

Научный журнал.

Основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324
09.06.2005г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издание органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция — март 2010 года)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Н. Н. Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН

Г. Д. Капанадзе (к.с.-х.н., зам. главного редактора), член-корр. РАМН А.В. Караулов, В. Н. Каркищенко (д.м.н., проф., зам. главного редактора), Л. Х. Казакова (к.б.н.), С. Л. Люблинский (к.б.н.), Ю. С. Макляков (д.м.н., проф.), Е. Л. Матвеев (к.э.н., доц.), А. Н. Мурашев (д.б.н., проф.), Г. В. Раменская (д.ф.н., проф.), А. О. Ревякин (к.б.н.), И. В. Сарвилина (д.м.н.), Н. В. Станкова (к.б.н., ответственный секретарь), Х. Х. Семенов (к.б.н.), Д. А. Сычев (д.м.н., проф.), Д. Б. Чайванов (к.ф.-м.н.), Е. В. Ших (д.м.н., проф.)

Редакционный совет:

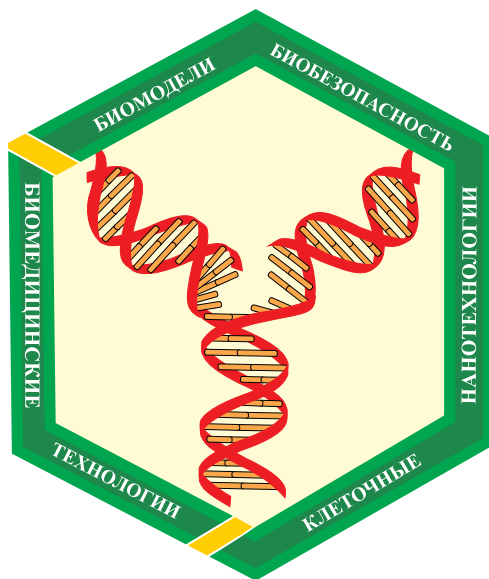
член-корр. РАН и РАМН К. В. Анохин, проф. Е. Е. Ачкасов, prof. Iorgen Backmen (Германия), акад. РАМН и РАСХН В. А. Быков, проф. Витан Влахов (Болгария), акад. РАМН А. М. Дыгай, prof. Moineau S.-F. D'Herelle (Канада), акад. РАМН С. И. Колесников, акад. РАМН А. А. Кубатиев, акад. РАМН В. Г. Кулес, акад. РАН А. И. Мирошников, проф. С. П. Нечипоренко, акад. РАН и РАМН М. А. Пальцев, акад. РАМН В. И. Петров, акад. РАМН К. В. Судаков, акад. РАМН В. П. Фисенко, член-корр. РАМН Д. Ф. Хритинин, проф. Б. Д. Цыганков, акад. РАМН В. Н. Ярыгин

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва
Малый Казенный пер. 5, стр. 1
scbmt@yandex.ru www.scbmt.ru
Тел.: 8 (495) 561-52-64

Отпечатано в типографии «Лин-Интер»
127591, Москва, ул. Дубнинская, д. 83а
Подписано в печать 07.12.2011 г.
Тираж 3 000 экз.



Содержание

НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, В.Н. Каркищенко, Д.С. Сахаров, О.В. Алимкина Роль нейромедиаторных систем мозга в генерации ультразвуковой вокализации и ее корреляции с поведением животных	8
---	---

МЕТОДЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.Н. Каркищенко, Д.Б. Чайванов, Ю.А. Чудина Перспективы применения биологического управления для повышения эффективности электрической стимуляции мозга.....	19
Н.И. Кривцов, М.К. Чугреев, А.А. Мосолов Оптимизация технологии получения пчелиного яда для применения его в фармацевтической промышленности	31

РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

А.М. Зайдман, В.Н. Тихонов Использование хондротрансплантата от мини-свиней для межвидовой репаративной регенерации костной ткани	34
---	----

ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

В.Н. Тихонов, В.Е. Бобович, В.И. Запорожец Создание нового поколения супермелких лабораторных свиней для работы в области медицины, ветеринарии и биотехнологии	37
Е.Н. Архипова, И.Б. Алчинова, Н.Н. Хлебникова, И.Ю. Егорова, А.С. Бобе, Х.Х. Семенов, А.А. Антипов, Ц.Ц. Содбоев, М.Ю. Карганов Межлинейные особенности физиологических реакций на разных уровнях организации у мышей при остром облучении.....	43

