яркого света и открытого пространства, вызывающее переход животных в темный замкнутый отсек из освещенного открытого. При втором тестировании УРПИ на длительность латентного периода перехода животного в темный отсек предполагается влияние мотивации избегания ЭКР, памятный след о котором может быть сформирован в результате его предъявления во время первого тестирования. При увеличении длительности латентного периода перехода в темный отсек при втором тестировании по сравнению с первым делается заключение о формировании и воспроизведении памятного следа об ЭКР и доминирования у животного мотивации избегания ЭКР. При равнозначности

или укорочении латентного периода – об отсутствии формирования или воспроизведения памятного следа, либо об отсутствии доминирования у животного мотивации избегания ЭКР.

Нами у поведенчески пассивных крыс было выявлено удлинение латентного периода захода в темный отсек при проведении второго тестирования УРПИ по сравнению со значениями при первом тестировании. У активных по поведению крыс латентный период захода в темный отсек при втором тестировании не отличался от периода захода при первом тестировании. Данное наблюдение можно трактовать как доминирование мотивации избегания ЭКР на основе сформированного памятного следа у поведенчески пассивных крыс и отсутствие доминирования мотивации избегания ЭКР у поведенчески активных животных.

Удлинение латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ у пассивных по поведению крыс, не выявляемое у активных животных, также было отмечено в опытах других авторов. Так, в исследованиях Р. Ландграфа с сотр. [14], проведенных на селекционированных по проявлениям тревожности крысах с врожденно различной двигательной активностью, было отмечено отсутствие удлинения латентного периода захода в темный отсек при втором предъявлении УРПИ у активных по поведению крыс, в то время как у пассивных прирост времени захода в темный отсек был выявлен.

Известно, что память представляет собой одну из сложных форм мозговой деятельности, включающую различные компоненты [16]. В механизмах пространственной памяти важную роль играет гиппокамп [11]. Имеются экспериментальные данные об изменении эмоционального или пространственного компонентов памяти при различных воздействиях, например, при инъекции интерлейкина 1β [19]. Внутримозговое введение интерлейкина 1β ухудшало пространственную память в водном лабиринте Морриса и восьми лучевом лабиринте, однако улучшало память в тесте УРПИ. Отдельные нейрохимические механизмы головного мозга могут оказывать специфическое влияние на различные формы памяти. Так, в механизмы контекстуальной и пространственной памяти наиболее отчетливо вовлечены норадренергические процессы, в то время как в формирование и извлечение эмоционально значимых воспоминаний их роль представляется менее значимой [11]. Также имеются экспериментальные данные о взаимосвязи различных форм памяти с высоким или низким уровнем кортизола в крови в условиях стрессорных нагрузок. Так, в опытах [8] было отмечено, что лица, у которых наблюдалось увеличение уровня кортизола в крови в условиях стрессорных нагрузок,

хуже воспроизводили эмоционально негативно окрашенные задания для проверки памяти. При этом по результатам [8] воспроизведение памяти с эмоциональной окраской улучшается при стрессорных нагрузках у лиц, которые в условиях стресса не демонстрируют увеличения уровня кортизола в крови. Данные наблюдения согласуются с результатами нашего исследования. Лучшее воспроизведение эмоционально негативно окрашенного задания было отмечено у поведенчески пассивных крыс, у которых не было выявлено прироста содержания кортикостерона в крови после иммобилизационной стрессорной нагрузки.

Удлинение латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ можно интерпретировать как достижение животными результата по избеганию ЭКР в темном отсеке при реализации стратегии поведения пассивного избегания аверсивного раздражителя, памятный след о котором был сформирован и воспроизводится. Реализация данной стратегии поведения у поведенчески пассивных животных сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания, а также с неизменностью уровня кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. При этом активная стратегия избегания аверсивного раздражителя в тесте УРПИ, характерная для активных по поведению животных, сочетается с ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время стрессорного воздействия и после его окончания, увеличением уровня кортикостерона в крови после окончания стрессорной нагрузки и равнозначностью латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ.

Основным источником норадреналина в различных структурах головного мозга являются проекции нейронов синего пятна в различные отделы мозга. Активность нейронов синего пятна выражено зависит от влияния нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса, регулирующих содержание глюкокортикоидных гормонов в крови. Кортикотропин рилизинг фактор стимулирует нейроны синего пятна, что сопровождается ростом содержания норадреналина в различных отделах головного мозга [10]. Это согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании. Повышенный уровень глюкокортикоидного гормона кортикостерона после иммобилизационной стрессорной нагрузки выявлен у поведенчески активных крыс, нейрохимический профиль гиппокампа у которых характеризуется повышением уровня норадреналина во время стрессорной нагрузки и после ее окончания.

Таким образом, интерпретация результатов исследования поведения животных в тесте УРПИ требует учета результативности поведения для адекватной интерпретации выявляемых показателей. Формирование памятного следа об аверсивном электрокожном раздражении при первом тестировании УРПИ выступает в роли одного из факторов, определяющих поведение животных в данном тесте. При интерпретации результатов исследования с позиций теории функциональных систем можно сделать вывод о различных стратегиях результативного поведения животных в тесте УРПИ, выявляемых на основе регистрации удлинения латентного периода захода в темный отсек либо равнозначности временного интервала захода в темный отсек при первом и втором тестированиях УРПИ. Пассивная поведенческая стратегия достижения результата по избеганию аверсивного раздражителя сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и с неизменным уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. Активная поведенческая стратегия избегания аверсивного раздражителя сопровождается ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и увеличением уровня кортикостерона в крови после стрессорного воздействия.

Список литературы

1. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестник новых медицинских технологий*. 2002; 1: 16-18.
2. Перцов С. С., Коплик Е. В., Калиниченко Л. С. Интенсивность окислительных и антиоксидантных процессов в головном мозге крыс с разными параметрами поведения при острой стрессорной нагрузке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 7(152): 4-7.
3. Судаков К. В., Андрианов В. В. Теория функциональных систем как основа формирования системного мировоззрения студентов-медиков. *Сеченовский вестник*. 2012; 1: 29-33.
4. Судаков К.В. *Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу*. М., 1998.
5. Умрюхин П.Е. Пептид, вызывающий дельта-сон, блокирует возбуждающие эффекты глутамата на нейронах мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 7(134): 9.
6. Amit Z., Galina Z. H. Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression. *Physiol rev*. 1986; 4(66): 1091-1120.
7. Andrianov V. V. Neurochemical mechanisms of the participation of individual

neurons in the processes of anticipation and evaluation of the results of behavioral activity. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 1994; 6(24): 489-494.

8. Buchanan T.W., Tranel D. Stress and emotional memory retrieval: Effects of sex and cortisol response. *Neurobiol Learn Mem*. 2008; 2(89): 134-141.

9. Douglas A.J. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation. *Stress*. 2005; 1(8): 5-18.

10. Jedema H.P., Grace A.A. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *Journal of Neuroscience*. 2004; 43(24): 9703-9713.

11. Joca S.R., Ferreira F.R., Guimaraes F.S. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrenergic neurotransmitter systems. *Stress*. 2007; 3(10): 227-249.

12. Koplik E.V., Umryukhin P.E., Konorova I.L., Terekhina O.L., Mikhaleva I.I., Gannushkina I.V., Sudakov K.V. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008. 9(38): 953-957.

13. Kulkarnia S.K. Heat and other physiological stress-induced analgesia: catecholamine mediated and naloxone reversible response. *Life Sciences*. 1980; 3(27): 185-188.

14. Landgraf R., Kessler M.S., Bunck M., Murgatroyd C., Spengler D., Zimbelmann M., Nussbaumer M., Czibere L., Turck C.W., Singewald N., Rujescu D., Frank E. Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007; 31: 89-102.

15. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007; 87: 873-904.

16. Murchison C.F., Zhang X.Y., Zhang W.P., Ouyang M., Lee A., Thomas S.A. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*. 2004; 117: 131-143.

17. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press. 1998.

18. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000; 1(12): 2-19.

19. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship

between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002; 5(16): 557-568.

20. Tanaka M. Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat. *Industrial health*. 1999. 2(37): 143-156.

21. Tully K., Bolshakov V. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular brain*. 2010; 1(3): 3-15.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Умрюхин Алексей Евгеньевич, д.м.н., заведующий кафедрой нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Информация об авторах

Бабаевская Диана Ивановна, сотрудник лаборатории психиатрической нейробиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Калинин Сергей Алексеевич, сотрудник лаборатории психиатрической нейробиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Чекмарева Наталья Юрьевна, ассистент кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Умрюхин Алексей Евгеньевич, д.м.н., заведующий кафедрой нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

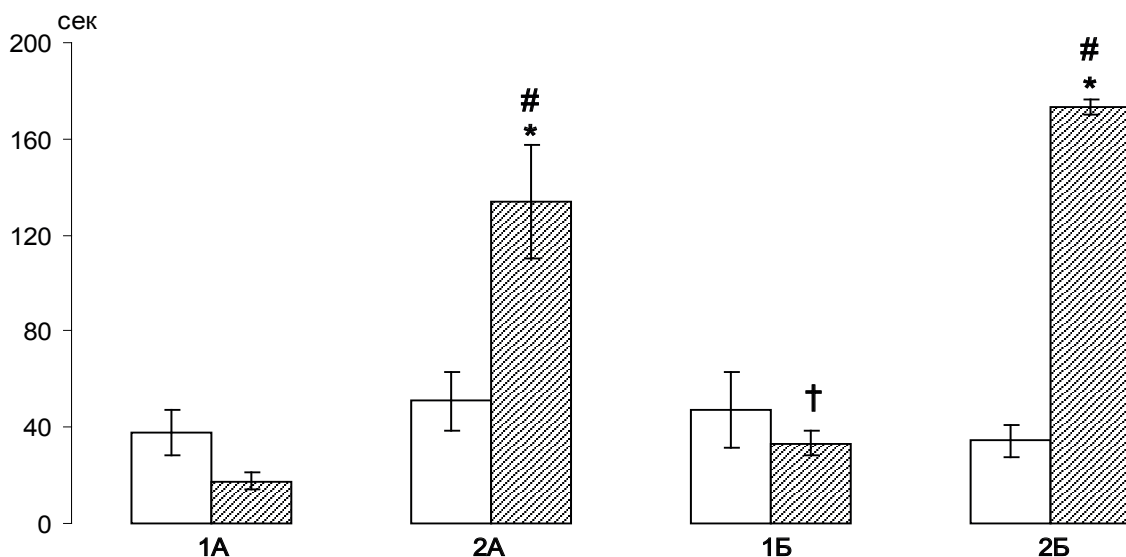


Рисунок 1. Значения латентных периодов захода крыс в темный отсек в тесте УРПИ при первом (светлые столбцы) и втором (заштрихованные столбцы) тестированиях активных (1) и пассивных (2) крыс, не стрессированных (А) и на фоне стрессорной нагрузки перед вторым тестированием (Б).

* - $p < 0,05$ по сравнению со значениями при первом тестировании УРПИ пассивных крыс;

- $p < 0,05$ по сравнению со значениями при втором тестировании активных крыс;

† - $p < 0,05$ по сравнению со значениями при втором тестировании активных крыс без стрессорной нагрузки.

Подписи цифр:

37,86±9,33 17,71±3,21

50,86±12,04 134,14±23,66

47,00±15,65 33,43±5,18

34,57±6,73 173,57±3,12

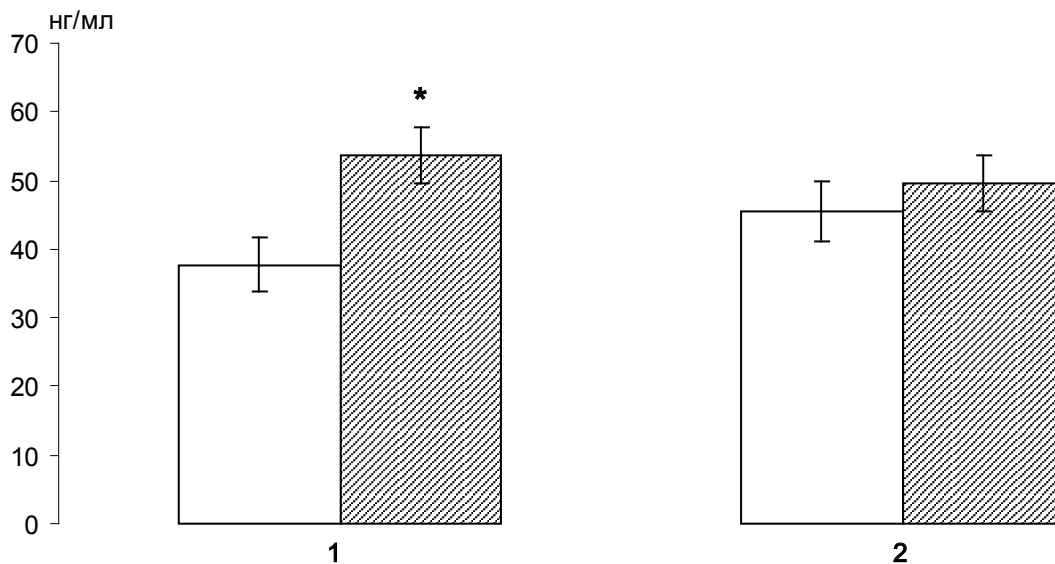


Рисунок 2. Содержание кортикостерона в крови крыс активных (1) и пассивных (2) не подвергнутых стрессорной нагрузке (светлые столбцы) и через час после часовой иммобилизационной нагрузки (заштрихованные столбцы).

* - $p < 0,05$ по сравнению с содержанием у активных нестрессированных крыс.

Подписи цифр:

37,76±4,03

53,75±4,12

45,48±4,29

49,61±3,98

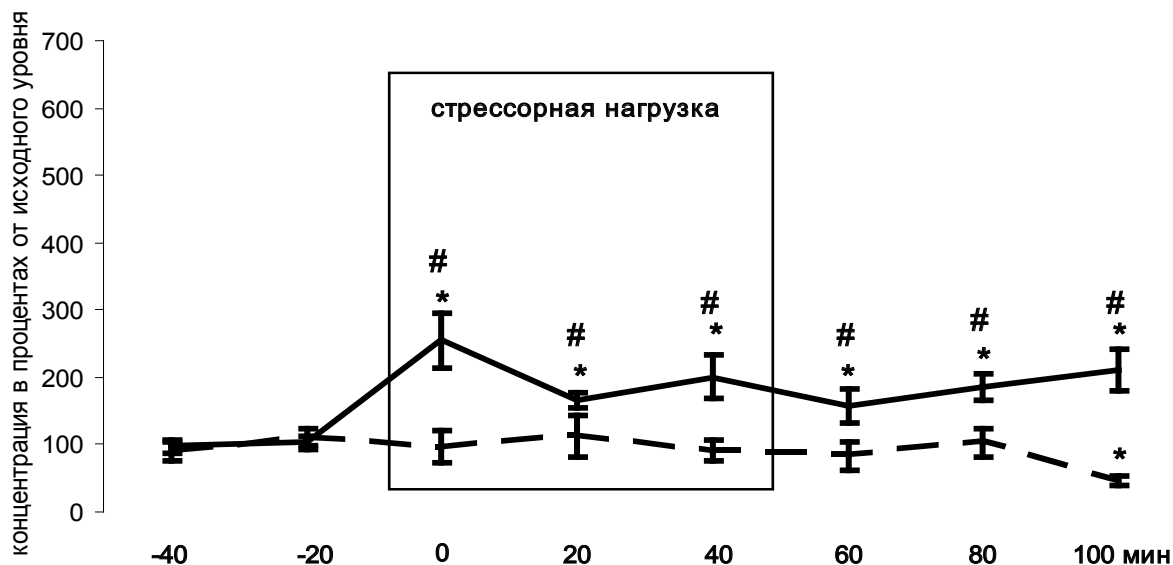


Рисунок 3. Концентрация норадреналина в диализатах дорсального гиппокампа, собранных в исходном состоянии покоя, во время часовой иммобилизации и после ее окончания у активных (сплошная линия) и пассивных (пунктирная линия) крыс.

* - $p < 0,05$ по сравнению с уровнем норадреналина в исходном состоянии покоя;

- $p < 0,05$ по сравнению с уровнем пассивных крыс.

Подписи цифр:

	-40 мин	-20 мин	0	20 мин	40 мин	60 мин	80 мин	100 мин
Акт	97,26±10,48	102,74±10,48	254,78±41,68	165,78±12,18	200,22±32,06	157,49±23,97	184,79±19,56	211,05±31,08
Пасс	89,47±13,15	110,55±13,15	96,59±24,13	112,75±30,28	90,88±15,40	83,70±21,33	103,35±20,64	45,97±6,92

Таблица 1

Показатели поведения крыс в тесте «Открытое поле»

показатель	группа активных (n=14)	группа пассивных (n=14)
латентный период первого движения	1,75±0,30	2,71±0,41
латентный период выхода в центральную зону	61,44±7,11	62,55±10,04
количество пересеченных периферических квадратов	98,63±2,41	56,45±1,64***
количество пересеченных центральных квадратов	10,28±1,34	3,90±0,55***
количество стоек в периферической зоне	17,47±1,28	11,26±0,82***
количество стоек в центральной зоне	0,44±0,12	0,06±0,04***
количество исследованных объектов	3,84±0,59	2,13±0,35*
продолжительность груминга	8,91±1,46	18,71±1,96***
количество фекальных болюсов	4,03±1,38	3,58±1,34
количество уринаций	0,38±0,10	0,71±0,15
СКА	160,65±1,86	73,81±1,45***

Примечание: * - $p < 0,05$ и ***- $p < 0,001$ между группами активных и пассивных крыс.

УДК 159.972:575:57.08472972

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К СТРЕССОРНЫМ НАГРУЗКАМ (ОБЗОР)

ФБГНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва

Башкатова В.Г., Судаков С.К.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эмоционального стресса, точные механизмы тревожных состояний остаются во многом неясными до сих пор. В обзоре проанализированы данные о линиях инбредных животных, отличающихся по определенным аспектам эмоционально-стрессорных реакций. В настоящее время линии животных с различной реакцией на эмоциональное стрессорное воздействие рассматриваются как наиболее адекватные модели для исследований механизмов тревожности. В обзоре рассмотрены некоторые дальнейшие перспективные подходы для изучения тревожного поведения животных.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, тревожность, инбредные линии животных с различным фенотипом эмоционально-стрессорных реакций.

Despite a large number of studies concerning the emotional stress, the exact mechanisms of anxiety disorders still remains unclear. The review analyzes data concerning lines of inbred animals with different phenotypes of emotional-stress reactions. At present, the lines of animals with different reactions to emotional stress are considered as most adequate models for the study of human anxiety. In the article, further perspective approaches for studying the anxious behavior of animals are considered.

Key words: emotional stress, anxiety, inbred animals with different phenotypes of emotional-stress reactions.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эмоционального стресса, многие аспекты возникновения и развития эмоционально-стрессорной реакции остаются до сих пор во многом недостаточно изученными. Согласно современным представлениям, эмоциональный стресс – это системная реакция организма, сопровождающаяся широким спектром метаболических и биохимических изменений как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС млекопитающих [1; 2]. В настоящее время хорошо известно, что тревожность является первой реакцией организма на стрессорное воздействие. В то же время патологическая тревожность представляет собой серьезное расстройство центральной нервной системы (ЦНС) [3; 4].

До настоящего времени является дискуссионным вопрос, действительно ли патологическая тревожность развивается как количественная вариация нормального состояния (то есть избыток «нормальной» тревожности), или это качественно другое состояние [5]. Принято считать, что патологическая тревожность характеризуется несоответствующей выраженностью тревожного поведения, которое включает такие фазы, как развитие «диффузной» гипертревожности, интерпретацию «сомнительных» ситуаций как угрозы; преувеличенное избегание опасных ситуаций и/или преувеличенная реакция по отношению к угрозе [3; 6]. Известно, что спектр эмоций, наблюдаемый у крыс и мышей,

не такой разнообразный, как у человека. В то же время тревожноподобное поведение этих животных достаточно хорошо модулируется и, как предполагается, имеет значительное сходство с тревожными состояниями человека [7; 8]. Следует отметить, что большинство поведенческих тестов на тревожность, проводимых на крысах и мышах, позволяет выявить нормальную реакцию страх/тревога животных, в то время как патологическая тревожность человека представляет собой ответную реакцию несоответствующей силы по отношению к исходному стимулу. По классической теории Спилберга [9], в поведении человека и животного всегда присутствуют две категории тревожности – базовая (trait) и ситуативная (state). Базовая тревожность является постоянной, то есть врожденной характеристикой организма, а ситуативная тревожность зависит от конкретной ситуации и меняется соответственно степени «стрессорности» окружающей среды [10]. Многие существующие поведенческие модели тревожности основаны на изучении ситуативной тревожности. Эти модели достаточно широко используются как для исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе тревожных состояний, так и для скрининга соединений с потенциальной анксиолитической активностью [11]. В этих исследованиях используется модель однократного стресса, к примеру, крестообразный приподнятый лабиринт (КПА), черно-белая камера и т.д., что позволяет моде-

лизовать острую (ситуативную), а не базовую тревожность [12; 13]. В то же время в свете современных представлений моделирование базовой тревожности представляется весьма актуальной задачей, в том числе и с точки зрения применения получаемых результатов к тревожной психологии человека [14]. Для моделирования подобной длительной (хронической) тревожности у грызунов используется несколько подходов.

Линии крыс с высокой и низкой тревожностью

На современном этапе развития науки одним из наиболее перспективных направлений при исследовании патогенетических механизмов тревожных расстройств является изучение животных, имеющих генетические различия в характере эмоционально-стрессорных реакций. Генетические подходы к исследованию поведения позволяют выяснить, с чем именно связана изменчивость признака, т.е. в какой степени она связана с изменчивостью генотипов данной группы животных, а в какой — с внешними по отношению к генотипу событиями, воздействующими на ЦНС, а следовательно, и на поведение. К настоящему времени в распоряжении исследователей имеется несколько линий крыс и мышей, отличающихся по определенным аспектам эмоционально-стрессовых реакций, включая развитие тревожности. С использованием различных селекционных критериев были выведены следующие линии крыс: Модсли (Maudsley Reactive, MR и Maudsley Nonreactive rats, MRA) [15; 16]; Римские (Roman High Avoidance, RHA, Roman Low Avoidance, RLA) [17], Сиракузские (SHA и SLA) [18]; Флорипа (Floripa) [19], высокотревожные (High Anxiety Behavior; HAB) и низкотревожные (Low Anxiety Behavior; LAB) линии крыс [20]. Фенотипирование этих линий было проведено на основе разных поведенческих тестов тревожности. Так, **например**, быстрое и медленное формирование реакции активного избегания болевого стимула — удар электрического тока через пол в челночной камере — было положено в основу разделения Римских линий крыс (RHA, RL4). У этих линий были обнаружены многочисленные различия в поведении животных при тестировании их в открытом поле (ОП) и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [17]. Крысы линии Флорипа (Floripa L vs. Floripa H rat line) были выведены путем селекционного разделения по уровню их двигательной активности в центральной зоне в тесте ОП [19], а крысы линии Модсли (MR, MNR) — по их поведению в тесте «дефекации в ОП» [16]. В России в Институте физиологии им. Павлова АН СССР были выведены линии крыс KHA и KLA (Koltoushi High Avoidance, Koltoushi Low Avoidance), отличающиеся по поведению в условиях избега-

емого и неизбежного удара электрического тока. Как и другие линии крыс, данные линии KHA и KLA отличаются друг от друга и по иным поведенческим и нейрохимическим признакам [13]. В настоящее время появились данные о наличии выраженных различий тревожноподобного поведения и некоторых других известных линий крыс и мышей в ответ на стрессорное воздействие [21]. В выполненных нами ранее экспериментах было также показано, что крысы линии Фишер-344 обладали более выраженной спонтанно-эмоциональной реакцией, чем крысы линий Вистар или Спрэг-Доули [22].

Другие подходы к моделированию эмоционально-стрессорной реакции

Одним из современных подходов в изучении механизмов развития эмоционально-стрессорной реакции является попытка создания максимально адекватной модели тревожности с помощью использования методов генной инженерии. Установлено, что страх и тревожность человека, так же, как и тревожноподобное поведение животных, является полигенетически детерминированным. Тем не менее модификация одного или более генов, играющих важную роль в патогенетических механизмах тревожности, может в значительной степени модулировать проявления тревожного поведения. Развитие генной инженерии и молекулярной биологии сделало возможным получение так называемых трансгенных животных. С этой целью в геном животного (в настоящее время используются почти исключительно мыши) вводится новый генетический материал — это может быть или участок ДНК, кодирующий измененный ген, уже имеющийся у реципиента, или ген от животного другого вида, например, крысы. При проведении таких исследований применяются специальные молекулярно-биологические методы, которые обеспечивают достаточно надежную экспрессию новой ДНК в геноме реципиента. В противном случае фрагмент, введенный в геном, может сохраняться в латентном виде, не проявляя активности и тем самым не обнаруживая себя [23]. В последнее время в литературе появилось описание мышей с анксиогенным фенотипом [21; 24]. Эти генетические модели тревожности предоставляют возможность исследовать вклад специфических генов и продуктов их экспрессии в формирование эмоционально-стрессорной реакции. Однако следует отметить, что главным недостатком этих моделей по-прежнему остается то обстоятельство, что все они основаны на удалении одного единственного гена, тогда как развитие эмоционально-стрессорной реакции включает модуляцию множества генов. Тем не менее метод создания трансгенных животных дает ценнейшие данные о специфических функциях тех или иных генов,

в том числе в процессе развития тревожных состояний, поэтому список линий мышей-нокаут-ов быстро пополняется.

Для изучения тревожного поведения животных все большее внимание исследователей привлекает метод рандомизированной выборки [21]. В последние годы появились работы, в которых для моделирования повышенного тревожного поведения применяли специальную мРНК технику как высокоэффективный метод выбивания гена [25; 26]. Одним из перспективных направлений исследований является также изучение возможных корреляций между поведенческими ответами реакций страх/тревожность и изменениями активности нейронов в специфичных структурах мозга. Одной из ключевых задач является необходимость точного определения конкретных групп нейронов, которые могут играть ведущую роль в формировании этой реакции. В настоящее время для решения этой задачи наиболее перспективным представляется использование методов функционального картирования мозга различных линий животных, отобранных с учетом психогенетических критериев [27].

Заключение

Широкое распространение тревожных расстройств в современном обществе делает все более актуальным изучение природы этих состояний. В настоящее время линии животных с различной реакцией на эмоциональное стрессорное воздействие рассматриваются как одна из наиболее адекватных моделей для исследования механизмов психоэмоционального стресса человека. Использование линий животных с различной реакцией на эмоционально-стрессорное воздействие может способствовать выявлению мишеней для создания принципиально нового типа лекарственных препаратов, обладающих высокой анкиолитической активностью и низкими побочными эффектами

Список литературы

1. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М., 1981.
2. Судаков К.В. Стресс: постулаты, анализ с позиций общей теории функциональных систем. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992; 4: 86-93.
3. Nutt D. J., Stein D. J. Understanding the neurobiology of comorbidity in anxiety disorders. *CNS Spectr.* 2006; 10 (12): 13-20.
4. Murrough J.M., Yaqubi S., Sayed S., Charney D. Emerging Drugs for the Treatment of Anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015; 3 (20): 393-406.
5. Ohl F., Arndt S.S., van der Staay F.J. Pathological anxiety in animals. *Vet. J.* 2008; 1(175): 18-26.

6. Sloan E., Hall K., Moulding R., Bryce S., Mildred H., Staiger P.K. Emotion regulation as a transdiagnostic treatment construct across anxiety, depression, substance, eating and borderline personality disorders: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2017; 57: 141-163.
7. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2005; 9(4): 775-790.
8. Blanchard D.C., Meyza K. Risk assessment and serotonin: Animal models and human psychopathologies. *Behav Brain Res.* 2017; 10: 0166-4328.
9. Spielberger C. D. Anxiety: Current trends in theory and research. NY.: *Academic Press.* 1972: 34-46.
10. Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* 2001; 125: 141-149.
11. Andreatini R., Bacellar L. Animal models: trait or state measure? The test retest reliability of the elevated plus-maze and behavioral despair. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2000; 24: 549-560.
12. Rodgers R.J., Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plusmaze. *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 1997; 21: 801-810.
13. Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. М., 2002.
14. Calatayud F., Belzung C., Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches. *Behav. Processes.* 2004; 2(67): 195-206.
15. Abel E.L., Altman H.J., Commissaris R.L. Maudsley reactive and nonreactive rats in the forced swim test: comparison in fresh water and soiled water. *Physiol Behav.* 1992; 52: 1117-1119.
16. Blizard D.A., Adams N. The maudisley reactive and nonreactive strains: a new perspective. *Behavior. Genet.* 2002; 5(32): 277-299.
17. Steimer T., Driscoll P. Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress.* 2003; 2(6): 87-100.
18. Brush F.R. Selection for differences in avoidance learning: the Syracuse strains differ in anxiety, not learning ability. *Behav. Genet.* 2003; 6(33): 677-696.
19. Ramos A., Correia E.C., Izidio G.S., Brüske G.R. Genetic selection of two new rat lines displaying different levels of anxiety-related behaviors. *Behav. Genet.* 2003; 6(33): 657-668.
20. Landgraf R., Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety. *Behav. Genet.* 2002; 5(32): 301-314.