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А.Б. Батько Нефропротективное влияние антагонистов кальция (экспериментальное исследование).....	49
В.Г. Кукес, С.А. Беляева Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора Альбетор-Лонг.....	52
Н.Г. Бердникова, С.Ю. Сереброва, Д.В. Цыганко, Г.В. Демидова, Р.И. Елагин Сравнительная оценка основного фармакодинамического эффекта современных бета-2-агонистов при тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА).....	55
А.Д. Булатова, Д.И. Яковлев, М.Н. Бредихина, А.Б. Прокофьев Динамика клинической картины и качества жизни больных инфарктом миокарда под влиянием барокамерной гипоксии	59
И.Г. Бушнева, А.И. Шатихин Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старого возраста и вопросы терапии	62
И.Г. Бушнева, А.И. Шатихин Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у пациентов пожилого и старческого возраста.....	65

Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, О.В. Трофимова, Н.Н. Вундервальд, И.Н. Каграманян Влияние биспролола и ивабрадина на чсс, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ибс: стабильной стенокардией напряжения.....	68
О.А. Горошко, О.А. Чеча, С.Ю. Демченкова Способность цитофлавина влиять на антиоксидантную систему защиты организма	71
А.Ю. Гурова, А.В. Чаплыгин, А.В. Свет, Т.Е. Морозова, О.А. Цветкова Фармакоэпидемиология бета-адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких и возможности небиволола.....	73
Е.Ю. Демченкова, А.Н. Миронов, В.Г. Кукес, О.А. Горошко, О.А. Чеча Содержание суммы антиоксидантов в гепатопротекторных фитопрепаратах.....	75
М.К. Дмитриева, А.Б. Прокофьев, Д.И. Яковлев Влияние периодической барокамерной гипоксии на уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности	78
Н.И. Жернакова, В.Г. Кукес, А.А. Шапошников, О.В. Ромащенко, Э.А. Снегин, Е.А. Ненашева Индивидуальная генотоксичность фосфокреатина у пациентов со стенокардией напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла	81
О.Ю. Захарова, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов Состояние адренореактивности рецепторов клеточных мембран и эндотелийзависимая вазодилатация при терапии антагонистами кальция у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией.....	84
Т.Д. Исмагилов, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, В.Г. Кукес Определение концентрации бортезомиба в плазме крови с помощью разработанной методики LC/MS.....	87
И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов Фармакологическое прекондиционирование эритропозитном при ишемии конечности	90
Д.В. Кондрашова, Е.В. Елисеева, Б.И. Гельцер «Стоимость болезни» и обоснование протоколов интенсивной фармакотерапии у пациентов с тяжелой термической травмой	93
Л.М. Красных, А.А. Карлицкая, Т.Д. Исмагилов, Салар Еиса задех ф. Количественное определение клопидогрела в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором	96
В.Г. Кукес, Е.А. Сокова, И.В. Игнатьев, Р.Е. Казаков Неассоциированность полиморфного маркера с3435т гена mdr1 с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин	98
Л.П. Ларионов, Л.Ф. Королёва, Е.Ф. Гайсина, М.Н. Добринская Разработка нового биологически активного материала для восстановления костной ткани и оценка его безопасности в применении.....	101
О.Л. Лобанова, В.В. Рафальский, М.М. Храмцов, Э.В. Генерозов, А.Г. Чоговадзе Возможности определения генетических полиморфизмов гена аполипопротеина е для прогнозирования эффективности и безопасности противовирусной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С	104
А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов, С.А. Байкова Приверженность к антиретровирусной терапии и факторы, ее определяющие	106
О.В. Муслимова, Д.А. Сычев, Е.В. Ших, Р.Е. Козаков Полиморфизм гена MDR1 и риск развития острого инфаркта миокарда у больных ИБС.....	109
Нгуен Чи Тхань Условия хромато-масс-спектрометрического определения десмопрессина в биологических образцах	113