21. Finn D.A., Rutledge-Gorman M.T., Crabbe J.C. Genetic animal models of anxiety. *Neurogenetics*. 2003; 3(4): 109-135.

22. Sudakov S.K., Medvedeva O.F., Rusakova I.V. et al. Differences in genetic predisposition to high anxiety in two inbred rat strains: role of substance P, diazepam binding inhibitor fragment and neuropeptide Y. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2001; 4(154): 327-335.

23. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 9(4): 775-790.

24. Waider J., Popp S., Lange M.D., Kern R, Kolter J.F., Kobler J., Donner C.4, Lowe K.R., Malzbender J.H., Brazell C.J., Arnold M.R., Aboagye B., Schmitt-Böhrer A., Lowry C.A., Pape H.C., Lesch K.P. Genetically driven brain serotonin deficiency facilitates panic-like escape behavior in mice. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(10): 1246.

25. Thakker D.R., Hoyer D., Cryan J.F. Interfering with the brain: use of RNA interference for understanding the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* 2005; 3(109): 413-438.

26. Wu Z.M., Zheng C.H., Zhu Z.H., Wu F.T., Ni G.L., Liang Y. SiRNA-mediated serotonin transporter knockdown in the dorsal raphe nucleus rescues single prolonged stress-induced hippocampal autophagy in rats. *J. Neurol Sci*. 2016; 360: 133-140.

27. Sotnikov S.V., Chekmareva N.Y., Schmid B., Harbich D., Malik V., Bauer S., Kuehne C., Markt

P.O., Deussing J.M., Schmidt M.V., Landgraf R. Enriched environment impacts trimethylthiazoline-induced anxiety-related behavior and immediate early gene expression: critical role of Crhr1. *Eur. J. Neurosci*. 2014; 4(40): 2691-700.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Башкатова Валентина Германовна, д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории физиологии подкрепления НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г.Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru

Информация об авторах

Башкатова Валентина Германовна, д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории физиологии подкрепления НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru

Судаков Сергей Константинович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru

УДК 615.324:616.61:616.33-002.44-085-092.4

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ В КЛЕТКАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА ФОНЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ «ИНДОМЕТАЦИНОВОЙ» ЯЗВЫ ПЕПТИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ ИЗ ТКАНЕЙ СВИНЫХ ПОЧЕК

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Сиряченко М.Е.

Для оценки изменения пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка крыс при профилактическом применении пептидного комплекса из тканей свиных почек в условиях «индометациновой» язвы было проведено исследование морфофункциональной активности ядрышковых организаторов в клетках. По результатам исследования было установлено, что на фоне семидневного профилактического введения препарата значительно понижаются показатели морфофункциональной активности ядрышковых организаторов в сравнении с контролем, что указывает на уменьшение пролиферации эпителия. Таким образом, можно полагать, что пептидный комплекс, оказывая антиульцерогенное действие, не обладает способностью напрямую стимулировать регенерацию тканей.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, ядрышковые организаторы, пептидный экстракт, гастропротекторное действие.

To assess the changes in the proliferative activity of cells of the gastric mucous membrane of rats during the preventive use of the peptide complex from the tissues of pig kidneys under the conditions of the "indometacin" ulcer, the morpho-functional activity of the nucleolar organizers in cells was studied. According to the results of the study, it was found that against the background of the seven-day preventive administration of the drug, the parameters of the morpho-functional activity of the nucleolar organizers are significantly reduced in comparison with the control, which indicates a decrease in the proliferation of the epithelium. Thus, it can be assumed that the peptide complex, having an anti-ulcerogenic effect, does not have the ability to directly stimulate the regeneration of tissues.

Key words: gastric ulcer, nucleolar organizers, peptide extract, gastroprotective effect.

Ранее в эксперименте мы установили, что применение пептидного комплекса из тканей свиных почек с целью фармакологической коррекции «индометациновой» язвы сопровождалось значительным облегчением протекания патологии. Об этом главным образом свидетельствовало снижение количества глубоких полосовидных эрозий слизистой оболочки желудка и их глубины, уменьшение индекса Паулса, а также увеличение толщины слизистой оболочки желудка [1].

В данном контексте нас заинтересовал вопрос изучения возможных механизмов выявленного антиульцерогенного действия. В этой связи на первом этапе мы решили изучить влияние пептидного комплекса на морфофункциональную активность ядрышковых организаторов в клетках слизистой оболочки желудка. Ядрышковые организаторы – это специфические участки хромосом, содержащие множество генов, кодирующих рРНК. Вокруг ядрышковых организаторов формируются ядрышки, а находящиеся в них белки отвечают за активизацию и контроль транскрипции рибосомных генов, за регуляцию деления клеток [2, 3]. При язвенной болезни в зоне повреждения значи-

тельно изменяются процессы пролиферации [4]. Выраженность этих процессов в клетке напрямую связано с активностью и количеством ядрышковых организаторов в ядре. Эту активность можно определить благодаря наличию в них аргирофильных белков (AgNORs), способных выявляться методом серебрения [5, 6]. Поэтому определение количественных показателей AgNORs в ядрах клеток слизистой оболочки желудка на фоне применения пептидного комплекса из тканей свиных почек может внести вклад в понимание механизмов его антиульцерогенного действия.

Цель настоящего исследования – определить характер влияния пептидного комплекса из тканей свиных почек на пролиферативные процессы в слизистой оболочке желудка при «индометациновой» язве посредством морфофункциональной оценки активности ядрышковых организаторов в клетках.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 20 самцах крыс сток Вистар (возраст 7-8 недель, масса 200-250 г), разделенных поровну на две группы: контрольную (моделирование язвенной болезни

желудка) и подопытную (моделирование язвенной болезни желудка + профилактическое введение пептидного комплекса из тканей свиных почек). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В качестве язвообразующего фактора использовали нестероидный противовоспалительный препарат «Индометацин». Модель индометацинового повреждения желудка крыс воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. Животным контрольной группы до введения индометацина в течение 7 дней внутрижелудочно вводили 1 мл дистиллированной воды. Животным подопытной группы в аналогичных условиях вводили пептидный комплекс из тканей свиных почек в дозе 75 мг/кг. Через 6 часов после введения язвообразующего фактора крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали, промывали в дистиллированной воде, материал фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина и определяли активность ядрышковых организаторов.

Выявление ядрышковых организаторов (ЯО) осуществляли по двухступенчатому методу Daskal Y. et al. [1980], в нашей модификации [7]. При окрашивании материала отчетливо определялись округлые черные гранулы AgNORs на фоне коричневых ядрышек и более светлых ядер. При увеличении $\times 1000$ под масляной иммерсией микроскопа высчитывали число ядрышек, суммарную площадь AgNORs на 1 ядро и ядрышко-ядерное соотношение (Ядр/Яд) в относительных единицах (отн. ед.). В каждом случае исследовали не менее 25-30 ядер клеток шеечных отделов слизистой оболочки желудка крысы (СОЖ).

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка $W = 0,89$, $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова-Смирнова или U-тест Манна-Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка морфофункциональной активности ЯО в клетках шеечных отделов СОЖ контрольной группы крыс показала, что число ядрышек

составило $2,85 \pm 0,3$ на 1 ядро. Площадь AgNORs на 1 ядро в среднем составила $4,5 \pm 0,4$ мкм². Средняя площадь ядра составила $34,9 \pm 2,5$ мкм². Соотношение Ядр/Яд составило $0,18 \pm 0,04$ отн.ед. (рисунок 1).

При оценке морфофункциональной активности ЯО в клетках шеечных отделов СОЖ подопытной группы животных выявлено, что число ядрышек составило $1,2 \pm 0,1$ на 1 ядро. Площадь AgNORs составила $1,7 \pm 0,1$ мкм² на 1 ядро. Средняя площадь ядра составила $17,2 \pm 0,9$ мкм². Ядр/Яд соотношение составило $0,10 \pm 0,005$ отн.ед. (рисунок 2).

При сравнении полученных результатов отмечалось, что все показатели морфофункциональной активности ядрышковых организаторов в клетках СОЖ крыс подопытной группы были значительно меньше соответствующих показателей в контрольной группе: число ядрышек на 1 ядро меньше в 2,4 раза, площадь AgNORs – меньше в 2,6 раза ($p < 0,05$), площадь ядра – в 2 раза ($p < 0,05$), соотношение Ядр/Яд – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования показали, что при индометациновом повреждении СОЖ крыс контрольной группы в клетках шеечных отделов СОЖ отмечалась высокая площадь ядра и высокие показатели морфофункциональной активности ядрышковых организаторов, что может свидетельствовать о значительной активности и скорости пролиферативных процессов в шеечных областях. В подопытной группе в клетках шеечных отделов СОЖ площадь ядра была небольшая, а параметры морфофункциональной активности ЯО невысокие, что может свидетельствовать о небольшой активности и скорости пролиферативных процессов в СОЖ.

Учитывая низкую активность биосинтетических процессов в клетках СОЖ в подопытной группе по сравнению с контролем, можно предположить, что механизм антиульцерогенного действия пептидного комплекса не связан напрямую со стимуляцией регенерации ткани. Не исключено, что задействуются иные механизмы, препятствующие изъязвлению слизистой под влиянием индометацина. Идентификация этих механизмов станет целью дальнейших исследований.

Заключение

Профилактическое внутрижелудочное введение пептидного комплекса из тканей свиных почек на модели «индометациновой» язвы желудка сопровождается ослаблением активности ядрышковых организаторов в ядрах клеток слизистой оболочки желудка, что свидетельствует о снижении активности пролиферативных процессов. Можно полагать, что пептидный комплекс, оказывая антиульцерогенное действие,

не обладает способностью напрямую стимулировать регенерацию тканей.

Список литературы

1. Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Киселев В. И. Гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свиных почек при экспериментальной «индометациновой» язве у крыс. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 6(37): 5-9.

2. Зенит-Журавлева Е.Г., Полковниченко Е.М., Душникова А.А. Нуклеофозмин и нуклеолин: кодирующие гены и экспрессия в различных тканях животных и человека. *Молекулярная медицина*. 2012; 4: 25-33.

3. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Брюханов В.М. Прогностическое значение количественного анализа аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) при почечно-клеточном раке. *Российский онкологический журнал*. 2013; 1: 19-24.

4. Агеева Т.А., Мальцева Ю.Г., Чернова Л.Н. Патоморфологическая характеристика процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни. *Вестник НГУ*. 2011; 3(9): 6-12.

5. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. *Micron*. 2000; 2(31): 121-126.

6. Долгатов А.Ю., Гервальд В.Я., Бобров И.П. Экспрессия аргирофильных белков, ассоциированных с областью ядрышкового организатора (AgNOR), при раке почки: клинико-морфологические параллели. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; приложение 1: 45.

7. Бобров И.П., Авдалян А.М., Черданцева Т. М. и др. Модифицированный метод выявления аргирофильных белков области ядрышкового организатора на парафиновых срезах. *Морфология*. 2010; 5(138): 65-67.

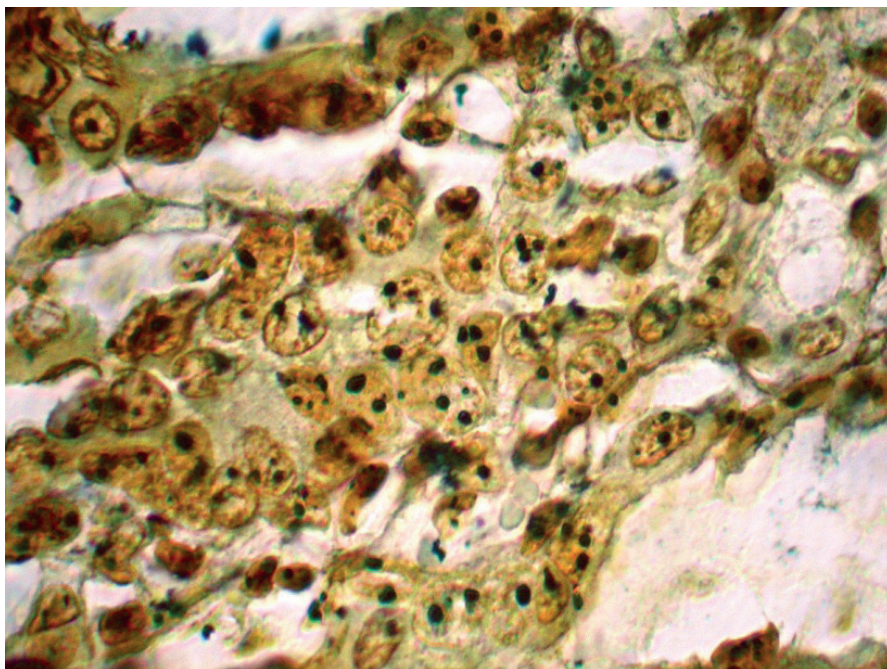


Рисунок 1. Высокая активность ядрышковых организаторов в клетках шеечных отделах СОЖ крыс контрольной группы. Серебрение по Боброву И.П.

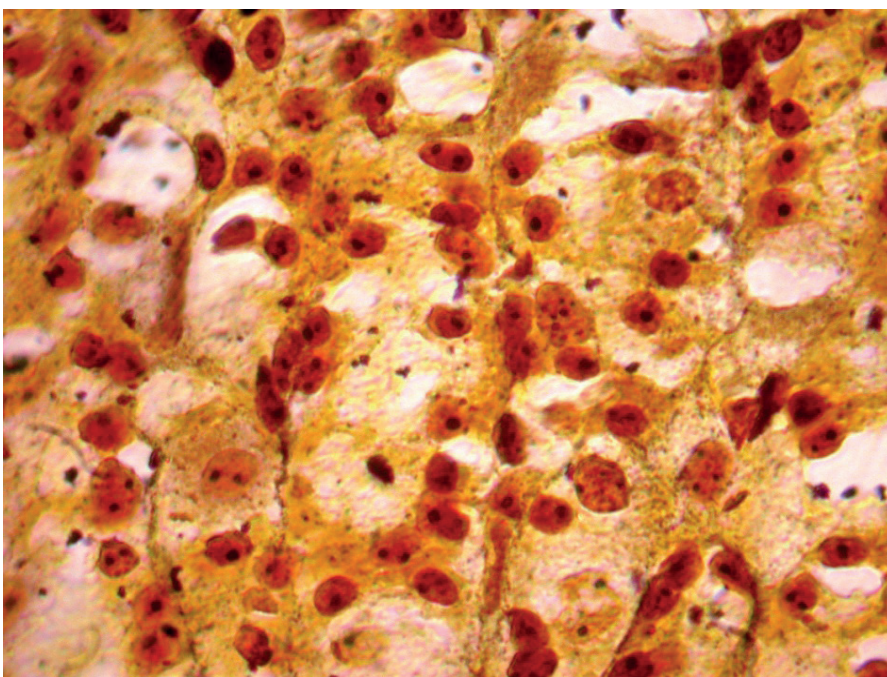


Рисунок 2. Невысокая активность ядрышковых организаторов в клетках шеечных отделах СОЖ крыс подопытной группы. Серебрение по Боброву И.П.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: zharikov@agmu.ru

Информация об авторах

Лоренц Самира Эльшадовна, преподаватель кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: pharm_s@mail.ru

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: zharikov@agmu.ru

Бобров Игорь Петрович, с.н.с. морфологической лаборатории Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: science@agmu.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: olesia552@mail.ru

Сиряченко Мария Евгеньевна, студентка 5 курса фармацевтического факультета Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: science@agmu.ru

УДК 616.617-003.7-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул

Брюханов В.М., Жарикова Г.В.

В литературном обзоре описаны основные методы лечения мочекаменной болезни. К таковым относят литотрипсию, фармакотерапию, лечение средствами природного происхождения (фитотерапия, минеральные воды). На основании многочисленных исследований последних лет можно предположить, что органическая матрица почечного камня является перспективной мишенью для литолиза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, литотрипсия, фармакотерапия, фитотерапия, литолиз.

The literature review describes the main methods of treatment of kidney stone disease. They include lithotripsy, pharmacotherapy, treatment with natural products (phytotherapy, mineral water). Based on numerous studies of recent years, it can be assumed that the organic matrix of the kidney stone is a promising target for litholysis.

Key words: kidney stone disease, lithotripsy, pharmacotherapy, phytotherapy, litholysis.

Несмотря на высокий уровень современной медицины, проблем в лечение мочекаменной болезни по-прежнему немало. Этиология и патогенез МКБ очень сложны и многофакторны [1], поэтому однозначно определить причины недостаточной эффективности антилитогенной терапии довольно трудно. Но одна из них, на наш взгляд, кроется в самой природе почечного камня как основного патологического объекта при МКБ, а значит, и основного объекта для терапевтических воздействий.

Почечный камень как объект терапевтических воздействий при мочекаменной болезни

Большую сложность в ранней диагностике и лечении МКБ представляет тот факт, что заболевание в большинстве случаев протекает бессимптомно, пока конкремент не становится достаточно крупным, нарушая уродинамику. В этой ситуации возникает необходимость литолиза – разрушения конкремента до мелких фрагментов, способных с мочой выйти из организма.

Методология литолиза и его эффективность во многом определяются биоминеральными свойствами конкремента. Хорошо известно, что основным типом мочевых камней являются оксалатные уролиты [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Они имеют наиболее прочную структуру, в связи с чем их литолиз наиболее сложен.

Сегодня не вызывает сомнений, что оксалатный уролит – это сложный органо-минеральный агрегат, состоящий из биоминералов оксалата кальция и органической матрицы [9]. Изучение механических и прочностных свойств оксалатного камня показали, что шлифт оксалатного уролита имеет отчетливое радиальное строение, проявляющееся в своеобразных «лучах», исходящих из центра камня (рисунок 1).

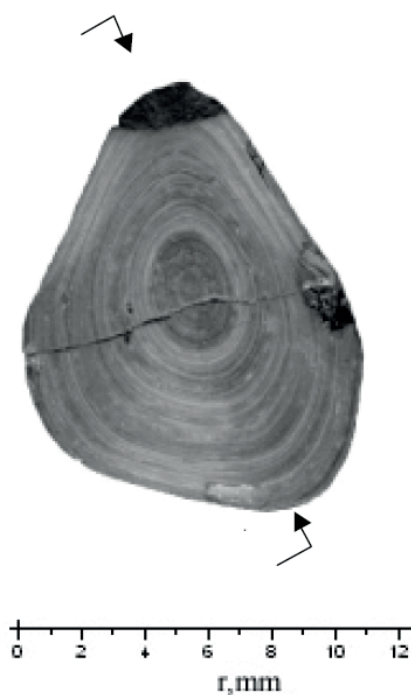


Рисунок 1. Радиальная структура почечного уролита [по А.И. Неймарк, В.В. Поляков, Н.А. Титаренко, 2000]

При этом характер зависимости микротвердости от радиальной симметрии у оксалатного камня таков, что наибольшее значение данный показатель имеет в приграничной области, т.е. наибольшее количество минерального компонента сосредоточено в поверхностных слоях камня [9]. Похожие данные были получены и в ряде других исследований [10, 11, 12, 13].

С одной стороны, это хорошо согласуется с общепринятыми сегодня теориями литогенеза, согласно которым камни эволюционируют из органического ядра путем преципитации на нем неорганического материала [14]. В прикладном же аспекте данный факт вносит

вклад в понимание устойчивости оксалатного камня к литолитическим воздействиям. Ясно, что разрушить камень, у которого твердость максимальна уже на поверхности, довольно сложно. Здесь уместно добавить, что твердость кальций-оксалатных биоминералов (вевеллит и веделлит) по шкале Мооса находится в диапазоне значений 3-4, т.е. они характеризуются как минералы средней твердости. Для сравнения: среди биоминералов, встречающихся в организме человека, большую твердость имеет только гидроксипатит и его производные (значение твердости гидроксипатита по шкале Мооса – 5).

Таким образом, минеральный компонент оксалатного уролита следует признать не самой выгодной мишенью для литолитического воздействия, особенно в контексте фармакологического лечения. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется изучению органической матрицы камня. Естественно, это во многом преследует цель продвинуться в понимании патогенеза нефролитиаза. Но в то же время эти знания могут определить новый вектор поиска эффективных методов фармакологического литолиза.

Протеомный анализ органической матрицы оксалатных камней, осуществленный в ряде последних исследований, позволяет с определенной долей уверенности говорить о том, что массовая доля органики в общей структуре камня в основном варьирует в диапазоне 2-5%, иногда достигая уровня порядка 10% [15, 16]. При этом количество матричных протеинов довольно велико, оно может исчисляться несколькими десятками или даже сотнями.

Одним из наиболее современных и информативных исследований в данном контексте является работа японских ученых 2015 года [17]. Ими был проведен анализ 13 образцов оксалатных камней от разных пациентов. Оказалось, что по минеральному составу 4 камня содержат только вевеллит (кальция оксалата моногидрат), 3 – только веделлит (кальция оксалата дигидрат), 5 – смесь вевеллита и веделлита и 1 – смесь веделлита и гидроксипатита. В результате протеомного анализа было идентифицировано 65 протеинов (табл. 1). Идентификационным критерием являлось наличие в структуре протеина как минимум трех пептидов, состоящих не менее чем из пяти аминокислот.

Таблица 1

Протеины, идентифицированные в органической матрице оксалатных камней

№ п/п	Категория отнесения протеина	Названия протеинов
1	Клеточные (биогенез, структура, мембрана)	- Аннексин I - Аннексин II - Протеогликан 2 - Коллаген-2-альфа - Коллаген-3-альфа - Дендрин - Ген DIO-3 - Филамин-С - Гистон H3 - Гистон H4 - Гистон 1 H2B1 кластер - Гист2H4 - Несприн-1 - Нуклеолин - Обскурин - Пероксин1 - Протеасом-ассоциированный протеин EMC 29 - Протеогликан 4 - Rho-ассоциированная протеинкиназа 1 - Протеин Тамма-Хорсфалла - Утрофин - Zn-finger протеин
2	Коагуляционные	- Gas6 - Протеин Z (витамин K-зависимый плазменный гликопротеин) - Протеин S - Протромбин

№ п/п	Категория отнесения протеина	Названия протеинов
3	Протеины клеточной адгезии	- Дермеидин - Миозин (не мышечный)
4	Протеины повреждения клетки	- протеин теплового шока 90 альфа - протеин теплового шока 90 бета
5	Протеины других процессов	- Кальретикулин - Протеин-5, связывающий жирные кислоты - Гамма-глутамил гидролаза - Остеопонтин - Убиквитин и/или рибосомальный протеин S27a
6	Протеины иммунного распознавания и защиты	- Кальгранулин А - Кальгранулин В - Кальгранулин С,S 100 кальций-связывающий протеин 12 - Катепсин G - Протеин, связывающий компонент комплемента 4 - Компонент комплемента С3 (цепь А) - Компонент комплемента С3 (цепь В) - Компонент комплемента С3 (цепь С) - Компонент комплемента С3 (цепь D) - Цистатин А - α-дефенсин - Эластаза 2 - Эозинофил пероксидаза - Регион V тяжелой цепи Ig - Лактоферрин - Липокалин 1 - Лизозим - МАр-19 - Миелопероксидаза
7	Плазменные протеины	- Аполипопротеин А-I - Аполипопротеин А-IV - Аполипопротеин В-100 - Аполипопротеин С-I (последовательность 1-38) - Плазменный альбумин - Фетуин-А, α-2-НС-гликопротеин - Витронектин - Фрагмент фибриногена D, цепь С - Фрагмент фибриногена D, цепь А - Компонент плазменного амилоида Р
8	Транспортные протеины	- Гемоглобин

При этом интересно, что ни один из идентифицированных протеинов не был обнаружен сразу во всех 13 камнях. Это может означать, что часть из них не участвуют в патогенезе нефролитиаза и, видимо, попали в органическую матрицу случайно. Однако некоторые закономерности были выявлены довольно четко. Так, например, остеопонтин, протромбин и протеин Z были обнаружены вместе во всех веделлит-содержащих камнях, что хорошо согласуется с известными данными о роли этих веществ в процессе камнеобразования. При этом компонент плазменного амилоида Р выявлялся во всех веделлит-содержащих камнях. По всей

видимости, существует определенная специфика участия указанных веществ в кристаллизации того и другого типа оксалатных минералов. Наконец, присутствие в матрице таких веществ, как кальгранулины А и В и гистон H4, свидетельствует об определенной роли лейкоцитов и моноцитов в развитии нефролитиаза.

Двумя годами ранее группа индийских ученых опубликовала данные, согласно которым в органической матрице оксалатных камней были обнаружены пять новых протеиновых молекул [19]. Таковыми явились этаноламин-фосфат цитидилилтрансфераза, протеин подобный ГТФаза-активируемому Ras, UDP-глюкоза:

гикопротеин глюкозилтрансфераза 2, RIMS-связывающий протеин 3A, макрофаг-покрывающий протеин. При этом две первых молекулы проявляли свойства промоутера кристаллизации, две других – ингибитора, а последний мог играть дуалистическую роль в зависимости от условий.

Известны и другие данные, раскрывающие особенности строения органической матрицы оксалатных камней. Так, в одном из исследований было обнаружено 33 уникальных матричных протеина, 90% из которых ранее в составе матрицы никогда не обнаруживались, а 70% из них по своим известным свойствам являются белками воспаления или клеточной защиты [15]. Близкие по своей сути результаты были получены при анализе структуры 25 камней. Оказалось, что органическая матрица содержит сотни протеинов, среди которых преобладают белки, ассоциированные с воспалительным ответом [16].

Как бы то ни было, накапливающийся массив экспериментальных данных позволяет несколько модернизировать и расширить взгляд на роль органической матрицы камней в проблеме нефролитиаза. Учитывая разнообразие ее протеинового состава, потенциальную роль этих белков в развитии и предупреждении нефролитиаза [17], нельзя исключать, что органическая матрица может являться мишенью для литолиза (или предупреждения литогенеза), в том числе и фармакологического характера. В современной литературе даже предложен соответствующий термин: протеомный подход. Логично предположить, что разрушение матрицы (или изменение ее строения и функций) приведет к потере целостности общей структуры микролита, а значит, определит литолитический эффект. Косвенным подтверждением правомочности такой гипотезы могут являться результаты исследований, согласно которым происходит растворение или деградация кристаллов вевеллита в культуре клеток почечных канальцев под влиянием эндолизосом [18]. Поскольку мишенью для действия лизосомальных ферментов может быть только органический субстрат, можно полагать, что полученные результаты были обусловлены ферментированием определенных органических структур, участвующих в формировании биоминералов и их взаимодействии с клетками.

Литотрипсия

Не будет преувеличением отметить, что уже больше 30 лет главным оружием уролога в лечении МКБ является литотрипсия в различных ее вариантах [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Внедрение данного метода в практику состоялось в 1982 г. немецким профессором К. Шосси, продемонстрировавшим 90%-ную эффективность литотрипсии на 498

пациентах [26]. В России первая литотрипсия была проведена в 1987 году в НИИ урологии [26]. С тех пор метод непрерывно совершенствуется. Благодаря ему удалось многократно уменьшить количество хирургических вмешательств по поводу камней в почках, а смертность от МКБ и ее постоперационных осложнений только за первые 15 лет снизилась почти в 3 раза [27]. И тем не менее, первоначальная эйфория давно прошла. Ожидаемого решения всех проблем не состоялось. Причина тому – обилие недостатков метода и нерешенных вопросов. Цитируя профессора В.В. Дутова, «... Какова судьба резидуальных фрагментов камня после литотрипсии? Являются ли эти резидуальные фрагменты значимыми для пациента и врача? Каков риск развития артериальной гипертензии и других осложнений литотрипсии? Каким должен быть подход к лечению одиночных, множественных и коралловидных камней, а также камней мочеточника? Каковы особенности лечебной тактики при сочетании уролитиаза с инфравезикальной обструкцией? Каковы особенности литотрипсии у детей, а также у пациентов с единственной и аномалийными почками? Какими рамками ограничивается применение литотрипсии? Какова роль современных эндоскопических технологий в сочетании с ДУВЛ в лечении камней в почках и мочеточниках? Каковы экономические аспекты современных методов лечения уролитиаза? И наконец, каково место открытых хирургических вмешательств в лечении больных МКБ на современном этапе?» [27]. Как видно, вопросов немало. Однако умалять заслуги данного метода было бы неверным.

В чем же заключается природа литолитического эффекта литотрипсии? Общая суть метода сводится к созданию вблизи микролита условий, при которых энергия внешнего воздействия превышает твердостные характеристики камня, и он разрушается. Сегодня нет однозначного понимания механизма литотрипсии. Однако изучение вопроса идет весьма активно. Так, в 2005 году группа европейских исследователей, проанализировав большой массив данных, выделила четыре возможных механизма разрушения камня на фоне литотрипсии [28].

- Норкинсон-эффект – откалывание материала камня напряжением растяжения в отраженной волне;

- Кавитация – приводит к формированию ударной волны вследствие, например, прохождения ультразвука через водную среду, которая фрагментирует камень;

- Квазистатическое сжатие – фрагментация камня вследствие превышения порога прочности на сжатие под влиянием внешнего воздействия;

- Механизм динамической усталости – накапливающаяся деструкция каменной конфигу-

рации, вызванная повторяющимися ударными волнами в течение определенного промежутка времени.

Тем не менее авторы соглашаются, что ни один из этих механизмов не объясняет полностью феномен образования ударной волны, разрушающей камень. Однако каждый из них вносит вклад в понимание физики процесса.

Интерес представляет новая технология электроимпульсного разрушения биологических конкрементов. Ее суть заключается в том, что на мочевого камень подается наносекундный импульс высокого напряжения, вследствие чего происходит пробой диэлектрика, которым и является камень, и электрический ток протекает через плазменные каналы, образующиеся в объеме диэлектрика. В результате в камне возникают растягивающие термомеханические напряжения, которые приводят к его растрескиванию и, в конечном итоге, разрушению [29].

Как бы то ни было, каждый из этих механизмов в большей или меньшей степени способен вызывать повреждение здоровых тканей и органов. Именно этим, наряду с группой сопутствующих факторов (локализация и размер камня, конституция тела, состояние уродинамики и др.), объясняется довольно высокая травматичность метода и целый ряд существенных побочных эффектов [27, 26]. К таковым относятся гипертензия, обструктивный пиелонефрит, «каменная дорожка», нарушение функции почки, образование гематомы и др. [27, 26]. Поэтому повышение эффективности литотрипсии при снижении ее травматичности является сегодня одной из главных задач урологов. Но в то же время именно это обстоятельство сохраняет высокую актуальность разработки эффективных методов медикаментозной терапии МКБ.

Лекарственные средства в лечении мочекаменной болезни

Проблема эффективной фармакологической коррекции нефролитиаза существовала всегда и эволюционировала по мере накопленных знаний об этиологии и патогенезе МКБ и опыте ее лечения. Сегодня достигнуты определенные успехи, отработаны некоторые терапевтические схемы, сформированы направления поиска новых подходов к лечению МКБ, однако следует признать, что фармакологическое сопровождение терапии больных МКБ явно отстает от современных потребностей медицины.

На настоящий момент широкое распространение в лечении МКБ получили лишь несколько групп лекарственных средств. Так, например, сохраняет свою актуальность назначение тиазидных диуретиков при кальциевых формах нефролитиаза [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Принято считать, что тиазиды, реабсорбируя ионы каль-

ция в почках, снижают их концентрацию в моче и ослабляют тем самым синтез нерастворимых кальциевых биоминералов [32, 34]. Однако хорошо известны побочные эффекты тиазидов, что говорит само за себя в контексте критики такого подхода.

Кроме того, в антилитогенной терапии активно используются α -адреноблокаторы (особенно тамсулозин). В крупном исследовании, охватившем 5864 пациентов с МКБ, было установлено, что назначение α -адреноблокаторов сопровождается рядом благоприятных эффектов. В частности, в 2,9 раза укорачивался период выведения камней из почек и значительно уменьшалось количество эпизодов, требовавших назначения анальгетиков по симптоматическим показаниям [36]. Похожие данные фиксируются и в других исследованиях, посвященных данной группе препаратов [37]. Принято считать, что их положительный эффект при МКБ основан на снижении тонуса мочеточника и частоты перистальтики, а также дилатации просвета мочеточника [37,36].

С аналогичной целью могут применяться блокаторы кальциевых каналов группы нифедипина [26]. В ряде исследований показано значительное улучшение отхождения камней и их осколков при назначении нифедипина [26,38]. Были также попытки сравнить эффективность тамсулозина и нифедипина. По их результатам, некоторое преобладание в силе эффекта осталось за α -адреноблокатором [38, 39].

Незабвенным остается использование солей лимонной кислоты при МКБ, особенно калия и магния цитрата [30, 31, 32]. Цитрат – естественный ингибитор кристаллизации [2]. Он хелатирует ионы кальция в моче, снижая их реакционную способность. И кроме того, при применении этих препаратов сдвигается рН мочи в щелочную сторону, что по консервативным представлениям является фактором, препятствующим кристаллизации оксалатных биоминералов [2, 40, 41]. Правда, в этом направлении начинают появляться новые результаты исследований, ставящих под сомнение безапелляционность такого взгляда на проблему. Так, установлено, что при повышении рН среды до 8 кристаллизация кальция оксалата моногидрата действительно существенно снижается. Однако в этих условиях растет интенсивность кристаллизации кальция оксалата дигидрата [42]. И тем не менее, необходимость назначения цитрата при нефролитиазе сегодня сомнению не подлежит.

В последние годы развитие получил подход таргетного патогенетического лечения МКБ. Это логичным образом стало следствием настоящего прорыва в изучении патогенеза нефролитиаза, произошедшем в начале XXI века. В результате этого появилась возможность

идентифицировать потенциальные мишени для таргетного фармакологического воздействия. Одно из исследований в этом направлении было проведено на кафедре фармакологии Алтайского государственного медицинского университета. Была изучена эффективность таргетной коррекции нефролитиаза путем фармакологической стимуляции образования фрагмента протромбина 1 в почечных канальцах вследствие увеличения выработки протромбина в печени, повышения чувствительности почечных тканей к инсулину, ингибирование начальной фазы кристаллизации за счет блокады кальциевых каналов на мембране нефроцитов и пр. [43]. Аналогичные исследования проводятся в США, Японии и других странах [44].

Отдельной областью лекарственной терапии МКБ следует признать применение средств природного происхождения. Состояние дел в этом вопросе весьма неоднозначно. С одной стороны, сегодняшний фармацевтический рынок переполнен всевозможными препаратами, фитосборами, БАДами и т.п., которые якобы избавляют от камней в почках. Многие из них являются чисто коммерческими продуктами и научного внимания не заслуживают. Но есть и целый ряд таких, чье применение обосновано и научно подтверждено. Более того, вышеописанный таргетный подход к поиску новых методов лечения МКБ позволяет рассматривать средства природного происхождения в качестве политаргетных средств, т.е. способных корригировать сразу несколько звеньев патогенеза нефролитиаза. Наконец, нельзя исключать, что некоторые средства природного происхождения, особенно пептидной или аминокислотной природы, прямо или косвенно могут воздействовать на органическую матрицу камня, разрушая его или препятствуя его образованию. Все это побуждает к более детальному анализу антилитогенных свойств современных средств природного происхождения.

Средства природного происхождения в лечении мочекаменной болезни

Фитопрепараты

Помимо медикаментозного лечения мочекаменной болезни, большую актуальность имеет фитотерапия, которая сегодня в ряде случаев рассматривается специалистами не только в качестве вспомогательного инструмента, но и как основной подход к лечению МКБ [43, 45]. Причина этому, на наш взгляд, заключается в потенциально политаргетном характере антилитогенного действия фитопрепаратов. В силу разнообразия своего фитохимического состава многие растения могут оказывать разносторонний эффект, способствующий литолизу и/или литокинезу (выведение уrolитов из почек без

их разрушения) [46, 47, 43, 45]. Кроме того, отсутствие побочных эффектов, мягкое воздействие, простая схема приема также являются несомненными преимуществами фитотерапии. Но с другой стороны, разнообразие БАВ в составе растений, их слабая изученность, видимо, и является тем препятствием, которое сдерживает научно-обоснованное развитие фармакологии фитопрепаратов при МКБ. И тем не менее в последние десятилетия научные исследования антилитогенных свойств фитопрепаратов ведутся довольно активно. Большое количество исследований посвящено именно средствам растительного происхождения: различные настои, отвары, препараты на основе лекарственного растительного сырья [46, 47, 43, 45, 48].

По современным представлениям, антилитогенное действие большинства фитопрепаратов базируется на тетраде эффектов: диуретический, спазмолитический, антиоксидантный и противовоспалительный. Кроме того, дополнительную пользу могут приносить антибактериальные свойства препаратов, их метаболические эффекты, сорбционная способность и ряд иных специфических свойств.

Вышеобозначенными эффектами обладает целый ряд фармакопейных растений, таких как хвощ полевой, толокнянка обыкновенная, почечный чай, брусника обыкновенная, бузина черная, горец птичий и т.д. Они довольно неплохо изучены и многократно описаны. При этом известен ряд исследований, посвященных специфической активности некоторых из них при нефролитиазе. Так, например, применение экстракта почечного чая (*Orthosiphon stamineus*) в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось значительным ослаблением нуклеации и агрегации кристаллов оксалата кальция, что, по мнению авторов, было связано с влиянием на экспрессию остеопонтинина [49]. Другой вид почечного чая (*Orthosiphon grandiflorum*) также в эксперименте значительно снижал кристаллизацию оксалата кальция, что сопровождалось увеличением уровня каталазы и супероксиддисмутазы в почечной ткани [50]. В то же время интересно, что другие авторы не обнаружили хоть сколько-нибудь значимой антилитогенной активности почечного чая (*Orthosiphon grandiflorum*) при моделировании экспериментального оксалатного нефролитиаза [51].

И все же основной массив исследований эффективности фитопрепаратов при мочекаменной болезни охватывает растения, которые в России фармакопейными не считаются. Только за период с 2011 по 2017 годы в научной литературе описано благоприятное влияние на течение оксалатного нефролитиаза экстрактивных препаратов таких растений, как [52, 53, 54, 55, 56-59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,

71, 72, 73, 74, 75-80, 81, 82-86, 87, 88, 89, 90, 91, 92-95, 96, 97-101, 102, 103, 104, 105, 106, 107]:

- лагенария обыкновенная (*Lagenaria siceraria*);
- душица обыкновенная (*Origanum vulgare*);
- барбарис обыкновенный (*Berberis vulgaris*);
- терминалия арджуна (*Terminalia arjuna*);
- черешня (*Cerasus Avium*);
- десмодиум стираксолистный (*Desmodium styracifolium*);
- банан райский (*Musa paradisiaca*);
- бадан язычковый (*Bergenia ligulata*);
- бермудская трава (*Cynodon dactylon*);
- мастиковое дерево (*Pistacia lentiscus*);
- мальва незамеченная (*Malva Neglecta*);
- грыжник гладкий (*Herniaria glabra*);
- пырей ползучий (*Agropyron repens*);
- шафран посевной (*Crocus sativus*);
- тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*);
- конский горошек (*Dolichos biflorus*);
- лигодиум японский (*Lygodium japonicum*);
- бадан реснитчатый (*Bergenia ciliate*);
- кунжут колючий (*Pedaliium murex*);
- копайфера Лангсдорфа (*Copaifera langsdorffii*);
- кокосовая пальма (*Cocos nucifera*);
- адриантум венерин волос (*Adiantum capillus*);
- паслен индийский (*Solanum xanthocarpum*);
- гигрофила ушастая (*Hygrophila spinose*);
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*);
- соломоцвет шероховатый (*Achyranthes aspera*);
- петрушка кудрявая (*Petroselinum sativum*);
- гранат обыкновенный (*Punica granatum*);
- чернушка посевная (*Nigella sativa*);
- пиррозия длинночерешковая (*Pyrrhosia petiolosa*);
- шиповник собачий (*Rosa canina*);
- суданская роза (*Hibiscus sabdariffa*);
- филлантус горткий (*Phyllanthus amarus*);
- амми зубная (*Ammi visnaga*);
- приноготовник серебристый (*Paronychia argentea*);
- частуха обыкновенная (*Alisma orientalis*);
- грыжник волосистый (*Herniaria hirsute*);
- филлантус нирури (*Phyllanthus niruri*);
- костус (*Costus arabicus*);
- пион белый (*Paeoniae Alba*);
- флогакантус тирсоцветковый (*Phlogacanthus thyriformis*);
- марь белая (*Chenopodium album*);
- кошачья мята (*Glechoma longituba*);
- бессмертник сильнопахнущий (*Helichrysum graveolens*);
- калина обыкновенная (*Viburnum opulus*);
- холарена противодизентерийная (*Holarrhena antidyenterica*);

- сафлор красильный (*Carthamus tinctorius*) и др.

Как известно, в фитотерапии распространен принцип комбинирования нескольких растительных препаратов. То же самое имеет место и в отношении фитопрепаратов для лечения МКБ. Так, в нашей стране в клинических условиях успешно протестировано применение средств «Канефрон» и «Пролит-септо» при МКБ [46,47,108]. Эти средства содержат комбинацию растительных компонентов, обладая диуретическим, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, вазодилатирующим и нефропротекторным действием. Также больным с нефролитиазом назначаются уролесан, фитолизин и др. комбинированные фитопрепараты [43]. Проводится поиск и новых комбинированных фитопрепаратов для лечения МКБ. В 2015 году в Испании провели исследование по изучению антилитогенной активности растительной микстуры «Herbensusrina», содержащей экстракты фармакопейных растений бузины черной (*Sambucus nigra*), хвоща полевого (*Equisetum arvense*), а также пырея ползучего (*Agropyron repens*) и грыжника гладкого (*Herniaria glabra*). Применение при индуцированном этиленгликолем нефролитиазе у крыс способствовало снижению кристаллурии относительно контрольной группы [109].

Предпринимаются попытки изучить антилитогенные свойства конкретных групп биологически активных веществ, входящих в состав лекарственных растений. Так, например, показано, что при применении эпигалокатехина-3-галлата – основного антиоксиданта листьев зеленого чая – уменьшается связывание кристаллов кальция оксалата моногидрата с клетками почечных канальцев за счет ингибирования выхода альфа-энолазы из цитоплазмы на внешнюю сторону клеточной мембраны [75]. Гликозидные производные гидроксипроантрахинона в эксперименте продемонстрировали способность предотвращать образование кристаллов оксалата кальция [110]. Показана также способность кроцина – основного биологически активного вещества Шафрана – ингибировать кальций-оксалатный литогенез, что было связано с его антиоксидантными свойствами [111]. Сапонины *Solanum xanthocarpum* в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза снижали количество почечных микролитов. При этом было обнаружено, что эти вещества повышают уровень в почках гикозаминогликана – одного из известных ингибиторов внутрипочечной кристаллизации [112,113]. Кроме того, в экспериментах были установлены антиуролитические свойства берберина, келлина, виснагина и др. [114, 111, 115, 116, 117, 118].

Суммируя вышеизложенное, отметим, что фитотерапия занимает весомую нишу в прак-

тике лечения мочекаменной болезни. Однако ее принципы довольно консервативны. Количество растений с заявленными антилитогенными свойствами постоянно увеличивается, однако качественного прорыва не происходит. Возможно, новые перспективы откроет уже обозначенный выше протеомный подход. И первые шаги уже сделаны. Так, установлено, что четыре протеина, выделенных из растения *Terminalia arjuna* (кукубха, терминалия арджуна), оказывают выраженное превентивное действие на адгезию кристаллов оксалата кальция к клеточной поверхности [119]. Изучение их структуры показало, что они содержат последовательности, близкие к таким белкам, как Nuclear pore anchor, DEAD Box АТФ-зависимая РНК геликаза 45, гомолог 1 Lon-протеазы и Heat-shock протеин 90-3 [119]. Интересно, что некоторые из этих белков, в частности Heat-shock протеин, были идентифицированы в структуре органической матрицы камня, о чем мы уже говорили выше.

Минеральные воды

Использование минеральных вод при мочекаменной болезни известно достаточно давно. Их ассортимент довольно велик, а лечебные эффекты достаточно хорошо изучены [120-126]. Во-первых, само потребление жидкости увеличивает объем мочи, а значит, снижает ее пересыщение литогенными ионами и кристаллическим материалом. Зависимость уровня пересыщения мочи от объема потребляемой жидкости достаточно хорошо изучена [2]. Во-вторых, антилитогенный эффект минеральных вод во многом определяется их минеральным составом. Наличие таких ионов, как Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cl^- и др., за счет конкурентного межйонного взаимодействия может ослаблять образование малорастворимых кальциевых солей [2]. И в-третьих, некоторые минеральные воды имеют щелочной характер, вследствие чего способны ощелачивать мочу, снижая агрегацию кальция оксалата моногидрата [2].

В целом мнение специалистов сводится к тому, что минеральные воды актуальны лишь в контексте реабилитации больных, перенесших литотрипсию или оперативное вмешательство по поводу почечных камней, а также для профилактики рецидивов МКБ.

Антилитогенные средства разного природного происхождения

Средства природного происхождения, не относящиеся к фитопрепаратам, сегодня остаются, пожалуй, наименее изученной группой. В то же время их потенциал может быть весьма велик. В том числе в контексте протеомного подхода.

Поисковые исследования показали, что экстракт морских водорослей *Sarghassum Wightii*,

богатый полифенолом флорангаином, на модели оксалатного нефролитиаза способен предотвращать зарождение, агрегацию и рост кристаллов оксалата кальция [127]. Кроме того, экстракт грибов *Poria* в эксперименте продемонстрировал выраженные антиоксидантные и ренозащитные свойства против окислительного стресса, вызванного кальция оксалатом моногидратом [128].

Суммируя все вышеизложенное, отметим, что современный взгляд на поиск мишеней для терапии МКБ позволяет рассматривать протеомный подход как один из наиболее перспективных. При этом, несмотря на существующие достижения в фармакотерапии МКБ, фармакологических средств, способных реализовать указанный подход, практически не существует.

Список литературы

1. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13 (4): 37-50.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009; 13 (1): 39-50.
3. Conti C., Casati M., Colombo C et al. Synthesis of calcium oxalate trihydrate: New data by vibrational spectroscopy and synchrotron X-ray diffraction. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2015; 150: 721-730.
4. Rodgers A.L., Webber D.B. Hibberd. Experimental determination of multiple thermodynamic and kinetic risk factors for nephrolithiasis in the urine of healthy controls and calcium oxalate stone formers: does a universal discriminator exist? *Urolithiasis*. 2015; 43 (6): 479-487.
5. Singh P., Enders F.T., Vaughan L.E. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90 (10): 1356-1365.
6. Spradling, K., Vernez S.L., Khoyliar C et al. Prevalence of Hyperoxaluria in Urinary Stone Formers: Chronological and Geographical Trends and a Literature Review. *J Endourol*. 2016; 30 (4): 469-465.
7. Sun X.Y., K Yu, Ouyang J.M. Time-dependent subcellular structure injuries induced by nano-/micron-sized calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 79: 445-456.
8. Thongboonkerd V., Semangoen T., Chutipongtanate S. Factors determining types and morphologies of calcium oxalate crystals: molar concentrations, buffering, pH, stirring and temperature. *Clin Chim Acta*. 2006; 367 (1-2): 120-131.
9. Неймарк А.И., Поляков В.В., Титаренко Н.А. Влияние структуры уrolитов на их проч-

ностные свойства. *Известия Алтайского государственного университета*. 2000; 1: 95-97.

10. Поляков В.В., Неймарк А.И., Титаренко Н.А. Исследование прочностных свойств уролитов. *Медицинская физика*. 2001; (10): 79-83.

11. Поляков В.В., Неймарк А.И., Устинов Г.Г., Петрухно Е.В. Исследование элементного состава различных видов биоминеральных образований в организме человека. *Известия Алтайского государственного университета*. 2010; 1: 151-157.

12. Bazin Daudon D. M., Chevallier P et al. Synchrotron radiation techniques for structural characterisation of biological entities: an example with renal stone analysis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006; 64 (2): 125-139.

13. Schubert G. Stone analysis. *Urol Res*. 2006; 34 (2): 146-150.

14. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13(4): 37-50.

15. Canales B.K., Anderson L., Higgins L. et al. Proteomic analysis of a matrix stone: a case report. *Urol Res*. 2009; 37(6): 323-329.

16. Canales B.K., Anderson L., Higgins L. et al. Proteome of human calcium kidney stones. *Urology*. 2010; 76(4): 1017.

17. Kaneko K., Nishii S., Izumi Y. et al. Proteomic Analysis after Sequential Extraction of Matrix Proteins in Urinary Stones Composed of Calcium Oxalate Monohydrate and Calcium Oxalate Dihydrate. *Anal Sci*. 2015; 31(9): 935-942.

18. Chaiyarit S. Calcium oxalate monohydrate crystals internalized into renal tubular cells are degraded and dissolved by endolysosomes / S. Chaiyarit, N. Singhto, V. Thongboonkerd. *Chem Biol Interact*. 2016; 246: 30-35.

19. Aggarwal K.P., Tandon S., Naik P.K. et al. Peeping into human renal calcium oxalate stone matrix: characterization of novel proteins involved in the intricate mechanism of urolithiasis. *PLoS One*. 2013; 8 (7):doi: 10.1371/journal.pone.0069916.

20. Aboutaleb H. Fluoroscopy free flexible ureteroscopy with holmium: Yttrium- aluminium-garnet laser lithotripsy for removal of renal calculi. *Arab J Urol*. 2016; 14 (2): 123-130.

21. Krocak T., Scotland K.B., Chew B., Pace K.T. Shockwave lithotripsy: techniques for improving outcomes. *World J Urol*. 2017; 35 (9): 1341-1346.

22. Neisius A., Lipkin M.E., Rassweiler J.J. et al. Shock wave lithotripsy: the new phoenix? *World J Urol*. 2015; 33 (2): 213-221.

23. Scales Jr C.D., Lai J.C., Dick A.W. et al. Comparative effectiveness of shock wave lithotripsy and ureteroscopy for treating patients with kidney stones. *JAMA Surg*. 2014; 149 (7): 648-653.

24. Wiesenthal J.D., Ghiculete D., D'A Honey R.J., Pace K.T. A comparison of treatment modalities for renal calculi between 100 and 300 mm²: are shockwave lithotripsy, ureteroscopy, and per-

cutaneous nephrolithotomy equivalent? *Endourol*. 2011; 25 (3): 481-485.

25. Yuruk E., Binbay M., Ozgor F. et al. Comparison of shockwave lithotripsy and flexible ureteroscopy for the treatment of kidney stones in patients with a solitary kidney. *J Endourol*. 2015; 29 (4): 463-467.

26. Жебентяев А.А. Консервативное лечение и дистанционная литотрипсия при лечении мочекаменной болезни. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2007; 6(3): 5-12.

27. Дутов В.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее. *РМЖ*. 2014; 22 (29): 2077-2086.

28. Rassweiler Jens J., Geert G. Tailly, Christian Chaussy. Progress in Lithotripter Technology. *European Urology March*. 2005; 3 (1): 17-36.

29. Мартов А.Г., Гудков А.В., Диамант В.М. и др. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и электрогидравлического литотрипторов in vitro. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 4: 90-97.

30. Korean J., Gul Z., Monga M. Medical and dietary therapy for kidney stone prevention. *Urol*. 2014; 55 (12): 775-779.

31. Qaseem A., Dallas P., Forcica M.A. et al. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (9): 659-667.

32. Sfoungaristos S., Gofrit O.N., Yutkin V. et al. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; (8): 1209-1218.

33. Shah S., Calle J.C. Dietary and medical management of recurrent nephrolithiasis. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83 (6): 463- 471.

34. Singh P., Knoedler J.J., Krambeck A.E. et al. Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol*. 2014; 192 (6): 1700-1704.

35. Xu H., Zisman A.L., Coe F.L., Worcester E.M. Kidney stones:an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14 (4): 435-447.

36. Campschroer T., Zhu Y., Duijvesz D. et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: doi: 10.1002/14651858.

37. Burrows P.K., Hollander J.E., Wolfson A.B. et al. Design and challenges of a randomized clinical trial of medical expulsive therapy (tamsulosin) for urolithiasis in the emergency department. *Contemp Clin Trials*. 2017; 52: 91-94.

38. McClinton S., Starr K., Thomas R. et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebocontrolled, random-

ized trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and an α -blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; doi: 10.1186/1745-6215-15-238

39. Skolarikos A., Ghani K.R., Seitz C. et al. Medical Expulsive Therapy in Urolithiasis: A Review of the Quality of the Current Evidence. *Eur Urol Focus*. 2017; 3 (1): 27-45.

40. Chutipongtanate S., Chaiyarit S., Thongboonkerd V. Citrate, not phosphate, can dissolve calcium oxalate monohydrate crystals and detach these crystals from renal tubular cells. *Eur J Pharmacol*. 2012; 689 (1): 219-225.

41. Krieger N.S., Asplin J.R., K.K. Frick et al. Effect of Potassium Citrate on Calcium Phosphate Stones in a Model of Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (12): 3001-3008.

42. Manissorn J., Fong-Ngern K., Peerapen P., Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 1798.

43. Жариков А.Ю. Новые фармакологические подходы к лечению мочекаменной болезни. [диссертация] 14.03.06 Научно-исследовательский институт фармакологии томского научного центра сибирского отделения РАМН, Барнаул. 2012.

44. Yasui T., Okada A., Hamamoto S. et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol*. 2017; 24 (1): 32-38.

45. Неймарк А.И., Каблова И.В., Ноздрачев Н.А. Применение фитопрепаратов в качестве средств профилактики послеоперационных осложнений у больных мочекаменной болезнью. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 200-202.

46. Горленко В.Н., Горленко О.В., Лежнин С.И. и др. Пролит в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Урология*. 2007; 1: 43-45.

47. Григорян З.Г., Локшин К.Л. Применение препарата Канефрон Н в урологической практике. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (18): 924-929.

48. Mennuni G., Serio A., Fontana M. et al. Prevention and treatment of nephrolithiasis: a review on the role of spa therapy. *Clin Ter*. 2015; 166 (5): 344-356.

49. Zhong Y.S., Yu C.H., Ying H.Z. et al. Prophylactic effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts on experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144 (3): 761-767.

50. Akanae W., Tsujihata M., Yoshioka I. et al. *Orthosiphon grandiflorum* has a protective effect in a calcium oxalate stone forming rat model. *Urol Res*. 2010; 38 (2): 89-96.

51. Woottisin S., Hossain R.Z., Yachantha C. et al. Effects of *Orthosiphon grandiflorus*, *Hibiscus sabdariffa* and *Phyllanthus amarus* extracts on risk

factors for urinary calcium oxalate stones in rats. *J Urol*. 2011; 185 (1): 323-328.

52. Aggarwal A., Singla S.K., Gandhi M. et al. Preventive and curative effects of *Achyranthes aspera* Linn. extract in experimentally induced nephrolithiasis. *Indian J Exp Biol*. 2012; 50 (3): 201-208.

53. Ahmed A., Wadud A., Jahan N. et al. Efficacy of *Adiantum capillus veneris* Linn in chemically induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2013; 146 (1): 411-416.

54. Alenzi M., Rahiman S., Tantry B.A. Antiuro-lithic effect of olive oil in a mouse model of ethylene glycol-induced urolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017; 58 (3): 210-216.

55. Amin B., Feriz H.M., Hariri A.T. et al. Protective effects of the aqueous extract of *Crocus sativus* against ethylene glycol induced nephrolithiasis in rats. *XCLI J*. 2015; 14: 411-422.

56. Atmani F., Slimani Y., Mimouni M. et al. Effect of aqueous extract from *Herniaria hirsuta* L. on experimentally nephrolithiasis rats. *J Ethnopharmacol*. 2004; 95 (1): 87-93.

57. Atmani F., Slimani Y., Mimouni M., Hacht B. Prophylaxis of calcium oxalate stones by *Herniaria hirsuta* on experimentally induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int*. 2003; 92 (1): 137-140.

58. Azaryan E., Malekaneh M., Shemshadi Nejad M., Haghghi F. Therapeutic Effects of Aqueous Extracts of *Cerasus Avium* Stem on Ethylene Glycol-Induced Kidney Calculi in Rats. *Urol J*. 2017; 14 (4): 4024-4029.

59. Bafrani H.H., Parsa Y., Yadollah-Damavandi S. et al. Biochemical and Pathological Study of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L. on Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Laboratory Rats. *N Am J Med Sci*. 2014; 6 (12): 638-642.

60. Barros M.E., Schor N., Boim M.A. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res*. 2003; 30 (6): 374-379.

61. Bashir S., Gilani A.H., Siddiqui A.A. et al. *Berberis vulgaris* root bark extract prevents hyperoxaluria induced urolithiasis in rats. *Phytother Res*. 2011; 24 (8): 1250-1255.

62. Bashir S., Gilani A.H. Antiuro-lithic effect of *Bergenia ligulata* rhizome: an explanation of the underlying mechanisms. *J Ethnopharmacol*. 2009; 122 (1): 106-116.

63. Bouanani S., Henchiri C., Migianu-Griffoni E. et al. Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2010; 129 (1): 38-45.

64. Cao Z.G., Liu J.H., Radman A.M. et al. An experimental study of effect of different extracts of *Alisma orientale* on urinary calcium oxalate stones formation in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2003; 28 (11): 1072-1075.

65. Chaudhary A., Singla S.K., Tandon C. In vitro Evaluation of *Terminalia arjuna* on Calcium

Phosphate and Calcium Oxalate Crystallization. *Indian J Pharm Sci.* 2010; 72 (3): 340-345.