CONTENT

NEW BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

М.В. Покровский, М.В. Корокин, Т.Г. Покровская, Д.В. Корокина, Е.Н. Пашин, О.С. Гудырев, А.П. Григоренко, Ю.А. Хощенко, Т.П. Голивец, В.В. Гуреев, В.И. Кочкаров, В.В. Файтельсон, А.А. Арустамова Фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинин/ENOS/NO	115
А.Б. Прокофьев, М.К. Дмитриева, А.Д. Булатова Влияние периодической барокамерной гипоксии на показатели эхокардиографии у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности.....	118
О.В. Ромащенко, В.Г. Кукес, А.Ю. Третьяков, П.К. Алфёров, Л.И. Кузубова, Е.Г. Рыкова, Н.Д. Грищенко, Г.Н. Клочкова, Л.Н. Ничикова Патогенетические особенности стенокардии в зависимости от степени поражения коронарного русла как одна из основ персонализации фармакотерапии.....	121
Д.К. Садыкова, Е.Н. Смирнова Влияние пегилированных интерферонов при терапии хронического вирусного гепатита С на щитовидную железу у пациентов с ВИЧ-инфекцией	124
Е.К. Серёгина, И.М. Фатихов, Ю.С. Неволин Оценка фармакологической активности новых фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, в условиях эксперимента.....	126
Е.А. Сокова Полиморфный маркер ARG16GLY гена adrb2 не ассоциирован с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин	129
Д.А. Сычев, И.А. Захарова Анализ рекомендаций по практическому использованию фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств.....	132
Д.А. Сычев, А.В. Корж, А.В. Грачев, Г.П. Князева Частота генотипов по аллельному варианту SLC01B1*5, ассоциированному в высокмирском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями	135
Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина Изучение информированности пациентов по вопросам эффективности и безопасности лекарственных препаратов.....	137
В.М. Цветов, Д.А. Сычев, И.В. Игнатьев, И.М. Антонов, Г.Г. Кетова Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина	140
Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, А.М. Проскуренок, Т.Е. Котельникова Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией.....	145

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

И.Ф. Горлов, М.К. Чугреев, А.А. Мосолов О комплексной пищевой добавке «LAR-M»	148
Л.В. Крепкова Современные подходы к доклинической оценке безопасности лекарственных средств растительного происхождения.....	150

CONTENT

NEW BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

N.N. Karkischenko, Yu.V. Fokin, V.N. Karkischenko, D.S. Sakharov, O.V. Alimkina Role of neuromediator systems of a brain in generation of ultrasonic vocalization and its correlation with behavior of animals	8
--	---

BIOMEDICAL METHODS

N.N. Karkischenko, D.B. Chayvanov, U.A. Chudina Prospects of biological application for increase of brain electric stimulation efficiency	19
N. I. Krivtsov, M.K. Chugreev, A.A. Mosolov Optimization of technology of reception of bee sting for its application in pharmaceutical industry.....	31

RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING

A.M. Zajdman, V.N. Tikhonov Using of minipigs hondrotransplant for interspecific reparative regenerations bone.....	34
---	----

LABORATORY ANIMALS

V.N. Tikhonov, V.E. Bobovich, V.I. Zaporozhets Creation of new generation of supersmall laboratory pigs for work in the field of medicine, veterinary science and biotechnology	37
E.N. Arkhipova, I.B. Alchinova, N.N. Khlebnikova, I.Yu. Egorova, A.S. Bobe, Kh.Kh. Semenov, A.A. Antipov, Ts.Ts. Sodboev, M.Yu. Karganov Strain-specific peculiarities of physiological reactions at different levels of organization in mice under conditions of acute irradiation	43

CLINICAL PHARMACOLOGY

A.B. Batko Effect of calcium antagonists on the kidney (experimental study).....	49
V.G. Kukes, S.A. Belyaeva The influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics of the first Russian alpha-beta-blocker Albetor-Long	52
N.G. Berdnikova, S.Yu. Serebrova, D.V. Tsiganko, G.V. Demidova, R.I. Elagin Comparison of pharmacodynamic changes of single dose of formoterol HFA pMDI, formoterol DPI, salmeterol CFC pMDI and nebulised salbutamol on severe exacerbation of asthmatic patients	55
A.D. Bulatova, D.I. Yakovlev, M.N. Bredikhina, A.B. Prokofiev Clinical symptoms and quality of life myocardial infarction under the influence of hypoxia in a decompression chamber	59
I.G. Bushneva, A.I. Shatihin On the singularities of the combined flow of gastro-esophageal reflux disease with coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis in elderly and old age	62
I.G. Bushneva, A.I. Shatihin Gastro-esophageal reflux disease: characteristics of the course in elderly patients.....	65
D.S. Vundervald, A.L. Khokhlov, O.V. Trofimova, N.N. Vundervald, I.N. Ghahramanyan Effect of Bisoprolol and Ivabradine on heart rate, amount of inflammation and endothelium disfunction in patients with coronary artery disease: stable angina of effort.....	68