66. Cho H.J., Bae W.J., Kim S.J. et al. The inhibitory effect of an ethanol extract of the spores of *Lygodium japonicum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urolithiasis.* 2014; 42 (4): 309-315.

67. de Cógáin M.R., Linnes M.P., Lee H.J. et al. Aqueous extract of *Costus arabicus* inhibits calcium oxalate crystal growth and adhesion to renal epithelial cells. *Urolithiasis.* 2015; 43 (2): 119-124.

68. Das P., Kumar K., Nambiraj A. et al. Potential therapeutic activity of *Phlogacanthus thyriformis* Hardow (Mabb) flower extract and its biofabricated silver nanoparticles against chemically induced urolithiasis in male Wistar rats. *Int J Biol Macromol.* 2017; 103: 621-629.

69. Gandhi M., Aggarwal M., Puri S., Singla S.K.. Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *Int Braz J Urol.* 2013; 39 (1): 108-117.

70. Golshan A., Hayatdavoudi P., Hadjzadeh M.A. et al. Kidney stone formation and antioxidant effects of *Cynodon dactylon* decoction in male Wistar rats. *Avicenna J Phytomed.* 2017; 7 (2): 180-190.

71. Hadjzadeh M.A., Khoei A., Hadjzadeh Z., Parizady M. Ethanolic extract of *nigella sativa* L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2007; (2): 86-90.

72. Hadjzadeh M.A., Rad A.K., Rajaei Z. et al. The preventive effect of N-butanol fraction of *Nigella sativa* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Pharmacogn Mag.* 2011; 7 (28): 338- 343.

73. Ilhan M., Ergene B., Süntar I. et al. Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of *Viburnum opulus* L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; (2014): doi: 10.1155/2014/578103.

74. Ingale K.G., Thakurdesai P.A., Vyawahare N.S. Effect of *Hygrophila spinosa* in ethylene glycol induced nephrolithiasis in rats. *Indian J Pharmacol.* 2012; 44 (5): 639-642.

75. Kanlaya R., Singhto N., Thongboonkerd. EGCG decreases binding of calcium oxalate monohydrate crystals onto renal tubular cells via decreased surface expression of alpha-enolase. *J Biol Inorg Chem.* 2016; 21 (3): 339-346.

76. Kaur N., Kaur B., Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L. *Phytother Res.* 2017; 31 (7): 980-1004.

77. Khalili M., Jalali M.R., Mirzaei-Azandaryani M. Effect of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. leaves on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2012; 9 (2): 472- 479.

78. Khan A., Bashir S., Khan S.R., Gilani A.H. Antiurolithic activity of *Origanum vulgare* is mediated through multiple pathways. *BMC Complement Altern Med.* 2011; (11): doi: 10.1186/1472-6882- 11-96

79. Khajavi Rad. A., Hadjzadeh M.A., Rajaei Z. et al The beneficial effect of *cynodon dactylon* fractions on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J.* 2011; 8 (3): 179-184.

80. Khan A., Khan S.R., Gilani A.H. Studies on the in vitro and in vivo antiurolithic activity of *Holarrhena antidysenterica*. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 671-681.

81. Kumar B.N., Wadud A., Jahan N. et al. Antilithiatic effect of *Peucedanum grande* C. B. Clarke in chemically induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2016; (194): 1122-1129.

82. Li X., Liang Q., Sun Y. et al. Potential Mechanisms Responsible for the Antinephrolithic Effects of an Aqueous Extract of *Fructus Aurantii*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; (2015): doi: 10.1155/2015/491409.

83. Li X., Wang W., Su Y. et al. Inhibitory effect of an aqueous extract of *Radix Paeoniae Alba* on calcium oxalate nephrolithiasis in a rat model. *Ren Fail.* 2017; 39 (1): 120-129.

84. Liang Q., Li X., Zhou W. et al. An Explanation of the Underlying Mechanisms for the In Vitro and In Vivo Antiurolithic Activity of *Glechoma longituba*. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; (2016): doi: 10.1155/2016/3134919.

85. Lin W.C., Lai M.T., Chen H.Y. et al. Protective effect of *Flos carthami* extract against ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 655-661.

86. Mandavia D.R., Patel M.K., Patel J.C. et al. Anti-urolithiatic effect of ethanolic extract of *Pedalium murex* linn. fruits on ethylene glycol-induced renal calculi. *Urol J.* 2013; 10 (3): 946- 952.

87. Manjula K., Rajendran K., Eevera T., Kumaran S. Effect of *Costus igneus* stem extract on calcium oxalate urolithiasis in albino rats. *Urol Res.* 2012; 40 (5): 499-510.

88. Mehrabi S., Askarpour E., Mehrabi F., Jannesar R. Effects of hydrophilic extract of *Nasturtium officinale* on prevention of ethylene glycol induced renal stone in male Wistar rats. *J Nephropathol.* 2016; 5 (4): 123-127.

89. Mi J., Duan J., Zhang J. et al. Evaluation of antiurolithic effect and the possible mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrosiae petiolosa* in rats. 2012; 40 (2): 151-161.

90. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. Cytoprotective and anti-apoptotic role of *Terminalia arjuna* on oxalate injured renal epithelial cells. *Cytotechnology.* 2017; 69 (2): 349-358.

91. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. In vitro inhibition of calcium oxalate crystallization and crystal adherence to renal tubular epithelial cells by *Terminalia arjuna*. *Urolithiasis.* 2016; 44 (2): 117-125.

92. Nishihata M., Kohjimoto Y., Hara I. Effect of Kampo extracts on urinary stone formation: an experimental investigation. *Int J Urol.* 2013; 20 (10): 1032-1036.

93. Novaes Ada. S., da Silva Mota J., Barison A. et al. Diuretic and antilithiasic activities of ethanolic extract from Piper amalago (Piperaceae). *Phytomedicine*. 2014; 21 (4): 523-528.
94. Oliveira de R.B., Coelho E.B., Rodrigues M.R. et al. Effect of the *Copaifera langsdorffii* Desf. Leaf Extract on the Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; (2013): doi: 10.1155/2013/131372.
95. Panigrahi P.N., Dey S., Sahoo M., Dan A. Antiuro lithiatic and antioxidant efficacy of *Musa paradisiaca* pseudostem on ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rat. *Indian J Pharmacol*. 2017; 49 (1): 77-83.
96. Rathod N.R., Biswas D., Chitme H.R. et al. Anti-uro lithiatic effects of *Punica granatum* in male rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 140 (2): 234-238.
97. Saeidi J., Bozorgi H., Zende del A., Mehrzad J. Therapeutic effects of aqueous extracts of *Petroselinum sativum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J*. 2012; 9 (1): 361-366.
98. Saha S., Verma R.J. Inhibition of calcium oxalate crystallisation in vitro by an extract of *Bergenia ciliate*. *Arab J Urol*. 2013; 11 (2): 187-192.
99. Saha S., Shrivastav P.S., Verma R.J. Antioxidative mechanism involved in the preventive efficacy of *Bergenia ciliata* rhizomes against experimental nephrolithiasis in rats. *Pharm Biol*. 2014; 52 (6): 712-722.
100. Saha S., Verma R.J. Antinephrolithiatic and antioxidative efficacy of *Dolichos biflorus* seeds in a lithiasic rat model. *Pharm Biol*. 2014; 53 (1): 16-30.
101. Saremi J., Kargar-Jahroomi H., Poorahmadi M. Effect of *Malva Neglecta* Wallr on Ethylene Glycol Induced Kidney Stones. *Urol J*. 2015; 12 (6): 2387-2390.
102. Sharma I., Khan W., Parveen R. et al. Antiuro lithiasis Activity of Bioactivity Guided Fraction of *Bergenia ligulata* against Ethylene Glycol Induced Renal Calculi in Rat. *Biomed Res Int*. 2017; (2017): 1-11.
103. Sikarwar I., Dey Y.N., Wanjari M.M. et al. *Chenopodium album* Linn. leaves prevent ethyleneglycol-induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2017; (195): 275-282.
104. Takawale R.V., Mali V.R., Kapase C.U., Bodhankar S.L. Effect of *Lagenaria siceraria* fruit powder on sodium oxalate induced urolithiasis in Wistar rats. *J Ayurveda Integr Med*. 2012; 3 (2): 75-79.
105. Tayefi-Nasrabadi H., Sadigh-Eteghad S., Aghdam Z. The effects of the hydroalcohol extract of *Rosa canina* L. fruit on experimentally nephrolithiasic Wistar rats. *Phytother Res*. 2012; 26 (1): 78-85.
106. Xiang M., Zhang S., Lu J. et al. Antilithic effects of extracts from *Urtica dentata* hand on calcium oxalate urinary stones in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011; 31 (5): 673- 677.
107. Zhou J., Jin J., Li X. et al. Total flavonoids of *Desmodium styracifolium* attenuates the formation of hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate urolithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2017: doi: 10.1007/s00240-017- 0985-y
108. Минушкин О.Н., Сергеев А.В. Применение препарата пролит у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия*. 2008; (10): 14-17.
109. Crescenti A., Puiggròs F., Colomé A. et al. Antiuro lithiasic effect of a plant mixture of *Herniaria glabra*, *Agropyron repens*, *Equisetum arvense* and *Sambucus nigra* (*Herbensurina*®) in the prevention of experimentally induced nephrolithiasis in rats. *Arch Esp Urol*. 2015; 68 (10): 739-749.
110. Frackowiak A., Skibiński P., Gawel W. et al. Synthesis of glycoside derivatives of hydroxy-anthraquinone with ability to dissolve and inhibit formation of crystals of calcium oxalate. Potential compounds in kidney stone therapy. *Eur J Med Chem*. 2010; 45 (3): 1001-1007.
111. Ghaeni F.A., Amin B., Hariri A.T. et al. Antilithiasic effects of crocin on ethylene glycol-induced lithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2014; 42 (6): 549-558.
112. Patel P., Patel M., Saralai M., Gandhi T. Antiuro lithiatic Effects of *Solanum xanthocarpum* Fruit Extract on Ethylene-Glycol-Induced Nephrolithiasis in Rats. *J Young Pharm*. 2012; 4 (3): 164- 170.
113. Patel P.K., Patel M.A., Vyas B.A. et al. Antiuro lithiatic activity of saponin rich fraction from the fruits of *Solanum xanthocarpum* Schrad. & Wendl. (Solanaceae) against ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2012; 144 (1): 160-170.
114. Bashir S., Gilani A.H. Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *Eur J Pharmacol*. 2011; 651 (1): 168-175.
115. Ilbey Y.O., Ozbek E., Simsek A. et al. Effects of pomegranate juice on hyperoxaluria-induced oxidative stress in the rat kidneys. *Ren Fail*. 2009; 31 (6): 522-531.
116. Melo K.R., Camara R.B., Queiroz M.F. et al. Evaluation of sulfated polysaccharides from the brown seaweed *Dictyopteris justii* as antioxidant agents and as inhibitors of the formation of calcium oxalate crystals. *Molecules*. 2013; 18 (12): 14543-14563.
117. Vanachayangkul P., Chow N., Khan S.R., Butterweck V. Prevention of renal crystal deposition by an extract of *Ammi visnaga* L. and its constituents khellin and visnagin in hyperoxaluric rats. *Urological Research*. 2011; 39 (3): 189-195.
118. Xiang S., Zhou J., Li J. et al. Antilithic effects of extracts from different polarity fractions of *Desmodium styracifolium* on experimentally induced urolithiasis in rats. *Urolithiasis*. 2015; 43 (5): 433- 439.
119. Mittal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. Mechanistic Insights into the Antilithiatic Proteins from *Terminalia arjuna*: A Proteomic Approach in Urolithiasis. *PLoS One*. 2016; 11 (9): 1-33.

120. Неймарк А.И., Вольф В.А., Сибуль И.Э. и др. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении больных с уролитиазом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002; (1): 47-48.

121. Неймарк А.И., Давыдов А.В. Адресная реабилитация больных нефролитиазом на курортах Алтайского края. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 57-61.

122. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Бунков В.В. и др. Применение питьевой минеральной воды в комплексном лечении больных нефролитиазом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005; (3): 32.

123. Неймарк А.И., Давыдов А.В. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в послеоперационном лечении больных нефролитиазом, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Урология*. 2003; (4): 47-46.

124. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В. и др. Клинико-экспериментальные возможности минеральной воды «Серебряный ключ» в лечении мочекаменной болезни. *Вестник алтайской науки*. 2013; (2): 152-156.

125. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В., Сибуль И.Э. Использование минеральной воды у больных нефролитиазом, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (3): 261-264.

126. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В. Лечебно-профилактическая и реабилитационная терапия больных нефролитиазом с использованием минеральной воды «Белокурихинская восточная 2» на стационарном и санаторно-курортном этапах лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2007 (4): 12-15.

127. Sujatha D., Singh K., Vohra M. et al. Antilithiatic Activity of phlorotannin rich extract of *Sarghassum Wightii* on Calcium Oxalate Urolithiasis - InVitro and In Vivo Evaluation. *Int Braz J Urol*. 2015; 41 (3): 511-520.

128. Schulman A., Chaimowitz M., Choudhury M. et al. Antioxidant and Renoprotective Effects of Mushroom Extract: Implication in Prevention of Nephrolithiasis. *J Clin Med Res*. 2016; 8 (12): 908-915.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru

Информация об авторах

Брюханова Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566812.

E-mail: bvm@agmu.ru

Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru

УДК 616.13-004.6-08

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Воевода М.И., Бажан С.С.

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

Через 100 лет после формулирования липидной теории атеросклероза нашим соотечественником Н.Н. Аничковым представление о ведущей роли в его развитии гиперхолестеринемии получило дальнейшее продолжение. На сегодняшний день установлено, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛП-

НП) и продукты его перекисного окисления являются ключевыми патогенетическими медиаторами, играющими ключевую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, начиная от стадии липидного пятна и заканчивая осложненной атеросклеротической бляшкой (см. рисунок 1) [1].

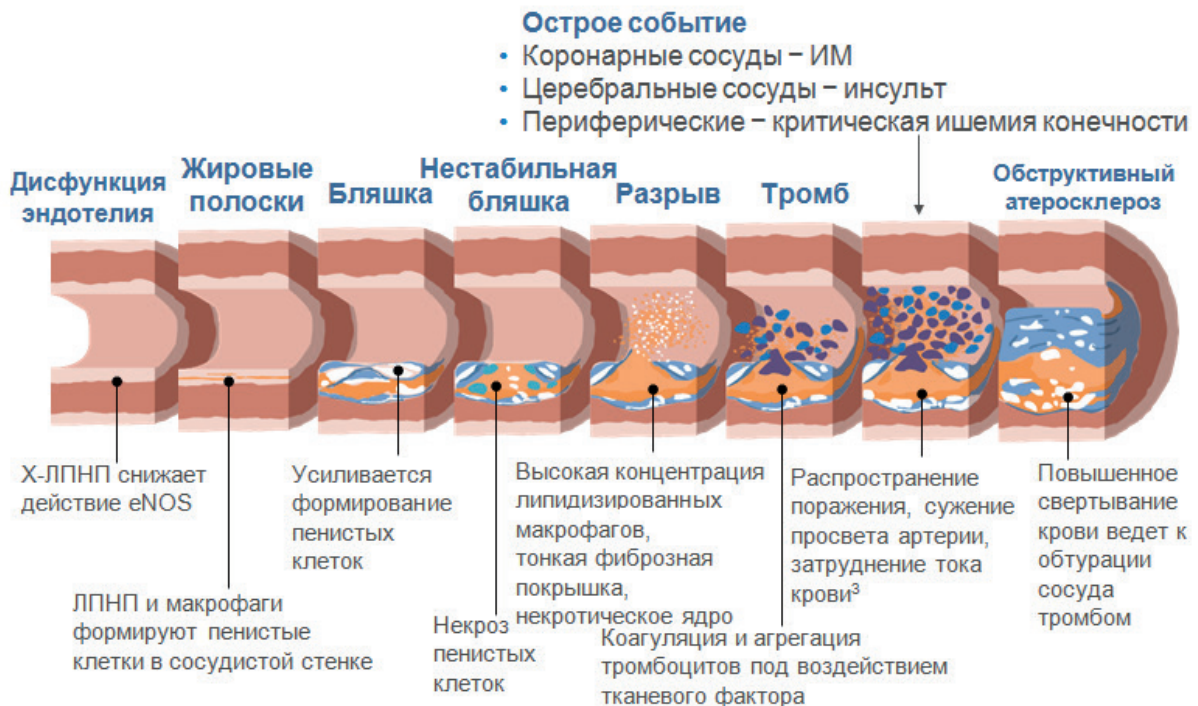


Рисунок 1. Роль ХС-ЛПНП в развитии атеросклероза

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали, что чем выше уровень ХС-ЛПНП, тем выше риск развития и прогрессирования клинических осложнений атеросклероза, самыми грозными из которых являются инфаркт миокарда и ишемический инсульт [2].

Сегодня благодаря популяционным генетическим исследованиям убедительно показано, что чем выше генетически детерминированный уровень ХС-ЛПНП, тем выше риск прогрессирования и развития клинических осложнений атеросклероза. Тем самым поставлена окончательная точка в понимании этиопатогенетической роли ХС-ЛПНП в развитии атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, потому что генетические исследования, выполненные в популяции, рассматриваются на сегодняшний день как естественный аналог рандомизированных клинических ис-

следований, являющихся золотым стандартом доказательной медицины.

Как видно на рисунке 2, существует прямо пропорциональная зависимость как между генетически обусловленным (верхняя прямая), так и фармакологически достигнутым в различных клинических исследованиях (нижняя прямая) уровнем ХС-ЛПНП и риском прогрессирования атеросклероза. Эти прямые имеют разный наклон, который отражает различный вклад одинакового снижения уровня ХС-ЛПНП в риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, оказалось, что генетически обусловленное снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается почти 55%, а фармакологическое – лишь 20% уменьшением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Такое различие обусловлено тем, что в случае наследования благоприятного с точки зрения уровня ХС-ЛПНП генотипа низкие зна-

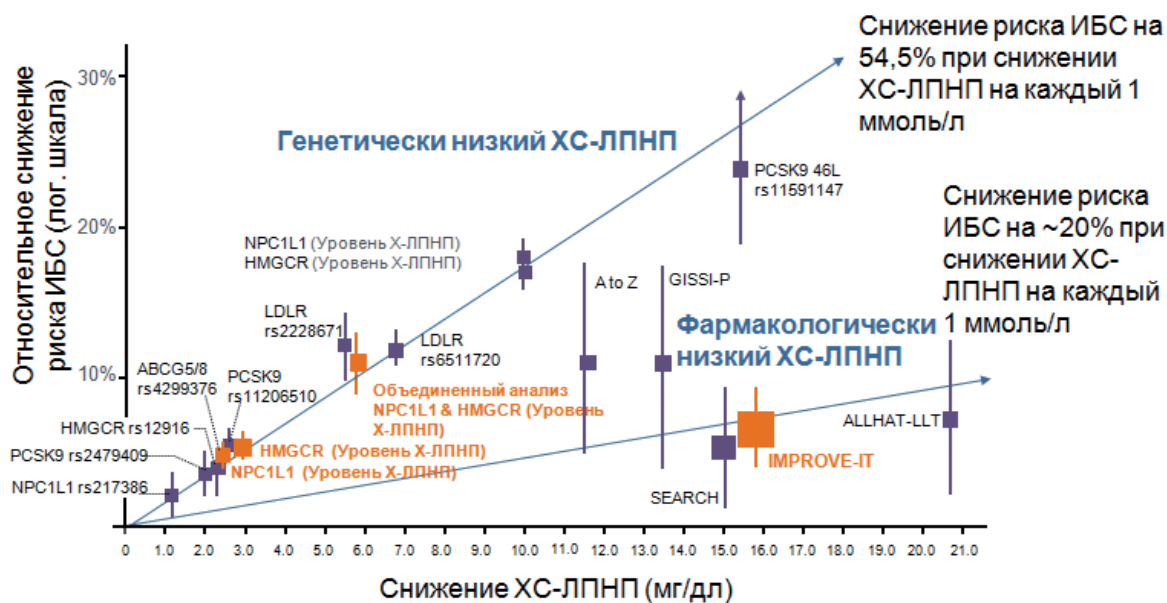


Рисунок 2. Клиническая польза от снижения ЛПНП зависит от абсолютной экспозиции сниженного ЛПНП

чения холестерина наблюдаются с рождения, а при назначении гиполипидемических препаратов только лишь с момента начала их приема уже в зрелом возрасте.

Почему это происходит, стало понятно при изучении такой генетической модели атеросклероза, как семейная гиперхолестеринемия (СГХС), – моногенного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающимся значительным повышением уровня ХС-ЛПНП в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Различают гетерозиготную и гомозиготную СГХС. Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (геСГХС), когда генетический дефект унаследован от одного из родителей, обычно составляет 7,5-14 ммоль/л. При гоСГХС (гоСГХС), при которой генетический дефект унаследован от обоих родителей, – 14-26 ммоль/л. Особого внимания заслуживают носители редкой (1:300 000 – 1 000 000) гоСГХС, у которых тяжелая гиперхолестеринемия (ГХС) приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям уже в детстве и юности. Между тем геСХС – достаточно распространенное заболевание, встречающееся с частотой 1:200 в популяции, однако число реально выявленных пациентов с этим заболеванием невелико. Большая часть стран, в том числе Россия и США, находятся еще на начальном этапе по определению носителей этой патологии. Между тем раннее выявление, адекватное лечение имеют важнейшее значение для людей с СГХС, поскольку у них риск развития ассоциированных с атеросклерозом заболеваний в 20 раз выше, чем в целом в популяции.

Таким образом, определяющее значение имеет не столько повышение уровня холестерина в каждый конкретный момент, сколько его кумулятивная нагрузка (экспозиция) в течение всей жизни. Чем раньше достигается пороговая величина такой нагрузки, тем раньше развивается обусловленное атеросклерозом заболевание. На рисунке 3 показано, что в случае гоСГХС пороговая нагрузка, достаточная для развития ИБС, достигается уже в 12,5 года, при геСГХС – 35 лет, тогда как в целом в популяции это происходит в возрасте около 55 лет. На примере СГХС стало ясно, что если начать снижать эту нагрузку как можно раньше, то можно значительно уменьшить риск развития ИБС, вплоть до общепопуляционного уровня [4]. Поэтому очень важна как можно более ранняя диагностика СГХС и начало лечения с детского возраста.

Сегодня известны 4 гена, которые ответственны за развитие семейной гиперхолестеринемии: наиболее часто мутации выявляются в гене рецептора ЛПНП (Р-ЛПНП – LDLR), реже АпоВ (АpoВ) и PCSK9, и наиболее редко в LDLRAP 1.

В основе регуляции уровня ХС-ЛПНП лежит функционирование Р-ЛПНП, который локализован главным образом на поверхности гепатоцитов. Р-ЛПНП связывают ХС-ЛПНП и удаляют его из плазмы. Комплекс ЛПНП/Р-ЛПНП погружается внутрь гепатоцита в составе кластриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ЛПНП/Р-ЛПНП. После диссоциации свободные Р-ЛПНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита (re-cycling), где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛПНП (рисунок 4) [5].

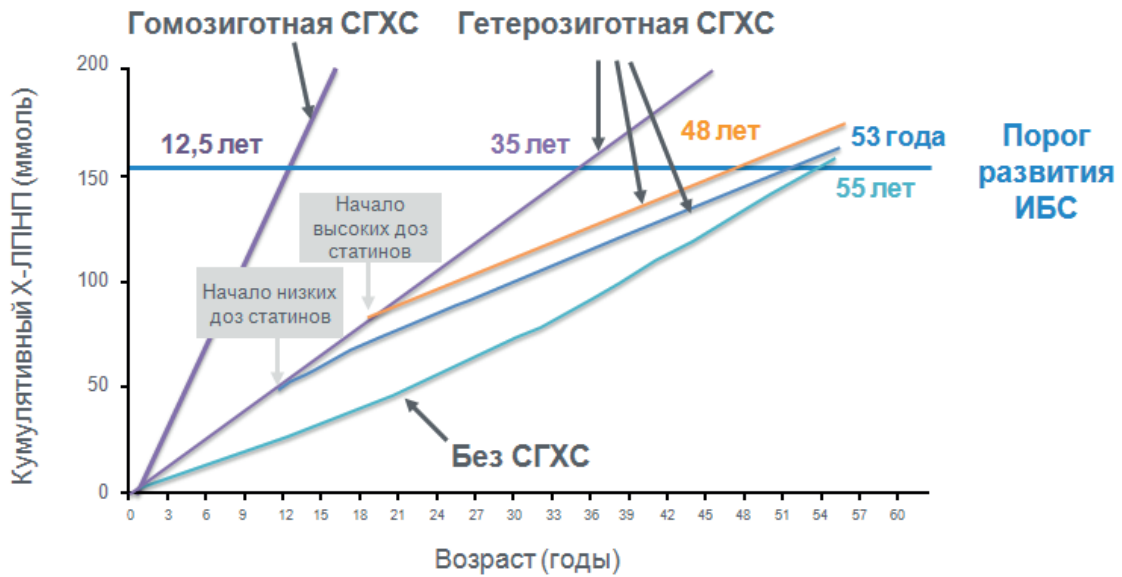


Рисунок 3. Раннее или интенсивное снижение уровня липидов при СГХС откладывает сроки манифестации ИБС

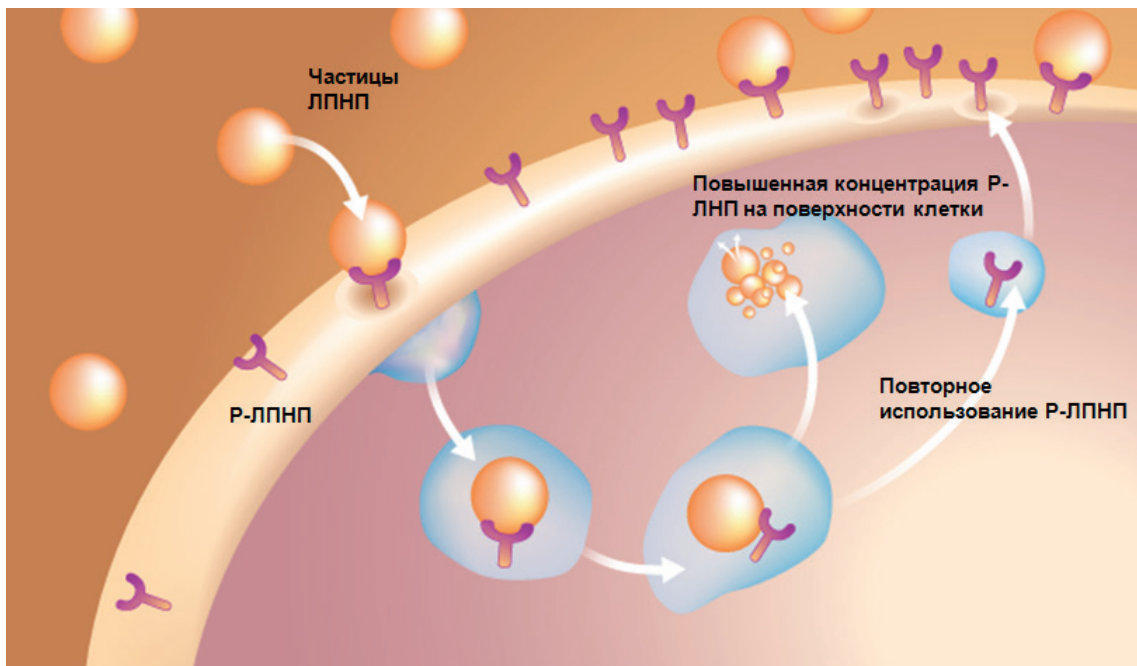


Рисунок 4. Роль Р-ЛПНП в регуляцию уровня ХС-ЛПНП крови

Но 15 лет назад был обнаружен новый участник этого процесса, который называется пропротеинконвертаза субтилизин/кексин, тип 9 (PCSK9). Это белок синтезируется главным образом в печени и является основным регулятором экспрессии Р-ЛПНП на гепатоцитах. Этот белок секретируется гепатоцитами во внеклеточное пространство и связывается с Р-ЛПНП. После присоединения к такому рецептору ХС-ЛПНП весь комплекс – ЛПНП/Р-ЛПНП/PCSK9 – перемещается внутрь клетки, где PCSK9 удерживает на подобии якоря Р-ЛПНП, не позволяя ему вернуться на поверхность клетки. Это ведет к тому, что количество представленных на гепатоците рецепторов снижается, и, соответственно, уменьшается удаление

ХС-ЛПНП из кровотока (рисунок 5). Таким образом, PCSK9 играет ключевую роль в регулировании уровней ХС-ЛПНП [6].

Генетические исследования, которые, собственно, и явились стимулом к изучению этого белка, показали, что в популяции присутствуют как мутации, повышающие, так и понижающие функциональную активность PCSK9. У лиц с повышенной активностью PCSK9 происходит более активное разрушение Р-ЛПНП, что приводит к развитию гиперхолестеринемии и раннему возникновению атеросклероза. В то же время в случае мутаций, опосредующих снижение активности PCSK9, наблюдается противоположная картина: уровень ХС-ЛПНП снижается, что находит отражение в значительном

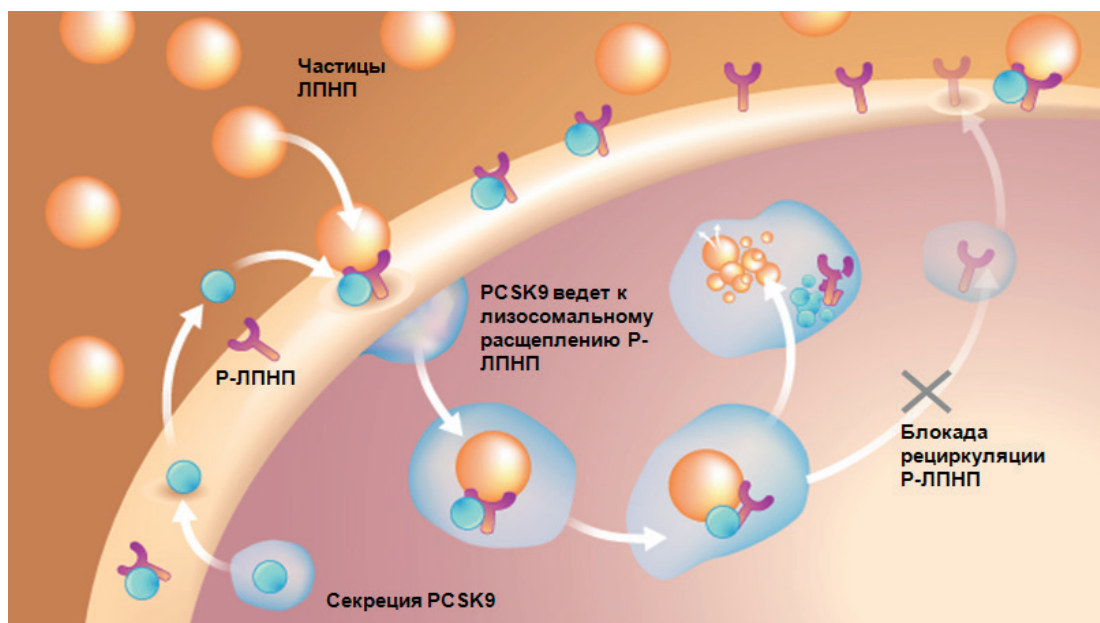


Рисунок 5. PCSK9 опосредует разрушение Р-ЛПНП и тем самым повышает уровень ХС-ЛПНП крови

уменьшении риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [7].

Таким образом, стало понятно, что если фармакологически ингибировать PCSK9, то можно добиться, как в случае с инактивирующими мутациями, необходимого многим пациентам гиполипидемического эффекта и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В результате всего за 10 лет, с 2005 по 2015 год, были созданы и исследованы лекарственные препараты, ингибирующие PCSK9. Для этого были использованы разные подходы, но наилучшие результаты были получены при применении полностью человеческих моноклональных антител к PCSK9 (препараты «Эволокумаб» и «Алирукмаб»). Вторым направлением стало использование технологии малых интерферирующих РНК с целью блокады трансляции белка PCSK9 в клетке.

Полностью человеческие моноклональные антитела не содержат в своем составе мышинового белка, и поэтому они не только эффективно, но и безопасно блокируют циркулирующий белок PCSK9 (рисунок 6), что приводит к быстрому и стабильному снижению уровня ХС-ЛПНП (в среднем на 60%), а также других атерогенных липидов, включая Лп(а), что было подтверждено в большом количестве регистрационных исследований, выполненных с препаратами «Эволокумаб» и «Алирокумаб».

Дальнейшие очень важные исследования были посвящены оценке возможности регресса атеросклероза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при применении полностью человеческих антител к PCSK9. Так, важным для эволокумаба стало доказательство его положительного влияния на выраженность атеросклеротического поражения коронарных ар-

терий. По результатам исследования GLAGOV (Global Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibody as Measured by intraVascular Ultrasound (Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9)), включавшего 970 пациентов, было продемонстрировано, что добавление эволокумаба к статинам в течение 78 недель приводит не только к стабильному снижению уровня ХС-ЛПНП на 60%, но и к достоверному уменьшению как относительного на 1%, так и общего на 4,9 мм³ объема атеросклеротической бляшки [8].

Следующим важнейшим этапом доказательства эффективности эволокумаба стало исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском)). В это каноническое исследование было включено 27 564 человека в 1242 исследовательских центрах по всему миру. Основной гипотезой исследования было показать, что добавление эволокумаба к терапии статинами снизит частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов в возрасте 40-85 лет с клиническими проявлениями заболевания, обусловленного атеросклерозом. Все пациенты на момент включения должны были получать максимально подобранную гиполипидемическую терапию статинами, в дополнение к которой лица из группы активного лечения получали эволокумаб, а контроля – плацебо. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС-ЛПНП снизился на 59% от исходных значений с 2,4

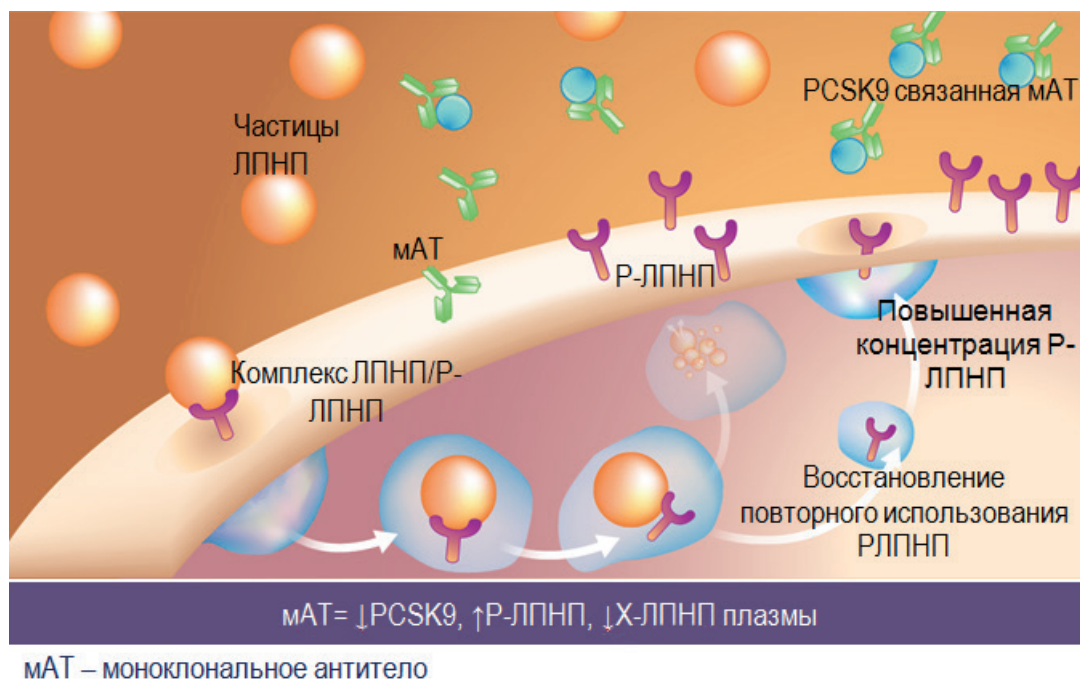


Рисунок 6. Моноклональные антитела «спасают» Р-ЛПНП от разрушения и снижают уровень ХС-ЛПНП крови

ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки в группе эволокумаба составило 15%, а ключевой вторичной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) – 20% по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что эффективность препарата возросла в течение всего периода наблюдения. В ходе исследования была подтверждена высокая безопасность эволокумаба. Профиль нежелательных явлений был сбалансирован между группами эволокумаба и контроля [9].

В этом году ожидаются результаты второго очень важного исследования ODYSSEY OUTCOMES, в котором также оценивается влияние на сердечно-сосудистые исходы, но другого препарата – алирокумаба. В это исследование включено 18 000 пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Все пациенты, как и в предыдущем случае, получают максимально подобранную гиполипидемическую терапию, дополнительно к которой лицам из группы активного лечения и контроля назначают алирокумаб и плацебо соответственно [10].

Однако подходы к ингибированию и модулированию функции белка PCSK9 не ограничиваются моноклональными антителами. Вторым активно развивающимся направлением, как говорилось выше, стало использование технологии на основе малых интерферирующих РНК. В настоящий момент завершено исследование второй фазы ORION 1, посвященное оценке

влияния созданного по данной технологии препарата «Инклизиран» на уровень ХС-ЛПНП в течение 1 года. Было показано дозозависимое снижение уровня ХС-ЛПНП от 31% до 47% через год наблюдения. Предварительная оценка безопасности этого препарата также не выявила клинически значимых нежелательных эффектов [11].

Необходимо также отметить, что новые гиполипидемические средства назначаются с меньшей частотой, чем традиционные таблетированные препараты. Так, частота назначения моноклональных антител составляет 1-2 раза в месяц, а инклизирана – 1 раз в полгода.

Важно сказать, что многие из специалистов в России и в Сибири в том числе принимали непосредственное участие в исследованиях FOURIER и ODYSSEY-OUTCOMES. Кроме того, необходимо отметить, что на базе ФИЦ ИЦиГ СО РАН проводятся собственные научные доклинические исследования, направленные на изучение возможности применения различных антисмысловых олигонуклеотидов. В частности, была предпринята попытка оценить, можно ли использовать комбинацию антисмысловых олигонуклеотидов в попытке заблокировать сразу несколько генов, вовлеченных в метаболизм холестерина. Были разработаны антисмысловые олигонуклеотиды к нескольким ключевым генам регуляции липидного обмена: ApoB, apoCIII, PCSK9. В разных комбинациях они вводились в лаборатории мышам. Оказалось, что в любой комбинации препараты дают более выраженный эффект, чем по отдельности. При этом наблюдается снижение токсических проявлений каждого из них. Следовательно, в терапии мож-

но идти не по пути увеличения дозы, а по пути комбинированного воздействия на разные звенья липидного обмена [12]. Помимо этого, были получены интересные результаты при попытке экспрессии SCN5A, который отвечает за развитие наследственных каналопатий – группы заболеваний, связанных с фатальными нарушениями ритма сердца. Как и ожидалось, ингибирование гена SCN5A при помощи антисмысловых олигонуклеотидов снижает частоту сердечных сокращений и артериальное давление. В то же время были получены совершенно неожиданные данные. Оказалось, что этот ген может влиять и на липидные показатели, в том числе на уровень холестерина ЛПНП и, что очень важно, - на уровень триглицеридов [13].

Таким образом, мы сейчас являемся не просто свидетелями, но и участниками революции понимания ведущих механизмов атеросклероза и революции в плане возможности управления этим процессом. Наши усилия должны быть направлены не только на активное участие в дальнейших клинических и научных исследованиях, посвященных повышению эффективности и безопасности профилактики и лечения атеросклероза, но и на поиск организационных возможностей для обеспечения доступа пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена к современным лекарственным средствам, о которых шла речь в этой статье.

Список литературы

1. Libby. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868–874.
2. MRFIT Research Group. MRFIT Research Group. *Prev Med*. 1986; 15: 254-273.
3. Ference et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1552-1561.
4. Nordestgaard et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-3490.
5. Brown M.S., Goldstein J.L. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res*. 2009; 50: 15-27.
6. Horton et al. *J Lipid Res*. 2009; 50: 172-177.
7. Benn et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2833-2842.
8. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV

Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373-2384.

9. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].

10. Schwartz G.G. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014; 168(5): 682-6899.

11. Hadjiphilippou S., Ray K.K. PCSK9 inhibition and atherosclerotic cardiovascular disease prevention: does reality match the hype? *Heart*. 2017; 103(21): 1670-1679.

12. Ошевский С.И. и др. Одновременное воздействие несколькими антисмысловыми олигонуклеотидными производными, его эффективность на примере липидного обмена мыши. *Атеросклероз*. 2015; 3: 72-78.

13. Ошевский С.И. и др. Антисмысловое олигонуклеотидное производное к мРНК гена SCN5F натриевого канала $Na_v1.5$ снижает частоту сердечных сокращений. *Атеросклероз*. 2017; 2: 12-17.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Воевода Михаил Иванович, академик РАН, профессор, заместитель директора Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Информация об авторах

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, профессор, заместитель директора Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Бажан Степан Сергеевич, к.м.н., с.н.с. НИИТПМ - филиала ИЦиГ СО РАН, заместитель руководителя Научно-клинического центра липидологии НИИТПМ, г. Новосибирск.

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10.

Тел.: (383) 363-49-80.

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

УДК 616.132.2/.133-004.6-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул² Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. БарнаулХорев Н.Г.^{1,2}, Ермолин П.А.², Соколов А.В.², Косоухов А.П.², Дуда А.И.², Конькова В.О.¹, Шойхет Я.Н.¹

В статье анализируется первый опыт лечения 114 больных с мультифокальным атеросклерозом с поражением сонных и коронарных артерий. Больные разделены на три группы в зависимости от последовательности проведения реваскуляризации сосудистых бассейнов. В первой группе (29 больных) одновременно проведены каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), а затем аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Во второй группе (13 больных) сначала проведена КЭАЭ, а затем через несколько дней без выписки из стационара КЭАЭ. В третьей группе (72 больных) КЭАЭ проведена у больных с тяжелой кардиальной патологией, при которой невозможно провести реваскуляризацию миокарда. Больные с мультифокальным атеросклерозом, требующие реваскуляризации каротидного и коронарного сосудистых бассейнов, тяжелее пациентов с возможностью изолированного проведения КЭАЭ. Частота ишемических неврологических осложнений у больных с мультифокальным атеросклерозом при одномоментном или этапном АКШ и КЭАЭ выше, чем при изолированной КЭАЭ.

Ключевые слова: мультифакторный атеросклероз, каротидная эндартерэктомия, аорто-коронарное шунтирование, реваскуляризация.

The article analyzes the first experience of treatment of 114 patients with multifocal atherosclerosis with lesions of carotid and coronary arteries. Patients were divided into three groups, depending on the sequence of revascularization of the vascular pools. In the first group (29 patients), carotid endarterectomy (CEAE) was carried out simultaneously with aorto-coronary bypass (ACB). In the second group (13 patients), CEAE was performed first, and then, a few days later, without leaving the hospital – CEAE. In the third group (72 patients), CEAE was performed in patients with severe cardiac pathology, by which it is impossible to perform myocardial revascularization. Patients with multifocal atherosclerosis, requiring revascularization of carotid and coronary vascular pools, had a more severe state than patients with the possibility of isolated conduct of CEAE. The incidence of ischemic neurological complications in patients with multifocal atherosclerosis by single-stage or stage ACB and CEAE is higher than in patients with isolated CEAE.

Key words: multifocal atherosclerosis, carotid endarterectomy, aorto-coronary bypass, revascularization.

До сих пор не существует однозначного мнения о методе лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) [1]. В этом аспекте рассматриваются три стратегии [2]. Первая включает в себя изолированное проведение аорто-коронарного шунтирования (АКШ) либо каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) в зависимости от тяжести поражения артериального бассейна. Вторая стратегия состоит в последовательном выполнении КЭАЭ и АКШ без выписки больного из стационара. Третий подход декларирует одномоментное проведение КЭАЭ и АКШ во время одного хирургического вмешательства. Опыт последних лет не дает четкого ответа на этот вопрос о выборе метода лечения этих пациентов [3]. В то же время число цереброваскулярных осложнений увеличивается до 14% у больных со стенозом ВСА более 80% [4-9]. Периоперационный инсульт после АКШ является наиболее тяже-

лым неврологическим осложнением, частота которого составляет около 2% и увеличивается с возрастом [10,11]. Несмотря на снижение общего числа осложнений после АКШ, частота неврологических осложнений (инсульт) остается неизменной [10]. Определенная ясность в последовательности КЭАЭ у больных, идущих на АКШ, декларирована в документе рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [12]. В тексте этого документа с высоким уровнем доказательности (1С) звучит лишь один тезис «рекомендуется индивидуализировать показания для реваскуляризации сонных артерий после обсуждения междисциплинарной командой вместе неврологом».

Целью работы является сравнение различных стратегий лечения поражения сонных и коронарных артерий у больных мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы

Представлен материал хирургического лечения 114 больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. Больные оперированы в кардиохирургическом отделении Алтайского краевого кардиодиспансера – клиническая база кафедры факультетской хирургии Алтайского государственного медицинского университета на протяжении 2014-2016 года. В зависимости от вида, этапности или очередности выполнения операций на сосудах головы и сердца больные разделены на три группы. Первая группа (основная) – 29 больных (средний возраст $61 \pm 8,4$ лет), которым одномоментно выполнена каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), а затем аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Вторая группа (сравнения) – 13 больных (средний возраст $64 \pm 7,3$ лет), у которых сначала проведена КЭАЭ, затем через 2-6

суток – АКШ. Третья группа (сравнения) – 72 больных (средний возраст $63 \pm 5,9$ лет) с тяжелой кардиальной патологией, которым КЭАЭ выполнена в изолированном варианте. В каждом случае принятие решения об очередности реваскуляризации разных сосудистых бассейнов проводилось междисциплинарной бригадой. В состав бригады входили сердечно-сосудистый хирург, интервенционный кардиолог, невролог и анестезиолог. При этом учитывались рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [из введения 12]. Окончательная диагностика поражения сонных и коронарных артерий основывалась на данных церебральной ангиографии (рисунок 1) и коронарографии (рисунок 2). На основании этих данных планировались вид и этапность хирургического вмешательства.

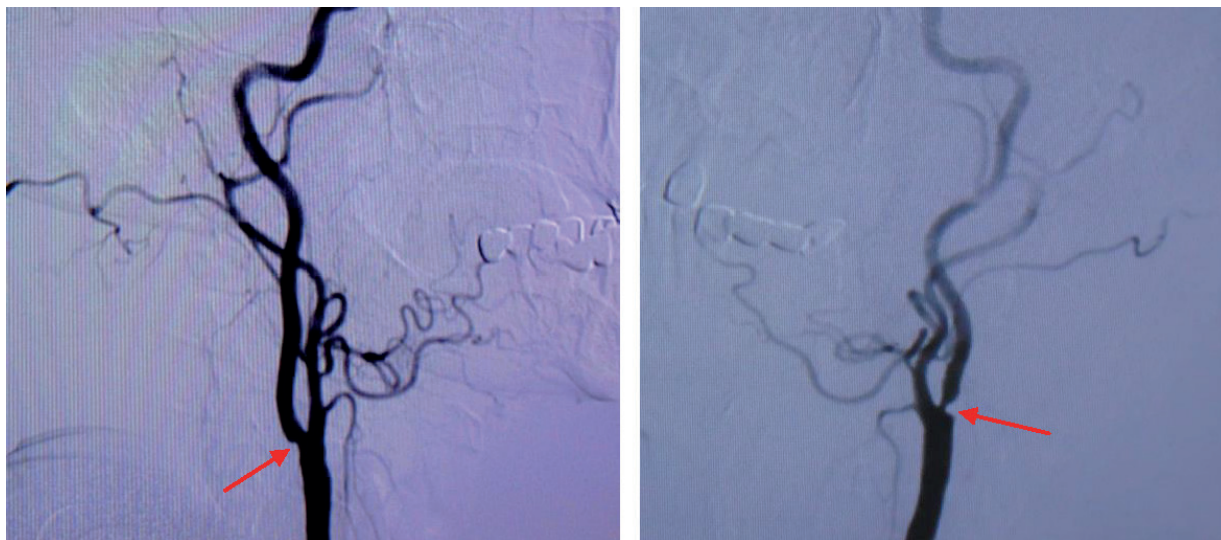


Рисунок 1. Церебральная ангиография
Билатеральный стеноз ВСА (стрелки) слева 50%, справа 90%.

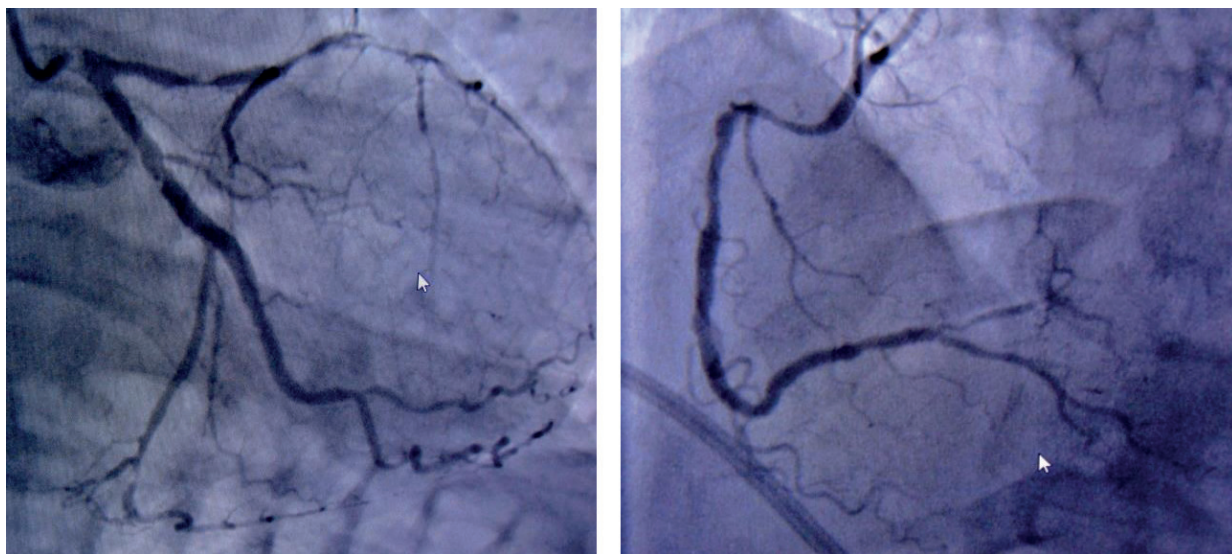


Рисунок 2. Коронарография
Слева – окклюзия передней нисходящей, стеноз огибающей артерии 70%,
справа – стеноз правой коронарной артерии 70%.

Особенностью больных с мультифокальным поражением является сочетание тяжелого церебрального и кардиального поражения. Поэтому при протяженном стенозе ВСА и выраженном поражении стенок сосуда (рисунок 3), которые делали невозможным проведение эндартерэктомии, нами разработан альтернативный вариант реконструкции. Этот способ назван нами «боковая ангиопластика» внутренней сонной артерии. Смысл метода состоял в наложении длинной заплаты из ксенотрансплантата для ликвидации сужения дистального отдела ВСА без предварительного удаления выраженной кальцинированной атеромы (рисунок 4). Этот способ использован у 4 (13,8%) больных первой, 1 (7,7%) пациента второй и у 5 (6,9%) больных третьей группы.

Основные клинические характеристики групп оперированных больных сопоставимы (табл. 1). Характер нарушения мозгового кровообращения и функциональный класс стенокардии сопоставимы у больных первой и второй групп. Однако у больных третьей группы, где изолированно проводилась КЭАЭ, 2-й функциональный класс стенокардии диагностирован у 70,1% больных, что значительно выше, чем у больных первой, – 31,0% ($p=0,0005$), и второй – 30,7% ($p=0,0136$) групп. В то же время доля симптомных пациентов в третьей группе составила 19,3%, что значительно меньше, чем у больных первой, – 65,5% ($p=0,0001$), и второй – 69,2% ($p=0,0002$) групп. Пациенты, которым проводилось одномоментное или этапное КЭАЭ + АКШ, были тяжелее по кардиальному и церебральному поражению. В третьей группе больных с изолированной КЭАЭ доля больных с 3-м функциональным классом стенокардии и симптомным стенозом ВСА была меньше. Следовательно, для изолированной КЭАЭ мультидисциплинарная бригада отбирала более «легких» пациентов.

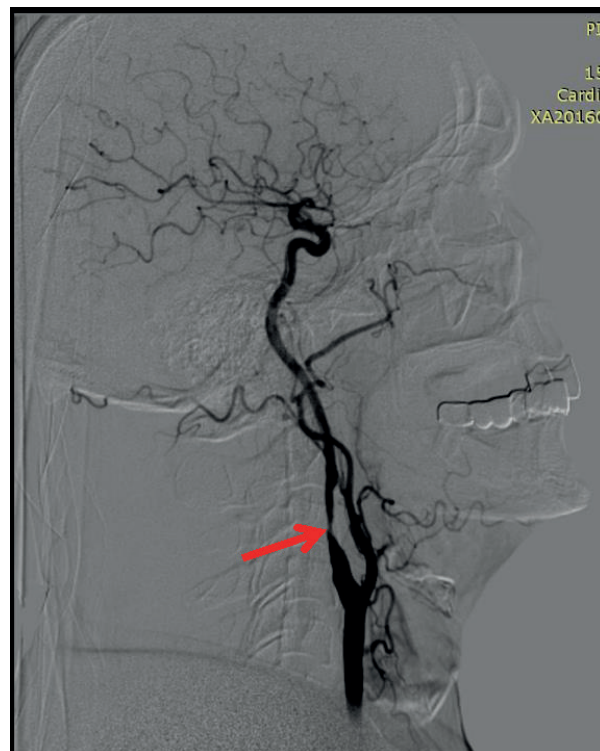


Рисунок 3. Церебральная ангиография. Стрелкой указан стеноз ВСА более 90%. Далее атеросклеротическое поражение сосуда распространяется выше угла нижней челюсти с захватом второго сегмента ВСА.

Характеристика поражения сонных и коронарных артерий в оперированных группах учитывает дооперационные оценки и особенности операции, влияющие на результаты, осложнения и исходы. Различий в степени сужения ВСА и длительности операции не отмечено (табл. 2). У больных всех групп степень сужения ВСА была более 70%, длительность пережатия сонной артерии – не более 40 минут. У пациентов, которым выполнялась боковая ангиопластика ВСА (рисунок 4), время пережатия ВСА составляло 20-25 минут.

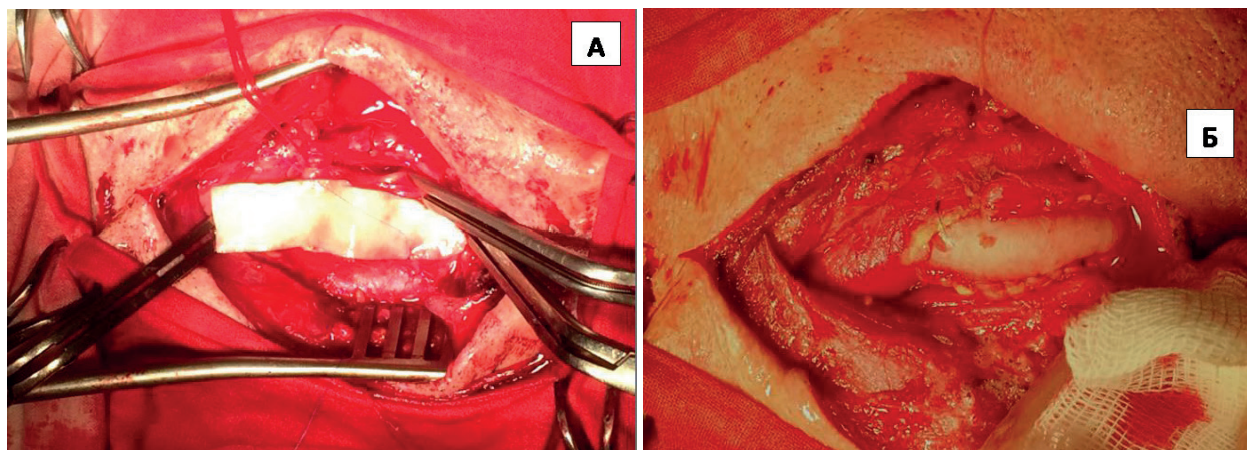


Рисунок 4. Этапы операции боковой ангиопластики ВСА
 А – заплата из ксенотрансплантата; начало наложения шва на дистальном отделе ВСА.
 Б – заплата на ВСА наложена, восстановлен кровоток.

Таблица 1

Клинические характеристики оперированных больных

Клинические характеристики	Группы оперированных больных						P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	1		2		3				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Пол:									
м	23	79,3	11	84,6	58	80,5			
ж	6	20,7	2	15,4	14	19,9	0,9839	0,9674	0,8935
Гипертензия	25	86,2	11	84,6	63	87,5	0,8916	0,8700	0,8785
Диабет	8	27,6	5	38,4	22	30,5	0,7310	0,8104	0,1467
Стеноз:									
симптомный	19	65,5	9	69,2	14	19,4			
асимптомный	10	34,5	4	30,8	68	80,6	0,9061	0,0002	0,0001
Стенокардия									
2 ф. класс	9	31,0	4	30,7	51	70,8			
3 ф.класс	20	69,0	9	69,3	21	29,2	0,7310	0,0136	0,0005

Примечание: КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ф.класс – функциональный класс стенокардии по Canadian Cardiovascular Society, 1976.