O.A. Goroshko, O.A. Checha, E.U. Demchenkova Ability of cytoflavin to influence on antioxigen system of the organism protection.....	71
A.Y. Gurova, A.V. Chaplygin, A.V. Svet, T.E. Morozova, O.A. Tsvetkova Pharmacoepidemiology beta-blockers in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease and nebivolol capabilities	73
E.U. Demchenkova, A.N. Mironov, V.G. Kukes, O.A. Goroshko, O.A. Checha The maintenance of the sum of antioxidants in hepatoprotectors phytopreparations.....	75
M.K. Dmitrieva, A.B. Prokofyev, D.I. Yakovlev Effect of hypoxia on the periodic barocamera level brain natriuretic peptide in patients with early-stage chronic heart failure	78
N.I. Zhernakova, V.G. Kukes, A.A. Shaposhnikov, O.V. Romashchenko, E.A. Snegin, E.A. Nenasheva Individual genotoxicity phosphocreatine in patients with exertional angina according to the degree of coronary vessels	81
O.Yu. Zakharova, G.A. Batishcheva, Yu.N. Chernov Adrenoreactivity receptor cell membranes and endothelium-dependent vasodilation in the treatment of calcium antagonists of patients with bronchial asthma and arterial hypertension	84
T.D. Ismagilov, L.M. Krasnykh, G.F. Vasilenko, V.G. Kukes Determination of concentration in blood plasma bortezomib with a method for LC/MS.....	87
I.M. Kolesnik, M.V. Pokrovskii, T.G. Pokrovskaya, O.S. Gudyrev, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, S.A. Alekhin, A.P. Grigorenko, O.A. Staroseltseva, I.N. Dolgikova, O.I. Bratchikov, O.V. Molchanova, D.A. Efremenkova, O.S. Polianskaia, V.A. Filimonov Pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia	90
D.V. Kondrashov, E.V. Eliseeva, B.I. Geltzer «Cost of illness» records and rationale of intensive pharmacotherapy in patients with severe thermal injury	93
L.M. Krasnykh, A.A. Karlitskaya, T.D. Ismagilov, Salar Eisa Zadeh F. Quantitative determination of clopidogrel in plasma by HPLC with mass spectrometric detector	96
V.G. Kukes, E.A. Sokov, I.V. Ignatiev, R. E. Kazakov Markers inassociation of polymorphic C3435T MDR1 gene with chronic hypertension in russian pregnant women.....	98
L.P. Larionov, L.F. Koroleva, E.F. Gaysina, M.N. Dobrinskaya Development of new biologically active material for bone reconstruction and evaluation of its application security	101
O.L. Lobanova, V.V. Rafalskiy, M.M. Khramsov, E.V. Generozov, A.G. Chogovadze Genetic polymorphisms of apolipoprotein E gene as predictors of the efficacy and safety of antiviral therapy of chronic HCV infection.....	104
A.E. Miroshnikov, A.L. Khokhlov, S.A. Baykova Adherence to antiretroviral therapy and the factors that determine it	106
O.V. Muslimova, D.A. Sichev, E.V. Shikh, R.E. Kosakov Polymorphism in MDR1 gene and the risk of acute myocardial infarction development.....	109
Nguyen Chi Thanh Determination of concentration in biological samples desmopressin with a method for LC/MS.....	113
M.V. Pokrovskiy, M.V. Korokin, T.G. Pokrovskaya, L.V. Korokina, E.N. Pashin, O.S. Gudyrev, A.P. Grigorenko, Yu.A. Hoschenko, T.P. Golivets, V.V. Gureev, V.I. Kochkarov, A.V. Faitelson, A.A. Arustamova Pharmacological correction of metabolic pathway L-arginine/eNOS/NO	115
A.B. Prokofyev, M.K. Dmitrieva, A.D. Bulatova Effect of hypoxia on the periodic barocamera indicators echocardiography in patients with early-stage chronic heart failure	118
O.V. Romashchenko, V.G. Kukes, A.Yu. Tretyakov, P.K. Alferov, L.I. Kuzubova, E.G. Rykova, N.D. Grishchenko, G.N. Klochkova, L.N. Nichikova Pathogenetic features of angina pectoris according to the degree of coronary channel as a basis of personalization pharmacotherapy	121

D.K. Sadykova, E.N. Smirnova Effect of pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C on the thyroid gland in patients with HIV infection	124
E.K. Seregina, I.M. Fatihov, Yu.S. Nevolin Evaluation of new pharmacological activity of a pharmaceutical composition comprising an adaptogen, in the experiment	126
E.A. Sokova Polymorphic markers Arg16Gly gene ADRB2 not associated with chronic hypertension in Russian pregnant women.....	129
D.A. Sychev, I.A. Zakharov Analysis of recommendations on the practical use of testing for personalization pharmacogenetic of anticancer drugs.....	132
D.A. Sychev, A.V. Korzh, A.V. Grachev, G.P. Knyazeva The frequency of genotypes in allelic variants of SLCO1B1*5, an associate at a high risk of statins myopathy, at the Russian patients with hiperlipidemia.....	135
E.N. Hoseva, T.E. Morozova, T.B. Andruschishina Study of awareness of the patients on the effectiveness and safety of drugs.....	137
V.M. Tsvetov, D.A. Sychev, I.V. Ignatiev, I.M. Antonov, G.G. Ketova The first experience of information pharmacogenetic testing to predict the dose of warfarin.....	140
J.N. Chernov, G.A. Batishcheva, A.M. Proskurenko, T.E. Kotelnikova Clinical features of acute urticaria of food and drug allergy patients	145

SHORT MESSAGES BRIEF REPORTS

I.F. Gorlov, M.K. Chugreev, A.A. Mosolov About complex food supplement «LAR-M».....	148
L.V. Krepkova Modern accesses to preclinical evaluation of natural safety medicinals	150



Роль нейромедиаторных систем мозга в генерации ультразвуковой вокализации и ее корреляции с поведением животных

Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, В.Н. Каркищенко, Д.С. Сахаров,
О.В. Алимкина

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Каркищенко Николай Николаевич – академик РАН,
член-корреспондент РАМН, e-mail: niknik2808@yandex.ru.

Исследовано влияние на ультразвуковую вокализацию (УЗВ) и её корреляцию с поведением крыс изменения нейромедиаторного пейзажа, обусловленного накоплением *ацетилхолина*, *норадреналина*, *серотонина*, *дофамина* и *гамма-аминомасляной кислоты*. Показано, что нейромедиаторы влияют на характер проявления УЗВ за счет преобразования частотных характеристик и фактора спектральной плотности мощности (ФСПМ) УЗВ, что также коррелирует с изменением длительности различных поведенческих реакций животных. Среди поведенческих форм регистрировалась, в основном, иммобилизация, уменьшение горизонтальной и вертикальной активности, длительности умывания, а также различных, характерных для отдельных нейромедиаторов, движений. При накоплении того или иного медиатора информативные параметры УЗВ имеют характерные для него признаки. Накопление *ацетилхолина* выражалось в повышении ФСПМ колебаний частот 15-30 и 80-100 кГц в первые часы после введения. Накопление ГАМК выражалось аналогично ацетилхолину, кроме того, через 2 часа после введения отмечалось снижение ФСПМ в «диапазоне покоя» (36-45 кГц). Накопление *серотонина* выражалось в преобладании низких частот в УЗВ в первые 2 часа после введения, снижении ФСПМ в «диапазоне покоя», повышении высокочастотных УЗВ-колебаний через 4 часа и возвращении вокализации к исходным показателям через 6 часов. Накопление *дофамина* выражалось в повышении низкочастотных УЗВ-колебаний на продолжении всего эксперимента, повышении высокочастотных УЗВ-колебаний в первые 4 часа и снижении ФСПМ в «диапазоне покоя». Накопление *норадреналина* выражалось в виде повышения ФСПМ в области 57, 68 кГц, а также в диапазонах 20-30 и 80-100 кГц. При накоплении каждого из исследуемых нейромедиаторов изменения УЗВ на протяжении 24 часов характеризовались многофазностью. Эффекты накопления *ацетилхолина*, *серотонина* и *ГАМК* сохранялись в УЗВ и поведении и на следующие сутки, причём в значительной степени соответствовали эффектам первых двух часов после введения препаратов. Сравнительное исследование УЗВ после изменения нейромедиаторного пейзажа указывает на преимущественную роль *серотонина* в формировании характерных и достоверных информативных проявлений УЗВ на частотах около 23-26 кГц, что хорошо коррелирует с нормализацией и стабилизацией адекватных поведенческих реакций (горизонтальной и вертикальной активности). Это позволяет считать, что именно серотонину принадлежит решающая роль в формировании характерных УЗВ-откликов, отображающих четкую взаимосвязь с прочими этологическими показателями.