Таблица 2

Основные характеристики поражения каротидного бассейна и длительность пережатия сонных артерий

Показатель	Группы оперированных больных		
	1.Одномоментное КЭАЭ + АКШ n=29	2. Этапное КЭАЭ + АКШ n=13	3. Изолированная КЭАЭ n=72
Степень стеноза ВСА,% (min-max)	70-90	80-90	70-90
Время пережатия ВСА, мин (min-max)	20-40	20-30	15-30

Примечание: min-max – минимальное и максимальное значение

Таблица 3

Основные характеристики операции аорто-коронарного шунтирования

Показатель	Группы больных				P1-2
	1		2		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Количество больных с числом шунтируемых артерий:					
одна	1	3,4	-	-	0,012
две	11	37,9	7	53,8	0,045
три	17	58,6	6	42,2	0,5190
Количество больных оперированных on-pump	17	58,6	7	53,8	0,6632
Количество больных оперированных of-pump	12	41,4	6	46,2	0,8120

Примечание: on-pump – использование аппарата искусственного кровообращения ; of-pump – без использования аппарата искусственного кровообращения (на «работающем» сердце).

Число шунтируемых коронарных артерий в первой и второй группах больных не имело статистически значимой разницы. Почти по-

ловиной больных в обеих группах оперировано на работающем сердце (табл.3). У 56% больных первой и 42,2% второй групп шунтированы три

артерии. Исключение этапа искусственного кровообращения дополнительно минимизировало риск послеоперационного неврологического осложнения. Длительность искусственного кровообращения в первой группе колебалась от 70 до 130, а во второй – от 60 до 100 минут.

Результаты и обсуждение

В работе проведено сопоставление трех групп больных с сочетанным поражением артерий сердца и мозга. С точки зрения клинических характеристик больные всех трех групп сопоставимы. Однако с учетом клинических проявлений специфических симптомов – стенокардия, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт – больные первой и второй групп тяжелее, чем пациенты третьей группы (табл. 1). Поэтому в некотором смысле сопоставление результатов хирургического лечения у этих больных не всегда корректно. В то же время мы не можем сформировать однородные группы, поскольку принятие решение об очередности реваскуляризации проводится

индивидуально на основании решения консилиума и мультидисциплинарной бригады [из введения 12]. Более того, отбор пациентов проводился из числа больных с ИБС, гипертонической болезнью и другими болезнями сердца, поступающих в кардиологический диспансер на консультацию или госпитализацию. Поэтому такой дизайн исследования имел цель продемонстрировать алгоритм отбора больных с мультифокальным атеросклерозом для различных вариантов хирургического лечения. Наверно, представленный нами материал свидетельствует о необходимости хирургического лечения подобных пациентов в отделениях, имеющих возможность операций на коронарных сосудах.

Ближайшие результаты различных вариантов оперативного лечения мультифокального атеросклероза с поражением сонных и коронарных артерий изучены в срок до 30 суток. Проведено сравнение специфических послеоперационных осложнений и летальность в изучаемых группах больных (табл. 4).

Таблица 4

Послеоперационные осложнения и летальность в группах больных с мультифокальным атеросклерозом

Осложнение	Группы оперированных больных						P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	1		2		3				
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%			
ТИА	2	6,9	1	7,7	2	2,8	0,9662	0,0162	0,0091
Инсульт	1	3,4	1	7,7	-	-	0,0055	0,00001	0,0015
Инфаркт	1	3,4	-	-	1	1,4	0,0033	0,00001	0,5015
Умерло	1	3,4	-	-	-	-	0,0033	-	0,00001

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака

Как видно из представленной таблицы, частота послеоперационной ТИА у больных первой и второй группы не различалась. В то же время встречаемость ТИА в первой группе – 6,9%, и второй группы – 7,7%, значимо чаще, чем у пациентов третьей группы – 2,8% (соответственно p=0,162 и 0,0091). В отличие от первой и второй групп инсультов у больных третьей группы не зарегистрировано. Следовательно, церебральные осложнения чаще возникали у пациентов с одномоментным или этапным вмешательством на сонных и коронарных артериях. Этот факт объясняется тем, что эти больные имели тяжелое поражение сосудом мозга с вовлечением интракраниальных артерий. Вопрос другой, могли ли эти пациенты рассчитывать на этапное проведение операции на сонных и коронарных артериях? Однозначно ответить на этот вопрос сложно. По крайней мере,

риски инсульта или инфаркта при этапном лечении были выше.

Нами приведены убедительные доказательства отсутствия разницы в частоте церебральных осложнений у больных с одномоментным (1-я группа) и этапным (2-я группа) лечением мультифокального атеросклероза. Умер один пациент первой группы от инфаркта миокарда. Летальных исходов у больных других групп не наблюдалось.

В 1962 году David Sabiston выполнил первое в истории аутовенозное АКШ правой коронарной артерии. В раннем послеоперационном периоде пациент умер от ишемического инсульта [цит. по 1]. В дальнейшем накопив опыт коронарной хирургии, D. Newman и соавт. [2] убедительно показали, что инсульт является самым частым тяжелым осложнением после АКШ, при наличии как симптомного, так и бессимптомного стеноза ВСА. В то же время, до-

минирующей причиной летальных исходов после КЭАЭ, особенно при бессимптомных стенозах, является инфаркт миокарда [3]. Эти факты заставили обратить внимание на сочетанное поражение артерий сердца и мозга, которое ухудшает результаты хирургического лечения атеросклероза. Подобное сочетание патологических процессов в разных сосудистых бассейнах обозначено как «мультифокальный атеросклероз – условный термин, относящийся к особой категории гемодинамически значимых атеросклеротических поражений нескольких сосудистых бассейнов, определяющий исходную тяжесть заболевания, затрудняющий выбор адекватной тактики лечения, ставящий под сомнение оптимистичность прогноза» [4]. Это находит подтверждение в нашем исследовании, где показано, что пациенты с одномоментным или этапным лечением более тяжелые и имеют худшие результаты, чем больные после изолированной КЭАЭ. С другой стороны, могли ли больные первой и второй группы рассчитывать только на проведение АКШ или КЭАЭ? В определенной мере ответ на этот вопрос дает прогнозирование острых ишемических событий после реваскуляризации миокарда, которое проведено исследовательской группой Новой Англии по изучению сердечно-сосудистых заболеваний (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group NNECDSG) [5]. В нашем исследовании прогнозирование риска инсульта в послеоперационном периоде после АКШ с применением шкалы оценки риска инсульта (Pack2 Score) [6]. С использованием этой шкалы средний балл у больных первой и второй групп составил $2,6 \pm 0,7$ и $2,5 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) соответственно. Поэтому прогнозируемая частота инсульта в этих группах находится в пределах 6%, что соответствует нашим данным (табл. 4). В третьей группе пациентов, где не выполнялось вмешательство на коронарных артериях, нами отмечена меньшая частота неврологических событий. Эти больные не требовали проведения АКШ и с точки зрения объема мультифокального поражения были легче.

Более чем у половины больных первой и второй группы АКШ проведено по методике off-pump. Недавние работы убедительно демонстрируют преимущество операций на работающем сердце у больных с мультифокальным атеросклерозом, в том числе для снижения риска инсульта [6].

Выводы

1. Отбор больных и принятие решения о лечении больных с мультифокальным атеросклерозом должны проводиться мультидисциплинарной бригадой в условиях стационара, имеющего опыт операций на сердце.

2. Больные с мультифокальным атеросклерозом, требующие реваскуляризации каротидного и коронарного сосудистых бассейнов, тяжелее пациентов с возможностью изолированного проведения КЭАЭ.

3. Частота ишемических неврологических осложнений у больных с мультифокальным атеросклерозом при одномоментном или этапном АКШ и КЭАЭ выше, чем при изолированной КЭАЭ.

Список литературы

1. Baiou D., Karageorge A., Spyt T., Naylor A.R. Patients undergoing cardiac surgery with asymptomatic unilateral carotid stenoses have a low risk of peri-operative stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38: 556-559.
2. Naylor A.R., Mehta Z., Rothwell P.M. A systematic review and metaanalysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 379-3
3. Byrne J., Darling III R.C., Roddy S.P., et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: An analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg.* 2006; 44: 67-72.
4. Faggioli G.L., Curl G.R., Ricotta J.J. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg.* 1990; 12: 724-731.
5. Hertzner N.R., Loop F.D., Taylor P.C., Beven E.G. Combined myocardial revascularization and carotid endarterectomy: Operative and late results in 331 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85: 577-589.
6. Huh J., Wall M., Soltero E. Treatment of combined coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2003; 18: 447-453.
7. Khaitan L., Sutter F.P., Goldman S.M., et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 421-424.
8. John R., Choudhri A.F., Weinberg A.D., et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 30-35.
9. Brener B.S., Brief D.K., Albert J., et al. The risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing cardiac surgery: a follow-up study. *J Vasc Surg.* 1987; 5: 269-279
10. Kolh P.H., Comte L., Tchana-Sato V., et al. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J.* 2006; 27: 49-56.
11. Naylor A.R., Mehta Z., Rothwell P.M., Bell P.R.F. Stroke during Coronary artery bypass surgery: a critical review of the role of carotid artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 283-94.

12. Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 5–81 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>.

13. Chaikhouni A. The magnificent century of cardiothoracic surgery. *Heart Views*. 2010; 11(1): 31-7.

14. Newman D., Hicks R. Combined carotid and coronary artery surgery: a review of the literature. *AnnThoracSurg*. 1988; 45 (5): 574-581.

15. Li Y., Walicki D., Mathiesen C. et al. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *ArchNeurol*. 2009; 66 (9): 1091-1096.

16. Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алшибая М.Д. *Хирургическое лечение больших ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий* (изд. 2е, исправленное и дополненное). М: Изд-во НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2006.

17. Charlesworth D. Development and Validation of a Prediction Model for Strokes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann ThoracSurg*. 2003; 76:436 – 439.

18. Hornero F., Martín E., Rodríguez R., et al. A multicentre Spanish study for multivariate prediction of perioperative in hospital cerebrovascular accident after coronary bypass surgery: the PASC2 score. *Interact CardiovascThorac Surg*. 2013; 17(2): 353-8.

19. Kowalewski M., Pawlitzak W., Malvindi P.G., et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(1):60-77.

20. Zhu Z.G. , Xiong W. , Ding J.L. , et al. Comparison of outcomes between off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2017; 50(3): e5711.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Хорев Николай Германович, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. Тел.: (3852) 201256.

Email: science@agmu.ru

Информация об авторах

Хорев Николай Германович, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского

государственного медицинского университета, г. Барнаул

656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 201256.

Email: science@agmu.ru

Ермолин Павел Александрович, к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №1 Алтайского краевого кардиологического диспансера, г. Барнаул

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: (3852)508950.

Email: info@akkd.ru

Соколов Алексей Викторович, ординатор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул

656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 201256.

Email: science@agmu.ru

Косоухов Андрей Петрович, главный врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, г. Барнаул

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: (3852)508950.

Email: info@akkd.ru

Дуда Алексей Иванович, заместитель главного врача по лечебной работе Алтайского краевого кардиологического диспансера, г. Барнаул

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: (3852)508950.

Email: info@akkd.ru

Конькова Виктория Олеговна, ординатор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул

656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 201256.

Email: science@agmu.ru

Шойхет Яков Нахманович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 75.

Тел.: (3852) 268233.

Email: science@agmu.ru

УДК 616.72-002.77:616.15-073

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛУОМЕТРИИ (НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗВЕСТНОГО МЕТОДА)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С.

Предложен новый способ оценки вегетативной регуляции системы органов кровообращения с помощью лазерной доплеровской флуометрии, с последующим расчетом коэффициента вегетативной регуляции. Способ является простым, удобным в применении, приемлемым для использования у широкого спектра пациентов (в том числе с заболеваниями опорно-двигательной системы). С помощью нового метода выявлена вегетативная дисфункция у пациентов с ревматоидным артритом, заключающаяся в статистически значимом повышении среднего арифметического значения коэффициента вегетативной регуляции в сравнении с группой контроля. Данный факт свидетельствует о более распространенном преобладании симпатикотонии в регуляции работы системы кровообращения при данной патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вегетативная регуляция, лазерная доплеровская флуометрия, ваготония, симпатикотония, эйтония.

A new method for evaluating the vegetative regulation of the circulatory system with the help of laser Doppler fluorometry is proposed, with the subsequent calculation of the coefficient of vegetative regulation. The method is simple, convenient to use, acceptable for use in a wide range of patients (including diseases of the musculoskeletal system). With the help of the new method, autonomic dysfunction was revealed in patients with rheumatoid arthritis, consisting of a statistically significant increase in the arithmetic mean of the coefficient of vegetative regulation in comparison with the control group. This fact indicates a more widespread prevalence of sympathicotonia in the regulation of the circulatory system in this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis, vegetative regulation, laser Doppler fluometry, vagotonia, sympathicotonia, eutonium.

Ревматоидный артрит – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание ревматологического профиля с неуточненной этиологией, характеризующееся развитием эрозивного артрита, а также системных (внесуставных) проявлений в виде поливисцеропатий, васкулита, амилоидоза и др., что приводит к инвалидизации пациентов и снижению продолжительности их жизни. Ревматоидный артрит является одним из самых часто встречающихся иммунопатологических заболеваний: его распространенность среди взрослого населения составляет от 0,5 до 2%. Наиболее подверженной заболеваемости группой являются лица молодого, трудоспособного возраста – 35-45 лет. Таким образом, заболевание имеет колоссальное медицинское и социально-экономическое значение.

Огромная роль в формировании неблагоприятного прогноза для пациентов уделяется развитию сердечно-сосудистых осложнений ревматоидного артрита, являющихся следствием иммунокомплексного васкулита, раннего и быстро прогрессирующего атеросклероза, а также нарушений гемореологии и микроциркуляции. Изучению вышеперечисленных нарушений посвящено значительное количество исследований [1, 2].

Вместе с тем незаслуженно малая роль в риске развития и прогрессирования сосудистых нарушений при ревматоидном артрите уделяется вегетативной дисфункции, которая может наблюдаться при данном заболевании в силу ряда причин: сопутствующего поражения щитовидной железы, полинейропатий, относительной или абсолютной гиперкатехоламинемии и др. Между тем общеизвестным является факт усугубления риска сердечно-сосудистых катастроф при преобладающем влиянии симпатического отдела автономной нервной системы (симпатикотонии). Данные о функционировании вегетативной нервной системы при ревматоидном артрите крайне скудны и порой противоречивы: имеются сообщения, указывающие на усиление тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов; ряд авторов настаивает на преобладании эйтонии [3, 4]. Кроме того, нельзя игнорировать факт плохой переносимости пациентами ряда методик исследования функции вегетативной нервной системы: так, при поражении опорно-двигательного аппарата (например, у больных ревматоидным артритом) проведение функциональных проб с физической нагрузкой может быть затруднительным вследствие нарушения функции суставов.

Цель исследования: разработать простой, удобный в применении, неинвазивный способ оценки вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения, приемлемый для использования у широкого спектра пациентов (в том числе с патологией опорно-двигательной системы); выявить с его помощью вегетативную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты женского пола с диагнозом «ревматоидный артрит» (n = 75), в развернутую стадию заболевания, серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, I-II степени активности по DAS-28-CRP, I-II рентгенологической стадии. Средний возраст пациентов составил 33,03 ± 1,23 года. Группу контроля (n = 85) составили лица женского пола с отсутствием по данным

анамнеза и объективного исследования признаков заболеваний опорно-двигательной системы (средний возраст – 33,14 ± 1,30 лет). Критериями исключения являлись: опухолевые заболевания, патология сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, анемия, беременность).

Оценка вегетативного статуса осуществлялась с помощью лазерной доплеровской флуометрии на аппарате «ЛАКК-2» (НПП «Лазма», РФ) с расчетом коэффициента вегетативной регуляции [5]. При этом датчик крепился на указательный палец (ладонную поверхность) и проводилась запись колебаний показателей микроциркуляции с одновременным подсчетом числа сердечных сокращений и последующим расчетом коэффициента вегетативной регуляции (КВР) по формуле:

$KBP = ЧСС / (MT \times 0,25) + ПШ$, где: ЧСС – число сердечных сокращений; MT – миогенный тонус прекапиллярного звена; ПШ – показатель артерио-венозного шунтирования.

Таблица 1

Тип вегетативной регуляции оценивался исходя из численного значения КВР: от выраженной ваготонии до выраженной симпатикотонии

Значение КВР	Тип вегетативной регуляции
24,50-35,77	Выраженная симпатикотония
19,50-24,49	Легковыраженная симпатикотония
16,20-19,49	Эйтония
12,50-16,19	Легкая ваготония
8,55-12,49	Выраженная ваготония

Для удобства расчета коэффициента вегетативной регуляции авторами предложена номограмма, представленная на рисунке 1.

Определение величины КВР проводят в следующей последовательности:

- на оси «ЧСС» определяется точка, соответствующая частоте сердечных сокращений;
- на оси «(MT × 0,25) + ПШ» определяется точка, соответствующая данной величине, полученной на аппарате доплеровской флуометрии;
- рассчитывается величина КВР, которая определяется точкой пересечения перпендикуляров, выведенных из двух вышеперечисленных точек.

Статистическая обработка осуществлялась с применением пакета программ MS Excell 2003 и программы Statistica 6,0. С целью проверки нормальности распределения количественных показателей использован критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что выборка не соответствовала нормальному распределению, применялся метод Манна-Уитни (критический уровень значимости принимался $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У лиц, составлявших группу контроля, отмечалось статистически значимое ($p = 0,004$) снижение среднего арифметического значения коэффициента вегетативной регуляции (19,28 ± 6,22) в сравнении с группой пациентов, страдающих ревматоидным артритом (22,44 ± 4,18). Данный факт свидетельствует о более распространенном преобладании симпатикотонии в регуляции работы системы кровообращения при данной патологии. При проведении внутригруппового анализа выявлено, что эта разница обусловлена количественным преобладанием среди больных ревматоидным артритом категории лиц с выраженной и умеренно выраженной симпатикотонией (7% и 21% соответственно). Однако заслуживает внимания и тот факт, что частота встречаемости эйтонического типа вегетативного регулирования не имела статистической значимой разницы с группой контроля ($p = 0,064$). Распределение вариантов вегетативного тонуса в обеих группах представлено в табл. 2.

Распределение вариантов вегетативного тонуса

Вегетативный тонус	Группа 1 (n = 75), %	Группа 2 (n = 85), %	p
Выраженная симпатикотония	7	4	0,0052
Легковыраженная симпатикотония	21	12	0,0022
Эйтония	41	43	0,064
Легкая ваготония	18	30	0,0045
Выраженная ваготония	13	11	0,041

Оценка вегетативной регуляции актуальна у больных с ревматоидным артритом, что обусловлено дисбалансом функционирования симпатического и парасимпатического отделов нервной системы и нейрогуморальными нарушениями. Рациональный подход к началу вазотропной терапии у каждого пациента с данной патологией должен включать в себя предварительную идентификацию вегетативного тонуса системы кровообращения, так как большинство так называемых «сосудистых» препаратов обладают вегетотропным действием (например, пентоксифиллин вызывает симпатикотонический эффект, особенно при внутривенном введении в высоких дозах). Это особенно актуально для случаев заболевания, протекающих с разнообразными сосудистыми осложнениями (синдром Рейно, васкулит и др.).

Кроме того, оценка состояния вегетативной регуляции имеет важное значение в процессе ведения больных с коморбидным фоном, в частности, в сочетании ревматоидного артрита с заболеваниями системы органов кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). Это обусловлено тем, что бета-адреноблокаторы, дигидропиридины и прочие группы кардиологических препаратов влияют на чувствительность адреналовых рецепторов сердца и сосудов или обуславливают активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы рефлекторно вследствие понижения артериального давления.

Существующие методы оценки состояния вегетативной регуляции системы органов кровообращения, применяемые в исследовательской и клинической практике, имеют основной общий недостаток: интерпретация величин частоты и вариабельности синусового ритма у больных осуществляется без учета параметров периферического кровообращения. К недостаткам этих методов относится также их трудоемкость, необходимость мониторингирования электрокардиограммы.

Предложенный метод определения вегетативного тонуса с помощью лазерной доплеровской флоуметрии позволяет обеспечить

оценку вегетативной регуляции как интегративной величины, объединяющей различные уровни вегетативной регуляции: центральную гемодинамику (ЧСС) и работу так называемого «периферического сердца», выраженную параметрами флоуметрии (миогенный тонус прекапиллярного звена, показатель шунтирования артерио-венозного звена).

Таким образом, метод позволит существенно расширить перспективы применения доплеровской флоуметрии, ранее использовавшейся в научных и клинических исследованиях исключительно с целью изучения нарушений микроциркуляции [6].

Заключение

Метод лазерной доплеровской флоуметрии может быть применим с целью изучения вегетативной регуляции системы органов кровообращения при различных заболеваниях. У пациентов с ревматоидным артритом имеется нарушение регуляции вегетативного тонуса, проявляющееся симпатикотонией.

Список литературы

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 3: 4-11.
2. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*. 2003; 7: 6-10.
3. Яковлева Е.В., Зюзенков М.В. Психовегетативные соотношения при ревматоидном артрите. *Медицинские новости*. 2001; 2: 47-49.
4. Петрова Е.В., Дмитриева Н.С., Мясоедова Е.Е. Изменение жесткости сосудистой стенки и особенности нейровегетативной регуляции при ревматоидном артрите. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; Т. XVI (2): 78-80.
5. Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Способ оценки вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения. Патент России № 2526257, 2014; Бюл. №23.
6. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. М., 2005.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Андриенко Алексей Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 405657
E-mail: andrienkoa.a@yandex.ru

Информация об авторах

Андриенко Алексей Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 405657.
E-mail: andrienkoa.a@yandex.ru

Лычев Валерий Германович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 405657.
E-mail: andrienkoa.a@yandex.ru

Бубликов Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и медицинской реабилитологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 405657.
E-mail: bublikov.dim@yandex.ru

УДК 616.211-002.193-053.4(571.15)

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА АЛТАЙСКОГО КРАЯ

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул.² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. ТомскШахова Н.В.¹, Камалтынова Е.М.², Лобанов Ю.Ф.¹, Ардатова Т.С.¹

Цель исследования - оценить распространенность, клинико-аллергологическую характеристику и факторы риска АР у детей 3-6 лет. Материалы и методы: Исследование кросс-секционное, в котором приняли участие дети 3-6 лет 5 городов Алтайского края. Исследование состояло из 2-х этапов - скрининговый (анкетирование с помощью русифицированной версии опросника ISAAC и дополнительного опросника по факторам риска, опросники заполняли родители) и клинический (интервьюирование родителей, клиническое обследование пациентов, кожное прик-тестирование и/или исследование уровня специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам). Результаты: Распространенность АР среди детей 3-6 лет составила 12,3%, в то время как лишь 48% из этих детей имели врачом-верифицированный АР. 85,0% детей имеют персистирующее течение и 69,0% - легкую степень тяжести АР. Наиболее значимые ингаляционные аллергены - клещи домашней пыли (61,6%), пыльца березы (40,9%) и шерсть кошки (19,4%). Факторами риска АР - отягощенный аллергологический семейный анамнез (ОШ=3,9; 95% ДИ=2,8-5,4; $p<0,01$), мужской пол (ОШ=2,6; 95% ДИ=1,8-3,7; $p<0,01$), пассивное курение (табакокурение родителей на 1-ом году жизни ОШ=1,6; 95% ДИ=1,1-2,6; $p<0,05$; табакокурение родителей в настоящее время ОШ=1,7; 95% ДИ=1,1-2,6; $p<0,05$) и нарушения приема витамина Д3 в первый год жизни ребенка (ОШ=2,0; 95% ДИ=1,3-3,0; $p<0,01$). Выводы: распространенность АР среди детей 3-6 лет - 12,3%. Большая часть детей имеет легкую степень тяжести и персистирующее течение АР, а наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, пыльца березы и шерсть кошки. Факторами риска развития АР в дошкольном возрасте являются отягощенный аллергологический семейный анамнез, мужской пол ребенка, пассивное курение и нарушения приема витамина Д3 на первом году жизни.

Ключевые слова: распространенность, факторы риска, дети, аллергический ринит, аллергические заболевания.

The aim of the study was to evaluate the prevalence, clinical-allergological characteristics and risk factors of allergic rhinitis in children of 3-6 years of age. Materials and methods: The study was cross-sectional, involving children from 3 to 6 years old from 5 cities of Altai Krai. The study consisted of 2 stages - screening (questionnaire using the Russian version of the ISAAC questionnaire and an additional questionnaire on risk factors, the questionnaires were filled by parents) and clinical (interviewing parents, clinical examination of patients, skin prick test and/or testing for specific IgE levels to inhalation and food allergens). Results: Prevalence of AR among children aged 3-6 was 12.3%, while only 48% of these children had a physician-verified AR. 85.0% of children have a persistent course and 69.0% have a mild severity of AP. The most significant inhalant allergens are home dust mites (61.6%), birch pollen (40.9%) and cat fur (19.4%). The risk factors for AR are an allergic family history (OR = 3.9, 95% CI = 2.8-5.4, $p<0.01$), males (OR = 2.6, 95% CI = 1.8-3.7; $p<0.01$), passive smoking (smoking of parents during the 1st year of life OR = 1.6, 95% CI = 1.1-2.6, $p<0.05$, smoking of parents at the present time OR = 1.7; 95% CI = 1.1-2.6; $p<0.05$); and violations of vitamin D3 intake in the first year of life (OR = 2.0, 95% CI = 1.3-3.0; $p<0.01$). Conclusion: The prevalence of AR among children aged 3-6 years is 12.3%. Most of the children have mild severity and persistent AR, and the most significant inhalant allergens are house dust mites, birch pollen and cat fur. Risk factors for the development of AR at preschool age are the allergic family history, the male gender of the child, passive smoking and the disorders of intake of vitamin D3 in the first year of life.

Key words: prevalence, risk factors, children, allergic rhinitis, allergic diseases.

Аллергический ринит (АР) является широко распространенным заболеванием среди детского населения, распространенность которого растет в разных регионах мира [1-3]. Благодаря международному эпидемиологическому исследованию «International Study of Asthma and Allergies in Childhood» (ISAAC) хорошо изучена распространенность АР среди детей школьного возраста, показатели которой, в среднем, сре-

ди детей 13-14 лет - 14,6%, среди детей 6-7 лет - 8,5% [4]. В то же время распространенность и факторы риска АР среди детей дошкольного возраста изучены недостаточно, поскольку международных эпидемиологических исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось и к настоящему времени опубликовано лишь небольшое количество научных работ. Так, по данным исследований, опубликованных

в 2015-2016 гг., распространенность АР среди детей дошкольного возраста Китая колеблется в зависимости от региона от 7,3 до 22,5% [5,6], в Южной Корее – 20,8% [7], в Италии – 5,5% [8], в США – 13,7% [9]. По данным исследований 2017 года, распространенность АР среди дошкольников Турции – 13,4% [10], Австралии – 8,3% [11], Южной Корее – 17,3% [12].

В связи с ограниченным количеством эпидемиологических исследований мы не имеем убедительных научно-обоснованных данных о распространенности и факторах риска АР у детей дошкольного возраста, что не позволяет сформировать стратегии, направленные на его профилактику в раннем возрасте. В статье представлены результаты исследования распространенности, клинико-аллергологической характеристики и факторов риска АР среди детей 3-6 лет Алтайского края.

Цель исследования: оценить распространенность, клинико-аллергологическую характеристику и факторы риска АР у детей 3-6 лет, проживающих на территории Алтайского края.

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось на клинической базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ – отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница №7» и в муниципальных бюджетных учреждениях дошкольного образования Алтайского края. Протокол исследования одобрен на заседании локального независимого комитета по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (№ 11 от 17.10.2014) и согласован с Министерством образования и науки Алтайского края. Исследование проводилось в 2015-2017 гг.

В исследовании приняли участие дети 3-6 лет, посещающие дошкольные образовательные учреждения и проживающие в 5 крупных городах Алтайского края: г. Барнаул, г. Рубцовск, г. Бийск, г. Камень-на-Оби, г. Новоалтайск.

Исследование включало скрининговый и клинический этапы.

Скрининговый этап

Скрининговый этап выполнен в дизайне одномоментного эпидемиологического исследования.

Для изучения распространенности АР на скрининговом этапе использовали опросник, содержащий вопросы русифицированной версии опросника ISAAC (модуль «Аллергический ринит» для детей 7-8 лет):

1. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?

2. За последние 12 месяцев сопровождались ли чихание, насморк, заложенность носа зудом глаз и слезотечением?»

3. Доктор Вашему ребенку когда-нибудь ставил диагноз «аллергический ринит»?