Ключевые слова: ультразвуковая вокализация (УЗВ) крыс; роль ацетилхолина, серотонина, ГАМК, дофамина и норадреналина в эффектах УЗВ; информативные параметры фармакодинамики нейротропных средств; спектральная плотность мощности УЗВ; корреляция УЗВ и поведения.

В изучении механизмов действия фармакологических веществ важным является изучение их влияния на характеристики поведения животных. В зависимости от наличия или отсутствия вербального контакта с животными, существует ряд неврологических тестов, которые могут дать сведения о функциях всех уровней центральной нервной системы. Наиболее распространенным и информативным тестом в определении влияния лекарственных веществ на эмоциональное состояние и двигательную активность животных является тест «Открытое поле» [1]. Помещение животного (крысы) в новое окружение ведет к возникновению исследовательского поведения, которому в то же время препятствуют условия, вызывающие страх. Две антагонистические тенденции характеризуются различным временным ходом. По этой причине, несмотря на уменьшение страха, активность животного к концу опыта снижается. Лучшим выражением уменьшения страха у животных является исследование ими внутренних секторов, которое постепенно становится более интенсивным от опыта к опыту. Как правило, ориентировочно-исследовательская реакция крыс оценивается по горизонтальной и вертикальной двигательной активности, времени реакции обнюхивания. В то время как эмоциональный статус животного оценивают по числу болюсов, уриаций, груминговой активности, времени выхода из центра и времени замирания [1]. Все эти показатели изменяются при введении в организм различных фармакологических препаратов, а также при действии физических и социальных факторов [3].

Помимо этого, информативные данные о животных могут быть получены путем измерения их вокализации, существенная часть которой представлена в

ультразвуковом диапазоне. Эта ультразвуковая вокализация является поведенчески важной, по крайней мере, по двум причинам: во-первых, она может служить мерой оценки текущего состояния животных, а во-вторых, вероятно, является важной коммуникативной особенностью, которая должна приниматься во внимание при анализе различных социальных аспектов (спаривание, кормление, агрессия, защита и т.д.) [7].

Цель

В научной литературе известно действие различных фармакологических веществ на нейромедиаторные системы мозга. При этом исследовали изменения различных физиологических показателей (электрическая активность мозга, процессы утомления и адаптации, выносливость, изменения частных физиологических функций, поведения). В наших предыдущих работах мы обнаружили высокую информативность генерируемого различными животными ультразвука в разных функциональных состояниях [2, 4, 5, 6], на данном этапе нам представляется интересным обнаружить спектральные характеристики ультразвука, излучаемого животными, при действии фармакологических препаратов, изменяющих функции основных нейромедиаторных систем мозга. Изменения в ультразвуке нам хотелось бы сопоставить с изменениями в поведении животных. В настоящей работе мы не коснемся действия нейропептидов и пиримидинов, это предмет наших дальнейших исследований.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в НЦБМТ РАМН. Тестировались трехмесячные

самцы крыс линии WAG/GY в количестве 11-ти особей (для оценки поведения – 8 животных).

Регулирующие стандарты. Исследования выполняются согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003). Эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [4]. Протокол эксперимента был разработан при участии и одобрении биоэтической комиссии НЦБМТ РАМН.

Дизайн и организация исследования направлены на определение УЗВ-параметров у животных и выявление их взаимосвязи с нейромедиаторными системами мозга. Количество объектов, принимающих участие в исследовании, достаточно для полной регистрации изучаемого эффекта.

Крыс содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 5 особей.

Животные соответствовали категории SPF. В качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки. В качестве корма использовали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась вволю в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C и относительная влажность 60-70%. Освещение в помещениях – естественно-искусственное. Вновь прибывшие животные находились на карантине 7 дней в клетках.

Системное накопление в мозге нейромедиаторов достигалось с помощью введения следующих препаратов [8]:

1. **Ацетилхолин** накапливался за счет применения галантамина (препарат «Нивалин», в дозе 1 мг/кг, перорально). Это селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, который стимулирует никотиновые рецепторы и повышает чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину. Облегчает проведение возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстанавливает нервно-мышечную проводимость. Повышая активность холинергической системы, галантамин улучшает когнитивные функции у животных и человека.

2. **Гамма-аминомасляная кислота** (препарат «Аминалон», в дозе 60 мг/кг, перорально) – ноотропное средство, широко распространено в ЦНС человека и млекопитающих и примерно в 50% выявляется во всех нервных окончаниях мозга. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, биогенным веществом, принимающим участие в

нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

3. **Серотонин** накапливался за счет применения сертралина (препарат «Стимултон», в дозе 17 мг/кг, перорально) – антидепрессанта, селективного ингибитора обратного захвата преимущественно серотонина, не взаимодействующего с м-, холино-, серотониновыми, допаминовыми, гистаминовыми, адрено-, ГАМК- и бензодиазепиновыми рецепторами.