Для изучения факторов риска развития АР применяли дополнительный опросник, с помощью которого оценивали влияние семейного аллергологического анамнеза и внешних факторов на риск развития АР: аллергические заболевания у матери и отца (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), длительность грудного вскармливания менее 6 месяцев, недоношенность, регулярный контакт ребенка с животным на первом году жизни (как минимум 1 раз в неделю), курение матери во время беременности, курение родителей в присутствии ребенка на 1-м году жизни ребенка и в настоящее время, нарушения приема витамина Д3 на первом году жизни (полный отказ от приема или прием менее 6 месяцев).

Случайным образом выбрано 78 учреждений дошкольного образования Алтайского края: 45 – в г. Барнауле, 8 – в г. Новоалтайске, 10 – в г. Рубцовске, 5 – в г. Камне-на-Оби, и 10 – в г. Бийске. Опросники выдавали родителям или опекунам детей 3-6 лет, посещающих дошкольные учреждения. Процедура заполнения проводилась во время родительского собрания или дома. Подписание информированного согласия на этапе скрининга не было предусмотрено, так как согласием на участие в исследовании считали возврат заполненных опросников.

По результатам скрининга для участия в клиническом этапе сформировано две выборки детей: имеющие симптомы АР и не имеющие симптомов АР.

Пациентом, не имеющим симптомов АР, считался респондент, родители которого ответили «Нет» на все 3 вопроса опросника. Все остальные пациенты были отнесены в группу детей с симптомами АР.

Скрининговое исследование распространенности АР основано на субъективной информации, полученной при анкетировании родителей и/или опекунов, и в итоге полученные результаты не всегда коррелирует с уровнем истинной распространенности АР в популяции. В связи с этим приоритетной задачей клинического этапа исследования являлась оценка истинной распространенности АР, основанной на диагностических критериях международного согласительного документа: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Аллергический ринит и его влияние на астму), ARIA 2008 [13].

Клинический этап

Участие в клиническом этапе исследования проводили после подписания родителями и/или опекунами информированного согласия.

Процедуры клинического этапа включали интервьюирование родителей/опекунов, клиническое обследование пациентов, кожное прик-тестирование с экстрактами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов (Allegorharm, Германия) и/или исследование уровня специфических IgE к бытовым, эпидермальным, пыльцевым и пищевым аллергенам (Immuno CAP, Phadia, Швеция).

Клиническое обследование, которое проводилось врачами аллергологами-иммунологами, включало сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование и заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом-исследователем. Диагностика АР, оценка степени тяжести и характера течения проводились на основании диагностических критериев международного согласительного документа ARIA 2008.

Критерии диагностики АР

Диагноз АР выставляли при наличии двух или более из перечисленных в скобках симптомов в течение не менее часа (ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) и положительный кожный прик-тест или повышение уровня специфического IgE более 0,35 kU/l как минимум к одному аллергену.

Критерии степени тяжести и течения АР

Легкая степень тяжести АР: у пациента имеются незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); среднетяжелая/тяжелая степень тяжести АР: симптомы нарушают сон пациента и дневную активность); интермиттирующее течение АР: симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году; персистирующее течение АР: симптомы более 4 дней в неделю или более 4 недель в году.

Кожное прик-тестирование с аллергенами

Процедура кожного прик-тестирования проводилась в соответствии со стандартами, утвержденными Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии. В исследовании использовали панель стандартизованных экстрактов аллергенов бытовой, пыльцевой, эпидермальной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, шерсть кошки, шерсть собаки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска, пшеница, а также позитивный и негативный контроль (Allegorharm, Германия). В качестве позитивного контроля для оценки нормальной реактивности кожи использовали раствор гистамина с концентрацией 10 мг/мл, отрица-

тельный контроль (салин) — для исключения неспецифических реакций, вызванных травмой кожи и дермографизмом. Результаты кожных тестов оценивали через 20 минут от момента постановки. Кожный тест считался положительным при формировании волдыря как минимум на 3 мм больше, чем отрицательный контроль.

В исследовании оценивали наличие коморбидных аллергических заболеваний у детей с АР — бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД). Диагноз БА выставляли на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Initiative for Asthma (GINA), диагноз АД выставляли на основании диагностических критериев Ж. Ханифин (Hanifin J.) и Х. Райка (Rajka H.).

Статистический анализ

Для составления базы данных использовали программу «Microsoft Excel 2002» (Microsoft Corporation, 1983-2001). Статистические процедуры выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6,0» и «SPSS Base 14,0» [37, 263].

Показатель распространенности АР в популяции рассчитывали по формуле $(AC + BD)/N$, где А — общее число детей, имевших симптомы АР по данным анкетирования; В — число остальных участников исследования, не имевших симптомы АР по данным анкетирования; С — число пациентов с диагностированным АР на клиническом этапе, %; D — число пациентов с диагностированным АР в контрольной группе, %; N — численность выборки скринингового этапа.

Для оценки различий частотных признаков в анализируемых группах использовали точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения факторов риска АР проведен логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI) для каждого фактора.

Результаты и обсуждение

5156 родителей получили опросники для заполнения. Вернули заполненными 3255 (63,1%), из них 50 были заполнены не полностью или неверно, в связи с чем были исключены из исследования. Таким образом, при проведении анализа учитывались данные 3205 опросников. Блок-схема исследования представлена на рисунке 1. Согласно ответам на опросники, 577 (18%) детей были расценены как имеющие симптомы АР и 2628 — как не имеющие симптомы АР. Родители 262 детей (45,4%) из группы с симптомами АР подписали информированное согласие для участия детей в клиническом этапе исследования с проведением кожных прик-те-

стов и/или определением специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови. Родители 92 детей без симптомов АР также подписали информированное согласие для участия детей в клинический этап исследования.

Распространенность

По данным исследования, распространенность АР среди детей 3-6 лет составила 12,3% (табл. 1). При этом из 154 детей, у которых был установлен диагноз АР, лишь 74 (48%) ребенка имели врачебно-верифицированный диагноз АР.

Распространенность АР среди детей 3-4 лет оказалась ниже по сравнению с детьми 5-6 лет (3-4 года – 10,5%, 5-6 лет – 13,4%). Распространенность АР среди мальчиков выше по сравнению с девочками во всех возрастных группах.

Клинико-аллергологическая характеристика

Большинство детей 131 (85,0%) имели персистирующее течение и легкую степень тяжести АР – 107 (69,0 %) (табл.2). Преобладание легкой степени тяжести и персистирующего течения АР отмечено во всех возрастных группах.

Из 154 детей 106 (68,8%) имели коморбидные аллергические заболевания: 47(30,5%) детей – БА, 39 (25,3%) детей – АД и 20 (12,0%) детей – БА и АД.

При проведении аллергологического обследования установлены три наиболее значимых ингаляционных аллергена – клещи домашней пыли (61,6%), пыльца березы (40,9%) и шерсть кошки (19,4%) (табл. 3). Сенсibilизация к клещам домашней пыли и пыльце березы преобладала во всех возрастных группах. Установлено, что у детей 5-6 лет достоверно чаще отмечалась сенсibilизация к шерсти кошки ($p<0,05$), пыльце луговых трав ($p<0,05$) и пыльце полыни ($p<0,05$), по сравнению с детьми 3-4 лет.

У 18 (11,6%) детей установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам – у 8 (5,2%) – к куриному яйцу, у 4 (2,6%) – к коровьему молоку, у 2 (1,3%) – к пшенице и у 2 (1,3) – к рыбе. Клинически значимая сенсibilизация к пищевым аллергенам была лишь у 3 детей: у 2 детей на рыбу в виде острой крапивницы и орального аллергического синдрома, у 1 ребенка на коровье молоко в виде острой крапивницы.

Факторы риска

При проведении логистического регрессионного анализа установлена статистически значимая прямая связь между распространенностью АР в дошкольном возрасте, мужским полом, отягощенным по аллергическим заболеваниям семейным анамнезом, пассивным курением и нарушением приема витамина Д3 в первый год жизни ребенка (табл. 4). Мужской

пол повышает риск развития АР в дошкольном возрасте в 2,6 раза (ОШ=2,6; 95% ДИ=1,8–3,7; $p<0,01$), отягощенный семейный аллергологический анамнез повышает риск развития АР почти в 4 раза (ОШ=3,9; 95% ДИ=2,8–5,4; $p<0,01$), пассивное курение повышает риск развития АР в 1,5 раза (табакокурение родителей на 1-м году жизни ОШ=1,6; 95% ДИ=1,1–2,6; $p<0,05$; табакокурение родителей в настоящее время ОШ=1,7; 95% ДИ=1,1–2,6; $p<0,05$), нарушение приема витамина Д3 повышает риск развития АР в 2 раза (ОШ=2,0; 95% ДИ=1,3–3,0; $p<0,01$). Не установлено статистически значимой связи между АД и недоношенностью, короткой продолжительностью грудного вскармливания (< 6 месяцев), контактом с животными на первом году жизни и табакокурением матери во время беременности.

Мы сравнили полученные данные с результатами ранее опубликованных эпидемиологических исследований АР у детей дошкольного возраста (табл. 5). Распространенность АР среди дошкольников Алтайского края сопоставима с распространенностью АР среди дошкольников Китая [14, 15], США [9] и Турции [10], в то время как в Японии [16, 17] и Кореи [7] распространенности АР значительно превышает. Различия показателей распространенности могут быть связаны с возрастной неоднородностью детей, климато-географическими особенностями страны, разными сезонами года, в течение которого проводилось исследование, и разными дизайнами исследований.

Клинико-аллергологическая характеристика АР у детей дошкольного возраста Алтайского края сопоставима с ранее опубликованными зарубежными исследованиями. Так, по данным Zang и соавт. [15], легкое течение АР у 58,9% детей, среднетяжелое/тяжелое течение – у 41,5%.

Согласно результатам нашего исследования, наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР у дошкольников являются клещи домашней пыли, сенсibilизация к которым установлена у 67,5% детей: сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* у 58,4% детей, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides farinae* у 35,1% детей. Подобные показатели сенсibilизации к клещам домашней пыли при АР у дошкольников получены Kong и соавт. [14] и Huang и соавт. [6]: сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* выявлена у 67,5% и 69,3% детей соответственно, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides farinae* выявлена у 62,5% и 66,2% детей соответственно.

Мы установили, что отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез, пассивное курение и нарушения приема витамина Д3 на первом году жизни повышают риск развития АР в дошкольном возрасте. По-

хожие результаты были получены зарубежными учеными. Так, по данным Alm и соавт. [18] мужской пол повышает риск развития АР в 1,8 раза; по данным Cho и соавт. [19] и Morais-Aimeda и соавт. [20] аллергические заболевания у родителей повышают риск развития АР в дошкольном возрасте в 3 раза; пассивное курение повышает риск развития АР, по данным Thacher и соавт. [21] и Pegoni и соавт. [22], в 1,2 раза; дефицит витамина Д3 в сыворотке крови, по данным Vener и соавт. [23], повышает риск развития АР у детей дошкольного возраста в 1,6 раза, а по данным Yoon и соавт. [24], дефицит витамина Д3 повышает риск развития АР в дошкольном возрасте в 3,6 раза.

Заключение

Наше исследование показало высокую распространенность АР среди детей 3-6 лет – 12,3%, в то время как менее половины из этих детей (48%) имели врачебно-верифицированный диагноз АР. Большая часть детей имеет легкую степень тяжести и персистирующее течение АР, а наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, пыльца березы и шерсть кошки. Факторами риска развития АР в дошкольном возрасте являются отягощенный аллергологический семейный анамнез, мужской пол ребенка, пассивное курение и нарушения приема витамина Д3 на первом году жизни.

Список литературы

1. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-743.
2. McNeill G., Tagiyeva N., Aucott L., Russell G., Helms P.J. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in prepubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009; 23: 506-12.
3. Schernhammer E.S., Vutuc C., Waldhor T., Haidinger G. Time trends of the prevalence of asthma and allergic disease in Austrian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 125-31.
4. N Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R., Ellwood P., Montefort S., Shah J. and the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009; 64: 123-148.
5. Deng Q., Lu C., Yu Y., Li Y., Sundell J., Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med*. 2016; 121: 67-73.

6. Huang C., Liu Y., Hu Y., Zou Z., Zhao Z., Shen L., Weschler L.B., Sundell J. Updated Prevalences of Asthma, Allergy, and Airway Symptoms, and a Systematic Review of Trends over Time for Childhood Asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015; 10(4).
7. Kim D.H., Park Y.S., Jang H.J., Kim J.H., Lim D.H. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30(3): 72-8.
8. Indinnimeo L., Porta D., Forastiere F., De Vittori V., De Castro G., Zicari A.M., Tancredi G., Melengu T., Duse M. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: Challenges to early intervention. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29(2): 308-19.
9. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2016; 16:133-141.
10. Bolat E., Arikoğlu T., Sunqur M.A., Batmaz S.B., Kuyucu S. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: a perspective from the Mediterranean Turkey. *Allergol Immunopatol*. 2017; 45(4): 362-368.
11. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., Dharmage S.C., Wake M., Ponsonby A.L., Tang M.L.K., Lowe A.J., Matheson M., Dwyer T., Allen K.J.. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1):1 45-153.
12. Yoon J., Choi Y.J., Lee E., Cho H.J. et al. Allergic Rhinitis in Preschool Children and the Clinical Utility of FeNO. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9 (4): 314-321.
13. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(suppl. 86):8-160.
14. Kong W.J., Chen J.J., Zheng Z.Y., Shi Q.M., Zhou Y. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(6): 869-874.
15. Zhang Y.M., Zhang J., Liu S.L., Zhang X., Yang S.N. et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing. *Laryngoscope*. 2013; 123(1): 28-35.
16. Shimojo N. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Chiba City, Japan. Poster. XXIV World Allergy Congress 2015.
17. Okada Y., Kumagai H., Morikawa Y., Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol Int*. 2016; 65(1): 37-43.
18. Alm B., Goksor E., Thengilsdottir H. et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis

at age 4 ½ yr. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398-404.

19. Cho Y.M., Ryu S.H., Choi M.S., Tinyami E.T., Seo S. et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J Asthma.* 2014; 51 (4): 373-379.

20. Morais-Almeda M., Santos N., Pereira A.M., Branco-Ferreira M. et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. *Allergy.* 2013; 68: 1278-1288.

21. Tatcher J.D., Gruzieva O., Pershagen G. et al. Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics.* 2014; 134 (3): 428-234.

22. Peroni G.D., Piacentini G., Alfonsi L., et al. Rhinitis in preschool children: prevalence, association with allergic disease and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 33(10): 1349-54.

23. Alm B., Goksor E., Thengilsdottir H. et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4 ½ yr. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398-404.

24. Abdulbari Bener, Mohammad S. Ehlayel, Hale Z. Bener, Outayba Hamid. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med.* 2014; 21(3): 154-161.

25. Seo Hee Yoon, Jung Yoon Kim, Yoon Hee Kim, Young A Park, In Suk Sol, Min Jung Kim, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Kyu-Earn Kim. Association between the serum 25-hydroxyvitamin D level and allergic rhinitis in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2016; 4(6):423-428.

Контактные данные

Автор, ответственный переписку: Шахова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры про-

педевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 400883.

E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Информация об авторах

Шахова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 400883.

E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Камалтынова Елена Михайловна, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Тел.: 89039529102.

E-mail: eleant21@yandex.ru

Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 400883.

E-mail: luf@list.ru

Ардатова Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 400883.

E-mail: ardatova_agmu@mail.ru

УДК 616.8-005-053.35:612.273.2:616.15-07

ДИНАМИКА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Перинатальный центр (клинический) Алтайского края, г. Барнаул
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Чугунова Т.Н., Кореновский Ю.В., Лобанов Ю.Ф.

У новорождённых детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы повышены концентрации матриксных металлопротеиназ-1,-9 и снижен уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в плазме пуповинной крови в сравнении со здоровыми детьми. На 3-4-й день в плазме венозной крови продолжается повышение данных концентраций, тогда как у здоровых новорождённых они снижаются.

Ключевые слова: новорождённые дети, гипоксия, матриксные металлопротеиназы-1,-9 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

Newborns with hypoxic lesions of the central nervous system are characterized by increased concentration of matrix metalloproteinases-1,-9 and reduced levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in plasma of umbilical cord blood in comparison with the healthy children. On the 3rd-4th day, the increase of these concentrations proceeds in plasma of venous blood, while in the healthy new-born – they decrease.

Key words: newborns, hypoxia, matrix metalloproteinases-1,-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

Имеющиеся в настоящий момент сведения о клинико-функциональном статусе новорожденных в раннем неонатальном периоде при перинатальной гипоксии и роли в его нарушении системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и системных сдвигов метаболизма носят отрывочный характер, методологически разнородны и противоречивы [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики матриксных металлопротеиназ в крови новорожденных детей в раннем неонатальном периоде для диагностики гипоксических поражений центральной нервной системы.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 124 детей, 74 из которых родились недоношенными. Основную группу составили 25 детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), группу сравнения – 25 детей с геморрагическим поражением ЦНС, и контрольную группу составили 24 условно здоровых недоношенных ребенка. У доношенных детей основную группу составили 25 детей с церебральной ишемией I-II степени, группу сравнения – 25 условно здоровых детей.

При проведении данного исследования использовались клинические, ультразвуковые (нейросонография) и лабораторные методы (иммуноферментное определение concentra-

ций матриксных металлопротеиназ 1, 9 (ММП-1 и ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1). Оценка неврологического статуса проводилась по общепринятой методике, нейросонография новорожденным детям проводилась на аппарате Viv-i (General Electrics, США), исследование проводилось с помощью линейного 12v и конвексного 8v датчиков, использовалась общепринятая методика: через большой родничок и височную кость в различных плоскостях. Для проведения иммуноферментного анализа использовались наборы RayBio® ELN-MMP1-001, RayBio® ELN-MMP9-001 и RayBio® ELN-ТИМП1-001 (RayBiotech, США). Концентрации ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 определялись в плазме пуповинной и плазме венозной крови на 3-4-й день жизни. Для выявления относительных изменений в системе матриксных металлопротеиназ вычислялись отношения концентраций ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1. Клиническая картина гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных детей неспецифична, поэтому признаки поражения ЦНС регистрировались в форме синдромов угнетения или возбуждения. Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с использованием пакета SigmaPlot 11. Достоверность межгрупповых различий оценивались по U-критерию Манна-Уитни, различие параметров в динамике – по критерию Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Учитывая последние данные о важной роли внеклеточной протеолитической системы в регуляции ремоделирования соединительной, в частности, нервной ткани [4, 5], нами проведено проспективное комплексное исследование клинического статуса в раннем неонатальном периоде у новорожденных детей с параллельным определением специфического профиля системы матричных металлопротеиназ у новорожденных детей. В ходе исследования установлены достоверно высокие показатели ферментов протеолитической системы у недоношенных детей (табл. 1) в 1-й и 2-й группах в плазме пуповинной крови в сравнении с детьми, не имеющими гипоксического поражения центральной нервной системы. У недоношенных детей 2-й группы с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС в плазме пуповинной крови концентрация ММП-1 составила $0,38 \pm 0,012$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,01$) превышало данные в 3-й группе ($0,28 \pm 0,016$ нг/мл), но была сопоставима с данными в 1-й группе ($0,32 \pm 0,012$ нг/мл). Также отмечается достоверное повышение ($p < 0,01$) концентрации ММП-9 в 1-й ($104,0 \pm 4,8$ нг/мл) и 2-й группах ($118,4 \pm 8,75$ нг/мл) в сравнении с 3-й ($92,23 \pm 2,08$ нг/мл), данные 1-й и 2-й групп статистически сопоставимы. Однако ТИМП-1 ($30,7 \pm 1,51$ нг/мл) в 3-й группе в плазме пуповинной крови был достоверно выше ($p < 0,01$), чем в 1-й и 2-й группах ($23,5 \pm 1,47$ нг/мл и $24,4 \pm 2,31$ нг/мл, $p > 0,05$). Представленные данные свидетельствуют о повышении протеолитической активности матричных металлопротеиназ у новорожденных с перинатальной гипоксией. Подтверждением этого феномена является достоверно значимое повышение отношений в плазме пуповинной крови концентраций ММП-9/ТИМП-1 в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й ($p < 0,01$) и повышение отношений ММП-1/ТИМП-1 в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й без достоверной значимости ($p > 0,05$). Изменения уровней матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора ТИМП-1, ранее отмечаемые и другими исследователями [6, 7], при гипоксии объясняются повышенной продукцией матричных металлопротеиназ клетками соединительной ткани на уровне транскрипции и трансляции [8]. С точки зрения патогенеза эти данные указывают на возможную связь между перинатальным гипоксическим повреждением ЦНС и активацией системы матричных металлопротеиназ, что и прослеживается в нашем исследовании.

Таким образом, нами обнаружено, что наибольшая активность протеолитической системы в плазме пуповинной крови наблюдалась у недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы, особен-

но у детей 2-й группы с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС.

По данным исследований последних лет [5, 9, 10] известно, что изменения в системе матричных металлопротеиназ после первичного стимула (гипоксия, цитокины) могут происходить с некоторой задержкой. Принимая во внимание эту особенность повреждения ЦНС, при перинатальной гипоксии нами оценивалась динамика этих показателей в сравнении с исходным уровнем при рождении. Отмечалась более высокая ($p < 0,01$) концентрация ММП-1 на 3-4-й день жизни в плазме венозной крови у детей 1-й ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл) и 2-й группы ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл) в сравнении с 3-й ($0,3 \pm 0,02$ нг/мл), данные в 1-й и 2-й группах не имели статистических различий. Наибольшая активность ММП-9 на 3-4-й день наблюдалась у детей 2-й группы ($188,6 \pm 14,31$ нг/мл), концентрация которой была значительно выше ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), чем у детей 1-й ($108,9 \pm 4,99$ нг/мл) и 3-й групп ($74,43 \pm 3,69$ нг/мл). В 1-й и 2-й группах в то же время отмечалась более высокая ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) концентрация ТИМП-1 ($26,9 \pm 1,82$ нг/мл $43,8 \pm 3,18$ нг/мл) в сравнении с 3-й ($16,96 \pm 1,51$ нг/мл), между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$) также регистрировалась статистическая разница. Представленные данные свидетельствуют о повреждении мембран клеток с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Нами была исследована динамика показателей матричных металлопротеиназ у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде и без такового. В нашем исследовании отмечалось продолжение активации ММП-1 в 1-й и 2-й группах и снижение концентрации в 3-й группе без достоверно значимых различий ($p > 0,05$) в сравнении с исходными данными. При сравнении концентрации ММП-9 на 3-4-й день с исходной было очевидно повышение без достоверной значимости у детей 1-й группы ($p > 0,05$), тогда как отмечался достоверно значимый ($p < 0,001$) рост концентрации ММП-9 у детей 2-й группы, но значимое ($p < 0,05$) снижение в 3-й группе. Представленные данные продемонстрировали, что процесс повреждения центральной нервной системы у детей 2-й группы с гипоксически-геморрагическим поражением продолжается, что свидетельствует о сохраняющемся иммунопатологическом процессе на клеточно-тканевом уровне у этой категории детей. Активность продолжающегося процесса повреждения на 3-4-й день у детей 2-й группы подтверждалась значимым ($p < 0,05$) повышением концентрации ТИМП-1 в плазме венозной крови. У детей 1-й группы также продолжалось повышение концентрации ТИМП-1 без достоверной значимости в сравнении с исходной, однако у детей 3-й группы отмечалось

статистически значимое ($p < 0,001$) снижение концентрации. Следовательно, чем больше концентрация ММП, тем больше возникает потребность в его ингибиторе. Сравнительный анализ параметров системы матричных металлопротеиназ у доношенных детей (табл. 2) при рождении показал, что у доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС в сравнении со здоровыми в плазме пуповинной крови концентрации ММП-1 были сопоставимы и составили $0,31 \pm 0,01$ нг/мл и $0,28 \pm 0,015$ нг/мл. Однако концентрация ММП-9 у детей 1-й группы составила $100,8 \pm 6,0$ нг/мл и была достоверно ($p < 0,05$) выше данных 2-й группы – $77,5 \pm 3,6$ нг/мл, в то же время концентрация их тканевого ингибитора ТИМП-1 была ниже ($25,8 \pm 1,5$ нг/

мл против $27,3 \pm 1,3$ нг/мл, $p > 0,05$). Это косвенно свидетельствует о наличии нарушений у новорожденных с перинатальной гипоксией – повышенной протеолитической активности матричных металлопротеиназ [12,13,14]. Подтверждением этого феномена является повышение отношений в плазме пуповинной крови концентраций ММП-1/ТИМП-1 ($0,013 \pm 0,001$ нг/мл и $0,012 \pm 0,0009$ нг/мл) и ММП-9/ТИМП-1 в 1-й группе ($4,45 \pm 0,46$ нг/мл и $3,17 \pm 0,29$ нг/мл), однако достоверной разницы в отношениях между группами выявлено не было. С точки зрения патогенеза эти данные указывают на возможную связь между перинатальным повреждением ЦНС и активацией системы матричных металлопротеиназ.

Таблица 1

Динамика показателей протеолитической системы матричных металлопротеиназ на 3-4-й день жизни у недоношенных детей, $M \pm m$

Признак	Недоношенные дети с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС 1-я группа (n=25)		Недоношенные дети с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС 2-я группа (n=25)		Здоровые недоношенные дети 3-я группа (n=24)	
	плазма пуповинной крови	плазма венозной крови на 3-4-й день жизни	плазма пуповинной крови	плазма венозной крови на 3-4-й день жизни	плазма пуповинной крови	плазма венозной крови на 3-4-й день жизни
ММП-1, нг/мл	$0,3 \pm 0,01^*$	$0,4 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,01^{**}$	$0,4 \pm 0,02^{**}$	$0,3 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,02$
ММП-9, нг/мл	$104,0 \pm 4,8^*$	$108,9 \pm 4,99^*$	$118,4 \pm 8,75^{**1}$	$188,6 \pm 14,31^{**}$	$92,2 \pm 2,08$	$74,43 \pm 3,69$
ТИМП-1, нг/мл	$23,5 \pm 1,47^*$	$26,9 \pm 1,82^{\#}$	$24,4 \pm 2,31^{**1}$	$43,8 \pm 3,18^{**}$	$30,7 \pm 1,51^1$	$16,96 \pm 1,51$
ММП-1/ТИМП-1	$0,02 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,004^1$	$0,011 \pm 0,001^{**}$	$0,01 \pm 0,001^1$	$0,017 \pm 0,001$
ММП-9/ТИМП-1	$5,2 \pm 0,35^*$	$4,3 \pm 0,33^{\#}$	$4,8 \pm 0,47^{**}$	$4,5 \pm 0,49$	$3,2 \pm 0,17^1$	$4,94 \pm 0,44$

Примечание: по критерию U Манна-Уитни, * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп, ** – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении 2-й и 3-й групп, # – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 3-й групп на 3-й день жизни, ¹ – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении полученных данных в плазме пуповинной и венозной крови на 3-4-й день жизни в группах (по критерию Вилкоксона).

На 3-4-й день жизни в нашем исследовании, как и у недоношенных детей, отмечается продолжение активации системы матричных металлопротеиназ. Продолжает увеличиваться концентрация ММП-1 ($0,32 \pm 0,02$ нг/мл против $0,25 \pm 0,001$ нг/мл, $p > 0,05$), но без достоверных различий в группах, концентрация ММП-9 в плазме пуповинной крови достоверно выше у детей в 1-й группе ($104,6 \pm 11,0$ против $73,1 \pm 3,8$, $p < 0,05$). В то же время достоверно значимо отмечается повышенная концентрация ТИМП-1 в 1-й группе наряду со снижением во 2-й группе ($23,3 \pm 2,7$ нг/мл против $15,7 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$).

Однако достоверных различий в группах соотношений ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 ($p > 0,05$), как и в 1-е сутки, не выявлено.

Оценивая взаимосвязь синдромов и системы матричных металлопротеиназ в нашем исследовании (табл. 3), нами установлено, что достоверной разницы между концентрациями ММП-1 у доношенных и недоношенных детей в плазме пуповинной крови не выявлено (при угнетении $p = 0,675$, при возбуждении $p = 0,148$). В то же время достоверно значимо ($p = 0,012$) отмечается повышение концентрации ММП-1 в плазме венозной крови на 3-4-й

день жизни у недоношенных детей при синдроме угнетения, а у доношенных снижение – при синдроме возбуждения ($p=0,443$). Табл. 3 демонстрирует продолжающуюся активацию ММП-9 у недоношенных детей на 3-4-й день с достоверностью различий (110,11±4,838 нг/мл и 143,88±10,333 нг/мл, $p=0,002$ и 117,89±19,669 нг/мл и 178,56±28,468 нг/мл, $p=0,023$) при различных синдромах, однако у доношенных детей продолжение активации наблюдается только при синдроме угнетения (с 122,34±9,606 нг/мл до 145,51±20,321 нг/мл, $p=0,292$). В плазме пуповинной крови концентрация ТИМП-1 у детей исследуемых групп достоверно значимых раз-

личий при синдромах не имела. А в плазме венозной крови у недоношенных детей на 3-4-й день жизни при угнетении и возбуждении отмечается достоверное повышение концентрации ТИМП-1 (23,94±1,454 и 34,88±2,394, $p<0,001$, 24,04±3,499 и 28,23±4,621, $p=0,023$). У доношенных детей при синдроме возбуждения на 3-й день отмечается достоверно значимое снижение концентрации ТИМП-1 ($p=0,016$) в сравнении в сравнении с исходной. Однако у недоношенных детей при синдроме возбуждения на 3-й день жизни в плазме венозной крови концентрация ТИМП-1 в сравнении с доношенными была значительно выше ($p<0,001$).