4. **Дофамин** накапливался за счет применения накома (препарат «Наком», в дозе 180 мг/кг, перорально) – противопаркинсонического средства, устраняющего или уменьшающего напряженность мышц, скованность движений, затем уменьшающего дрожание рук, головы, признаки паркинсонизма и модулирующего поведение и двигательную активность животных.

5. **Норадреналин** накапливался за счет применения атомоксетина (препарат «Стратерра», в дозе 1 мг/кг, перорально) – высокоселективного мощного ингибитора пресинаптических переносчиков норадреналина с минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам. Атомоксетин не относится к психостимуляторам, нормализует дефицит внимания и гиперактивность животных и человека.

Регистрация УЗВ. Ультразвуковые волны фиксировались с помощью специальных микрофонов системы Sonotrack (Metris B.V., Нидерланды). Микрофоны устанавливались дистантно, на расстоянии 20-25 см от головы животных. Частота дискретизации составляла 200 кГц, сигнал записывался в цифровом формате. Регистрацию ультразвуковых колебаний (в течение 15 мин.) у каждого животного сначала осуществляли в

состоянии покоя (фоновые данные), затем – через 1, 2, 4, 6 и 24 часа после введения препарата. После удаления физических артефактов (монотонных шумов) осуществляли спектральный анализ ультразвука с использованием процедуры быстрого преобразования Фурье в частотной полосе от 15 до 100 кГц с помощью пакета программ MATLAB методом Уэлча. Эпоха анализа составляла 10 мс, размерность быстрого преобразования Фурье – 2000 интервалов. В ходе анализа спектральную плотность мощности ультразвука (СПМ), излучаемого каждым животным, нормировали к СПМ фона окружающей среды, в результате получали вектор-строку изменений ультразвука, в котором находили максимум, приравнивая его к 100%, остальные значения изменяли пропорционально максимуму. После этого находили медианы по каждой частоте, учитывая все эпохи анализа в эксперименте для каждого животного и по группам. Ввиду того, что в разные периоды регистрации не все животные излучали ультразвуковые колебания (число N варьировалось), для оценки статистической значимости изменений по сравнению с фоновыми данными был применен анализ ANOVA для несвязанных групп. Поскольку для тестирования препаратов использовались разные животные, за исходный уровень излучаемого ими ультразвука всегда принималось всё множество фоновых данных. Учитывали только достоверные изменения СПМ ($p < 0,01$).

Регистрация поведенческих компонентов происходила одновременно с Sonotrack, в те же временные промежутки. Для этого использовалась система Laboras (Metris B.V., Нидерланды), которая позволяла вычислять длительность таких форм поведения как локо-

моции (горизонтальная активность), неподвижность, стойки (вертикальная активность), умывание. Кроме того, оценивалось время так называемых нераспознанных системой Labogas движений. За каждый временной промежуток (фон, через 1, 2, 4, 6, 24 часа) по каждому животному определяли процент каждой формы поведения. Полученные данные группировали в зависимости от тестируемого препарата, временного промежутка и формы поведения. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ MATLAB путем вычисления медиан по всем животным, после чего строили гистограммы распределения форм поведения для каждого временного промежутка. Оценку достоверности проводили с помощью указанных на гистограммах верхних и нижних границ доверительных интервалов, в качестве которых использовали значения 25-й и 75-й перцентилей соответственно.

Результаты и их обсуждение

Анализ ультразвука животных в состоянии спокойного бодрствования (фон) обнаружил 2 пика на частотах около 37 и около 42 кГц (N=38). Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее [2]. Это позволяет нам говорить о частотной полосе 35-45 кГц как показателе комфорта у крыс.

В первые 2 часа после введения галлантина отмечается постепенное повышение фактора спектральной плотности мощности (фСПМ) в полосе 15-30 кГц (рис. 1).

Статистически значимо этот эффект проявляется ко второму часу после введения. Кроме того, измерение через 2 часа показало достоверное увеличение фСПМ в полосе 80-100 кГц. Преоблада-

ние в спектре ультразвук частот 15-30 кГц и 80-100 кГц характерно и через сутки после введения препарата. Тогда как на четвертый и шестой час статистически значимых изменений по сравнению с фоном уже не наблюдалось.