Таблица 2

Динамика системы матриксных металлопротеиназ на 3-4-й день жизни у доношенных детей, $M\pm t$

Признак	Основная группа (n=25)		Контрольная группа (n=25)	
	плазма пуповинной крови	плазма венозной крови на 3-4-й день	плазма пуповинной крови	плазма венозной крови на 3-4-й день
ММП-1, нг/мл	0,31±0,01	0,32±0,02	0,28±0,001	0,25±0,01
ММП-9, нг/мл	100,8±29,43	104,6±11,0	77,52±16,224	73,1±3,8
ТИМП-1, нг/мл	25,8±1,5	23,3±2,7	27,3±1,7*	15,7±0,7
ММП-1/ТИМП-1	0,013±0,001	0,016±0,002	0,0115±0,0009	0,017±0,001
ММП-9/ТИМП-1	4,45±0,46	4,82±0,41	3,17±0,29	4,72±0,28

*- $p<0,05$

Таблица 3

Взаимосвязь синдромов и протеолитической системы матриксных металлопротеиназ, $M\pm t$

Показатель	Недоношенные дети		Доношенные дети	
	Синдром угнетения	Синдром возбуждения	Синдром угнетения	Синдром возбуждения
ММП-1				
1 день	0,35±0,0096	0,34±0,030	0,34±0,021	0,29±0,018
3-4-й день	0,397±0,0134*	0,32±0,0263	0,39±0,033*	0,27±0,016
	$p=0,012$	$p=0,574$	$p=0,121$	$p=0,443$
ММП-9				
1 день	110,11±4,838	117,89±19,669	122,34±9,606	86,38±4,743
3-4-й день	143,88±10,333*	178,56±28,468	145,51±20,321*	77,34±4,407
	$p=0,002$	$p=0,022$	$p=0,292$	$p=0,614$
ТИМП-1				
1 день	23,94±1,454	24,04±3,499	25,48±2,585	25,98±1,887
3-4-й день	34,88±2,394	28,23±4,621**	34,64±4,363*	15,67±1,398
	$p<0,001$	$p=0,023$	$p=0,079$	$p=0,016$

Примечание. По критерию U Манна-Уитни: * - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении синдромов угнетения и возбуждения в группах доношенных или недоношенных детей, ** - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении синдрома возбуждения у недоношенных и доношенных детей. По критерию Вилкоксона сравнивались исходные данные с данными на 3-4-й день жизни.

Таким образом, максимальная активность ММП-1 наблюдалась у детей в группах с синдромом угнетения на 3-й день, также на 3-й день отмечалось и увеличение концентрации ММП-9, однако наибольший уровень наблюдался у недоношенных детей с синдромом возбуждения. Минимальная концентрация тканевого ингибитора ММП (ТИМП-1) была у доношенных детей с синдромом возбуждения на 3-й день.

Выводы

1. У детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы отмечаются повышенные концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП-1,-9) и пониженный уровень ТИМП-1 в плазме пуповинной крови в сравнении со здоровыми детьми.

2. На 3-4-й день жизни у доношенных и недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в плазме венозной крови отмечается повышение концентрации ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 в сравнении с исходными данными, тогда как у здоровых новорожденных они снижаются.

3. На 3-4-й день жизни в плазме венозной крови у недоношенных детей при синдроме угнетения отмечается достоверно значимое повышение концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП-1,-9) и тканевого ингибитора (ТИМП-1).

Список литературы

1. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R. et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2011; 71(1): 63-70.
2. Perlman J.M. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics.* 1997; 99: 851.
3. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: Метод. Рекомендации. М.: Рос. Ассоц. специалистов перинатальной медицины, 2000.
4. Yan C., Boyd D. D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *Cell Physiol.* 2007; 211: 19-26.
5. Y. Yang, J. W. Hill, G. A. Rosenberg. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2011; 99: 241-263.
6. Sunagawa, S., Ichiyama T., Honda R. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain & Development.* 2009; 31: 588-593.
7. Tong W., Zhang L. Fetal hypoxia and programming of matrix metalloproteinases. *Drug Discovery Today.* 2012; 17(3/4): 124-134.

8. Dejonckheere E., Vandenbroucke R.E., Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in ischemia/reperfusion injury. *Drug Discov Today.* 2011; 16(17/18): 762-78.

9. Sandoval K.E., Witt K.A. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis.* 2008; 32: 200-219.

10. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 71(4): 659-672.

11. Rosell A., Cuadrado E., Ortega-Aznar A. et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008; 39: 1121-1126.

12. Wang C.X., Shuaib A. Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury. *Neurobiol.* 2007; 83: 140-148.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: timidin@gmail.com

Информация об авторах

Чугунова Татьяна Николаевна, к.м.н., заместитель главного врача по педиатрической работе КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: chugunova.t@inbox.ru

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: timidin@gmail.com

Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 400883.

E-mail: luf@list.ru

УДК 616.12-008-073.96-053.35

ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Малюга О.М., Невская О.В.

Нами обследовано 15 доношенных и 14 недоношенных детей, находящихся в отделении реанимации и состоянии которых оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Контрольную группу составили 30 новорожденных с неосложненным течением периода ранней адаптации. Результаты исследования показали, что показатели КИГ и их динамика у больных новорожденных по сравнению со здоровыми новорожденными свидетельствует о срыве адаптации и рассогласовании регуляторных систем. По нашему мнению, использование КИГ у новорожденных помогает в объективной оценке тяжести состояния новорожденных, позволяет следить за динамикой их состояния.

Ключевые слова: кардиоинтервалография, новорожденные, тяжесть состояния, недоношенные.

There were examined 15 full-term and 14 preterm newborns in the intensive care unit, whose state was estimated as severe and extremely severe. The control group consisted of 30 newborns with uncomplicated course of the early adaptation. The results of the study showed that the parameters of cardiointervalography recording and their dynamics in the diseased newborns compared with healthy newborns indicate the failure of adaptation and mismatch of regulatory systems. In our opinion, the implementation of cardiointervalography in newborns allows to objectively estimate the severity of newborns' condition and allows to monitor the dynamics of their state.

Key words: cardiointervalography, newborns, severity of condition, prematurity.

Перинатальные заболеваемость и смертность являются основными качественными показателями оценки работы акушерской и неонатологической службы. Ведущими факторами повышения показателей перинатальной заболеваемости и смертности являются преждевременное рождение ребенка, наличие гестоза у матери во время беременности, гипоксия [1, 2]. Это определяет значимость методов объективного контроля, позволяющих с минимальной затратой времени судить о состоянии новорожденного, особенно его тяжести, и оценивать эффективность проводимой терапии.

Индикатором состояния адаптационных реакций организма является сердечно-сосудистая система. Кардиоинтервалография (КИГ) – это простой и доступный метод регистрации синусового сердечного ритма с последующим компьютерным математическим анализом его структуры, позволяющий объективно оценивать состояние напряжения регуляторных систем организма вне зависимости от этиологического фактора заболевания и который может использоваться для оценки тяжести состояния новорожденного, что особенно актуально для оценки состояния недоношенных детей [3, 4, 5].

Целью нашего исследования было выявление информативности и значимости метода кардиоинтервалографии для оценки тяжести состояния доношенных и недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Нами обследовано 15 доношенных и 14 не-

доношенных детей, находящихся в отделении реанимации и состояние которых оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Контрольную группу составили 30 новорожденных с неосложненным течением периода ранней адаптации. Для записи кардиоинтервалограммы к кардиомонитору подключался автоматизированный комплекс «ПУЛЬС». Рассчитывались следующие показатели: индекс напряжения (ИН, усл. ед), мода (Мо, сек), амплитуда моды (АМо,%) и вариационный размах (dX, сек). Математическую обработку результатов исследований проводили по общепринятым методам вариационной статистики, достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью критерия значимости t (Стьюдента). Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием лицензионной программы «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

Показатели КИГ и их динамика у больных новорожденных по сравнению со здоровыми новорожденными свидетельствует о срыве адаптации и рассогласовании регуляторных систем. Это проявлялось прогрессивным снижением вариационного размаха, ростом амплитуды моды и индекса напряжения у новорожденных в тяжелом состоянии, имеющих перинатальное поражение ЦНС и соматическую патологию, тогда как у здоровых новорожденных, наоборот, отмечалось увеличение показателей вариационного размаха, снижение показателя амплитуды моды и индекса напряжения ($p < 0,05$)

(табл. 1 и 2). Как видно из табл. 2, достоверных различий показателей КИГ между доношенными и недоношенными новорожденными в тяжелом состоянии не было. Но при этом у недоношенных было снижено влияние гуморальной

регуляции (мода), а симпатические (амплитуда моды) и одновременно парасимпатические влияния (вариационный размах) несколько выше по сравнению с доношенными детьми в тяжелом состоянии.

Таблица 1

Показатели кардиоинтервалографии у здоровых новорожденных ($M \pm m$) в динамике

Показатели КИГ	1 сутки жизни	3 сутки жизни
Вариационный размах	0,096±0,006	0,123±0,017
Мода	0,53±0,007	0,515±0,006
Амплитуда моды	30,09±1,83	26,09±1,61
Индекс напряжения	581,76±98,94	343,6±36,65

Таблица 2

Показатели кардиоинтервалографии у новорожденных в тяжелом состоянии ($M \pm m$)

Показатели КИГ	Доношенные новорожденные (n=15)	Недоношенные новорожденные (n=14)
Вариационный размах	0,07±0,015	0,074±0,017
Мода	0,51± 0,04	0,454±0,023
Амплитуда моды	49,7±8,77	55,32±3,99
Индекс напряжения	2303,0±807	2714,6±519,5

В целом степень напряжения адаптационных процессов выше у недоношенных детей.

Таким образом, показатели КИГ свидетельствуют о незрелости и рассогласовании регуляторных механизмов у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. Показатели КИГ у новорожденных в тяжелом состоянии определяются тяжестью состояния новорожденного независимо от характера патологии и гестационного возраста.

Приводим клинический пример использования КИГ для мониторинга состояния недоношенного новорожденного.

Ребенок У. Заключительный акушерский диагноз: Преждевременные роды в 30-31 неделю. Низкая плацентация. Хронический пиелонефрит, ремиссия. ХФПН, компенсированная. Анемия легкой степени. Масса при рождении 1880 грамм, рост – 45 см, окружность головы – 27 см, окружность груди – 25 см. ДЗ: Острая интранатальная асфиксия тяжелой степени. Аспирационный синдром. СДР, пневмопатия, ателектазы. Недоношенность к сроку гестации 30-31 недель. Заинтубирован в родильном зале, на аппаратном дыхании с рождения. Первые 3 суток жизни состояние тяжелое, нестабильное, эквиваленты судорог, периоды тахикардии со сменой стойкой брадикардии. Периодически нарастание признаков гипоксии, требующее коррекции параметров ИВЛ. С конца 4-х суток жизни состояние крайне тяжелое за счет симптомов динамической кишечной непроходимости и нарастающей интоксикации. На 7-е сутки жизни наступает летальный исход. Па-

тологоанатомический диагноз: Перинатальное дисциркуляторно-гипоксическое поражение ЦНС, кровоизлияние в боковые, 3-й желудочки мозга с обширным размягчением белого вещества полушарий и мозжечка. Двусторонняя очаговая серозно-гнойная пневмония на фоне частичных ателектазов легких. Отек и набухание головного мозга. Гипоксические – геморрагическое поражение желудка, тонкого и толстого кишечника с микроперфорацией подвздошной кишки. Ограниченный серозно-фибринозный перитонит правой подвздошной области. Острое полнокровие и белковая паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Акцидентальная инволюция тимуса 3-4-й степени. Недоношенность. Наряду с общепринятым мониторингом проводилась регистрация КИГ. По данным кардиоинтервалографии, у недоношенного ребенка У. на 4-е сутки наблюдалось резкое возрастание ИН до 12000 усл.ед, не снижаясь на протяжении наблюдения в течение суток ниже 6000 усл.ед. При этом ход графика ИН полностью совпадал с динамикой Амо, т.е. показатель полностью зависел от симпатического канала регуляции за счет угнетения парасимпатической регуляции. Сердечный ритм становится ригидным, дисперсия равна 0. По сравнению с предыдущими сутками жизни отмечается достоверное снижение вариационного размаха и моды с достоверным повышением ИН ($p < 0,05$). На 4-е сутки отмечается одновременное снижение всех регуляторных влияний (снижается Амо, Мо, dX) как проявление истощения и срыва регуляции, сопровож-

ждающих резкое ухудшение состояния в клинике.

Заключение

Таким образом, как видно из приведенного клинического примера, динамика показателей КИГ коррелировала с клинической картиной, а смена брадикардии ригидным ритмом при максимальном напряжении регуляторных систем свидетельствует об истощении и срыве всех регуляторных механизмов и является неблагоприятным прогностическим признаком.

По нашему мнению, использование КИГ в периоде новорожденности помогает в объективной оценке тяжести состояния новорожденных, позволяет следить за динамикой их состояния и проводить своевременную коррекцию терапии. КИГ, как доступный и информативный метод, может использоваться в отделениях патологии и реанимации новорожденных.

Список литературы

1. Скударнов Е.В., Баранова Н.В., Антропов Д.А., Дорохов Д.А. Структура и этиологические факторы аритмий сердца у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(3): 183
2. Невская О.В., Черкасова Т.М., Баранова Н.В., Чурсина Т.В. и др. Структура врожденных пороков развития у новорожденных детей. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии алтайского края. Барнаул. 2016; 104-105.
3. Скударнов Е.В. Диагностика нарушений ритма сердца у детей методом длительного мониторинга. [автореферат диссертации на соискании ученой степени кандидата медицинских наук] Москва; 1986.

4. Лобанов Ю.Ф., Мальченко А.М., Скударнов Е.В. *Основные физические и параклинические константы детского возраста. Учебно-методическое пособие для студентов, интернов клинических ординаторов*. Барнаул: «Аз Бука»; 2014.

5. Малюга О.М. Прогнозирование течения периода ранней адаптации у новорожденных от матерей с поздними гестозами на основании комплексной оценки системы «мать-плацента-плод- новорожденный». [автореферат диссертации на соискании ученой степени кандидата медицинских наук] Томск; 2001.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Малюга Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 409193.

E-mail: malugaolga@mail.ru

Информация об авторах

Малюга Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 409193.

E-mail: malugaolga@mail.ru

Невская Ольга Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 409193.

E-mail: science@agmu.ru

УДК 615.322:618.14-002-092.4

ФИТОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИТА: ПОДБОР ДОЗЫ ЭКСТРАКТА ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ (ORTHILIA SECUNDA (L.) HOUSE)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Скоропацкая О.А., Таранина Т.С., Мазко О.Н., Зенкина Н.П.

В статье представлен сравнительный анализ эффективности различных доз экстракта ортилии однобокой при лечении экспериментального эндометрита крыс. Для терапии подобраны три дозы: полутерапевтическая (0,04 мг/кг в сутки), терапевтическая (0,09 и 0,21 мг/кг в сутки). Наилучшие гистологические результаты достигнуты в группе, получавшей экстракт ортилии однобокой в дозе 0,04 мг/кг. При отсутствии терапии самовосстановления эндометрия не произошло.

Ключевые слова: лечение экспериментального эндометрита крыс, ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House).

This article presents a comparative analysis of the effectiveness of different doses of Orthilia secunda extract in treatment of experimental rat's endometritis. Three doses were selected for the therapy: semi-therapeutic (0.04 mg/kg per day), therapeutic (0.09 and 0.21 mg/kg per day). The best histological results were achieved in the group treated with Orthilia secunda extract in the dose of 0.04 mg/kg. In the absence of therapy, the endometrium wasn't restored.

Key words: treatment of experimental rat's endometritis, *Orthilia secunda* (L.) House.

Хронический эндометрит является единственной причиной бесплодия в 20% случаев [2, 10], невынашивания – в 50% [4]. Единственной нерешенной проблемой данной нозологии является восстановление морфо-функционального потенциала эндометрия, необходимого для имплантации плодного яйца и вынашивания беременности [3]. Фитотерапия за счет многофакторности своего воздействия, хорошей переносимости, доступности, низкой частоты побочных эффектов давно вошла в фокус внимания многих исследователей [7, 8]. Для лечения хронических воспалительных заболеваний гениталий в народной медицине более четырех веков применяется ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House) [1, 6]. Ранее нами проведено морфологическое исследование эффективности лечения экспериментального эндометрита, приближенного к хроническому, которое показало, что ортилия однобокая в виде экстракта ликвидирует воспалительные процессы и приводит к секреторной трансформации эндометрия [5]. Однако вопросы подбора дозы данного фитопрепарата остаются нерешенными.

Цель исследования: установить оптимальную терапевтическую дозу экстракта ортилии однобокой для восстановления морфофункционального потенциала эндометрия на биологической модели экспериментального эндометрита.

Материалы и методы

Для эксперимента нами взят экстракт ортилии однобокой в виде таблеток 0,45 г, содержащий 2,77 мг экстракта ортилии однобокой.

Производитель: ООО НПК «Растительные Ресурсы», Санкт-Петербург; Регистрационное удостоверение (РЛС 2017) – RU.77.99.11.003.Е.003588.02.15). Согласно аннотации, экстракт ортилии однобокой рекомендуется применять в дозе 0,09 мг/кг (2 таблетки) или 0,14 мг/кг (3 таблетки) в сутки. Принимая во внимание принцип фитотерапии о лечении малыми дозами [1], нами решено было апробировать половинную дозу экстракта – 2,77 мг (0,04 мг/кг) в сутки.

Принимая во внимание, что курс терапии фитопрепаратами составляет 3-7 менструальных циклов женщины, продолжительность терапии определена согласно эстральному циклу крыс и составила 21 день.

Для эксперимента использованы 80 самок белых беспородных крыс в возрасте двух месяцев, средней массой 202,5±2,3 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, при свободном доступе к воде и пище. Отсутствие самцов гарантировало у них фазу покоя эстрального цикла (диэструс). После карантина 10 дней у всех самок был вызван эндометрит путем однократного внутриматочного введения водного раствора формалина 2% – 0,1 мл. Далее самки были выдержаны три дня для формирования ответной реакции эндометрия. После этого все крысы были разделены на четыре группы. Три группы получали экстракт ортилии однобокой (разведенный в двух миллилитрах дистиллированной воды) один раз в день, через зонд (внутрижелудочно).

Первая группа – 20 крыс – получала экстракт ортилии однобокой в дозе 0,04 мг/кг в сутки;

вторая группа – 0,09 мг/кг в сутки; третья – 0,14 мг/кг в сутки; четвертая лечения экспериментального эндометрита не получала.

Все крысы были забиты на следующий день после окончания 21-дневного курса терапии, на 34-е сутки эксперимента, методом кранио-цервикальной декапитации под эфирным наркозом. У всех забитых крыс забирался материал (матка), фиксировался в нейтральном 10% формалине и проводился по классической методике изготовления гистологических препаратов с окраской гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

Крысы первой группы, получавшие поло-

винную дозу экстракта ортилии однобокой (0,04 мг/кг в сутки), имели стабильно нормальную активность на протяжении всего опыта. На момент секции в конце опыта значимо прибавили в весе (прирост средней массы тела от исходной $200,0 \pm 0,5$ и $218,0 \pm 1,9$; $p \leq 0,01$). При гистологическом исследовании строение эндометрия крыс основной группы соответствовало норме: поверхностный эпителий (призматический) и эпителий желез (кубический) был восстановлен полностью. Воспалительного инфильтрата не было. У крыс первой группы выявлены секреторные изменения эндометрия: субнуклеарная вакуолизация, отечность стромы, наличие в ней большого количества капилляров (рисунок 1).

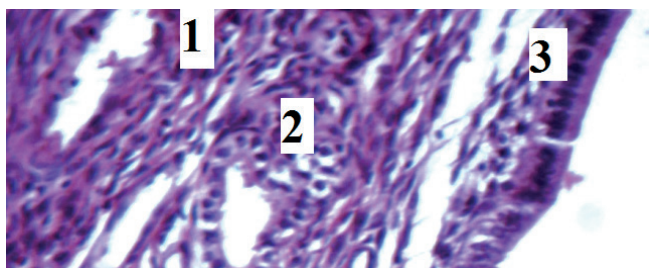


Рисунок 1. Эндометрий белой беспородной крысы первой группы сравнения (лечение половинной дозой экстракта ортилии однобокой (0,04 мг/кг в сут.)) на 34-е сутки опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 200

- 1- Субнуклеарная вакуолизация, разреженность стромы
- 2- Кубический эпителий желез
- 3- Призматический покровный эпителий

У крыс второй группы, получавших 0,09 мг/кг экстракта в сутки на протяжении эксперимента, отмечалась нормальная активность. Они значимо прибавили в весе к концу опыта ($202,0 \pm 0,9$ и $219,0 \pm 1,8$; $p \leq 0,01$). На 34-е сутки эксперимента эндометрий крыс имел нормальное строение (фаза покоя; диэструс): нечеткое разделение на функциональный и базальный слой и зани-

мал 2/3 всей толщины матки, выстлан однослойным призматическим эпителием с удлинёнными гиперхромными ядрами. В волокнистой строме присутствовали мезенхимальные веретенообразные и лимфоцитоподобные клетки. Прямые маточные железы в строме расположены редко. Эпителий желез однорядный цилиндрический с округлыми ядрами (рисунок 2).

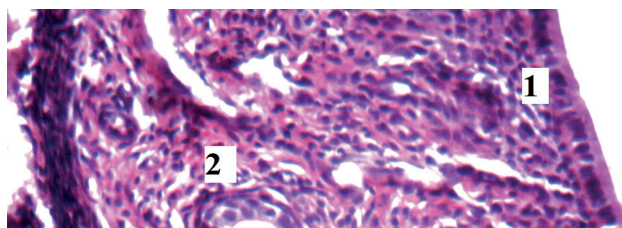


Рисунок 2. Эндометрий белой беспородной крысы второй группы сравнения (лечение экстрактом ортилии однобокой (0,09 мг/кг в сут.)) на 34-е сутки опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 200

- 1- Призматический поверхностный эпителий
- 2- Кубический эпителий желез

Крысы третьей группы, получавшие 0,14 мг/кг экстракта ортилии однобокой в сутки, также имели нормальную активность и значимо прибавили в весе к концу эксперимента ($204,0 \pm 1,23$ и $220,0 \pm 2,4$; $p \leq 0,01$). При гистологическом исследовании эндометрий крыс соответствовал фазе диэструса и в 35% случаев имел нормальное строение. В 65% случаев выявлены

деструктивные изменения эндометрия (уплощение покровного эпителия) и желез. По периметру полости матки обнаруживались редкие железы с дистрофичным эпителием и очень мелкие железы с едва определяемым эпителием. Отмечено выраженное полнокровие сосудов стромы (рисунок 3).

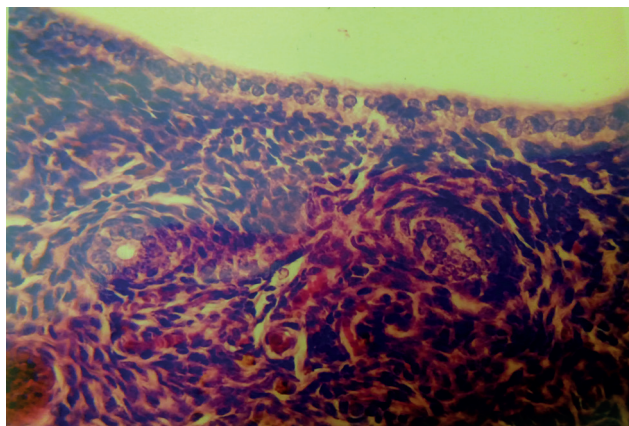


Рисунок 3. Эндометрий белой беспородной крысы второй группы сравнения (лечение экстрактом ортилии однобокой (0,14 мг/кг в сут.)) на 34-ые сутки опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 200

Крысы четвертой группы, не получавшие лечения экспериментального эндометрита, имели стабильно сниженную активность, и на момент секции зарегистрирована значимая убыль средней массы тела ($200,0 \pm 2,26$ и $190,0 \pm 3,25$; $p \leq 0.01$). Эндометрий крыс по завершении эксперимента нормальное строение не принял. Регенерирующий покровный эпителий был восстановлен частично. вплошен. Эпителий желез

не восстановился. Воспалительный инфильтрат располагался диффузно по всему эндометрию, единичные лимфоидные клетки выявлены в миометрии. Отмечена повышенная клеточность стромы: в большом количестве определялись макрофаги, эозинофилы, появились лимфоцитоподобные клетки стромы эндометрия. Синусоидные капилляры резко расширены, эндотелий капилляров набухший (рисунок 4).

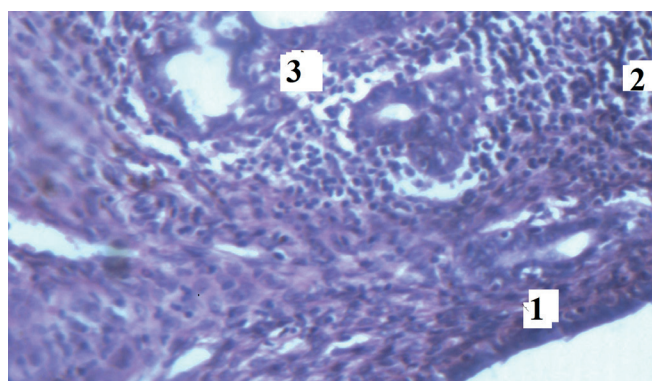


Рисунок 4. Эндометрий маточного рога белой беспородной крысы четвертой группы сравнения (экспериментальный эндометрит без лечения) на 34-е сутки опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х 200

1. Частично восстановленный регенерирующий поверхностный эпителий
2. Воспалительный инфильтрат стромы
3. Эпителий желез

В эксперименте показано, что доза экстракта ортилии однобокой 0,04 мг/кг в сутки является наиболее эффективной для восстановления морфофункционального строения эндометрия после перенесенного воспалительного стресса (экспериментально эндометрита), его полноценной секреторной трансформации (фаза предтечки), благоприятна для nidации плодного яйца. Более высокая суточная доза экстракта ортилии однобокой (0,09 мг/кг, 0,14 мг/кг) не приводит к секреторной трансформации эндометрия, может стать причиной мелких кровоизлияний в тканях яичника и их гиперстимуляции.

Выводы

1. Наиболее эффективной является половинная доза экстракта ортилии однобокой (0,04 мг/кг в сутки), поскольку она приводит не только к нормализации морфологии эндометрия, но и к секреторной его перестройке.
2. Более высокие дозы (0,09 и 0,14 мг/кг в сутки) менее эффективны, поскольку не приводят к секреторным изменениям эндометрия, необходимым для имплантации плодного яйца.

Список литературы

1. Коноплева М.М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества. Витебск, 2010.

2. Краснопольский В.И. и соавт. Прегра-видарная подготовка женщин с невынашиванием беременности. М., 2014.

3. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айла-мазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 2(62): 63-73.

4. Ремнева О.В., Яворская С.Д. Плацентарная недостаточность: профилактика, диагностика, подходы к родоразрешению, перинатальные исходы. Барнаул, 2011.

5. Таранина Т.С., Фадеева Н.И., Мазко О.Н., Пензина Т.Н., Болгова Т.А., Скоропадская О.А. Сравнительная характеристика морфологии эндометрия крыс в процессе лечения экспериментального эндометрита отваром ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) и нимесулидом. Медицинская наука и образование Урала. 2015; 1: 55-59.

6. Фадеева Н.И., Яворская С.Д. Роль пре-гравидарной подготовки в снижении репродуктивных потерь у пациенток с гиперпролактинемией. Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. 2013; S5: 114-119.

7. Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Ремнева О.В., Медведева М.Н. Фитопрепараты Алтая в коррекции биоциноза влагалища на прегра-видарном этапе и накануне родоразрешения. Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. 2012; 5: 136-141.

8. Kushnir V. Systematic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 6(75): 672-677.

9. McQueen D.B. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and/or fetal demise. *FertilSteril.* 2014; 4-5.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Скоропадская Ольга Алексеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

Информация об авторах

Скоропадская Ольга Алексеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

Татьяна Сергевна Таранина, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, клинической патологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

Олеся Николаевна Мазко, к.б.н., доцент кафедры фармации Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Наталья Павловна Зенкина, д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ

с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желателен готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписанные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбивки на группы пациентов, а также дизайн

исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p=...$, а не $p<...$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p , например ($r=0,435$; $p=0,006$).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор.

Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40.

Телефон: +7(3852) 566869.

Email: bmnn@agmu.ru www.bmnn.asmu.ru