Анализ простых форм поведения (рис. 2) показал, что в течение шести часов после введения препарата происходит постепенное и, как правило, достоверное от одного временного промежутка к другому снижение всех форм активности.

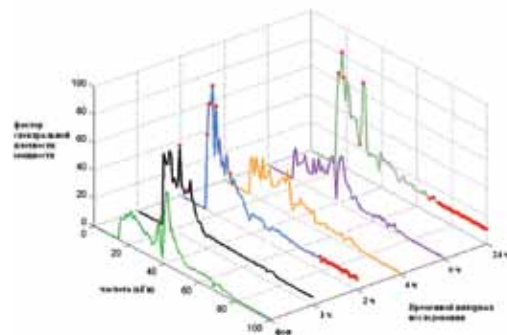


Рис. 1. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении ацетилхолина. По оси абсцисс – частота (кГц), по оси ординат – фСПМ (от 0 до 100%). Светло-зелёная кривая – фоновые данные, чёрная кривая – через 1 час после введения препарата, синяя кривая – через 2 часа после введения, оранжевая – через 4 часа, сиреневая – через 6 часов, тёмно-зелёная кривая – спустя сутки после введения препарата. Красными кружками обозначены частоты, в которых обнаружались достоверные изменения по сравнению с фоном (тест ANOVA, $p < 0,01$)

Нарастание неподвижности достигает своего максимума к шестому часу (достоверно отличается от значения в фоне). Через сутки распределение форм поведения статистически значимо не отличается от фоновых показателей.

В силу того, что ацетилхолин – распространённый медиатор нервной системы, можно предположить, что процессом

возбуждения будут охвачены кора головного мозга, нейроны спинного мозга (клетки Реншоу), парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В результате чего в сонограмме мы можем наблюдать полифазные явления, тогда как изменения в поведении почти линейны.

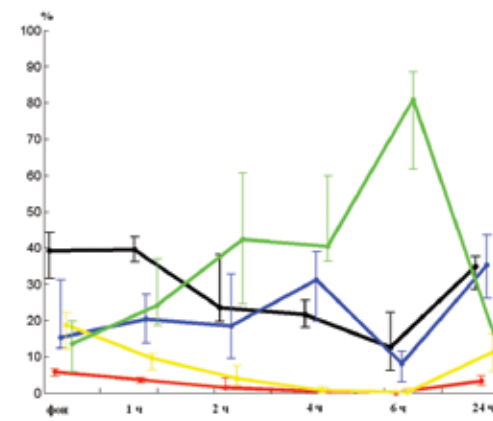


Рис. 2. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении ацетилхолина. По оси абсцисс – временные интервалы исследования, внутри каждого – простые формы поведения: зелёный цвет – неподвижность, жёлтый – вертикальная активность, синий – умывание, красный – горизонтальная активность, чёрный – нераспознанные движения. По оси ординат – процент представленности каждой формы поведения за временной промежуток (900 сек.). Усы указывают на верхнюю и нижнюю границы доверительных интервалов (25-й и 75-й перцентили).

Действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) выявлялось уже через час после введения препарата (рис. 3).

Оно выражалось в достоверном повышении фСПМ на частоте около 18 кГц, а также в полосе 78-100 кГц. Через 2 часа происходило снижение фСПМ в полосе 36-45 кГц по сравнению с фоном и повышение фСПМ в полосе 23-27 кГц с максимумом пика на 25 кГц (однако, пик не достоверен). Дальнейшие измерения (через 4, 6 и 24 часа) показали наличие

в ультразвуке частот 26-28 кГц. Изменения фСПМ других частот статистически незначимо отличаются от фона.

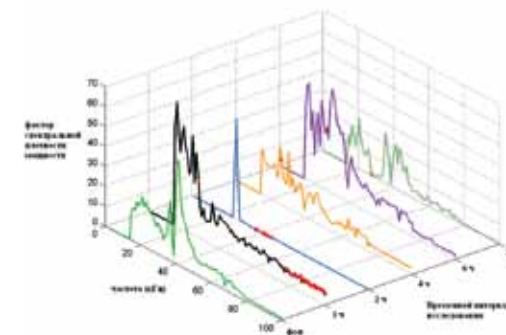


Рис. 3. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при действии гамма-аминомасляной кислоты. Все обозначения – как на рис. 1.

Эффект первых двух часов действия ГАМК на поведение выражался в достоверном увеличении неподвижности и снижении вертикальной и горизонтальной активности по сравнению с фоном (рис. 4).

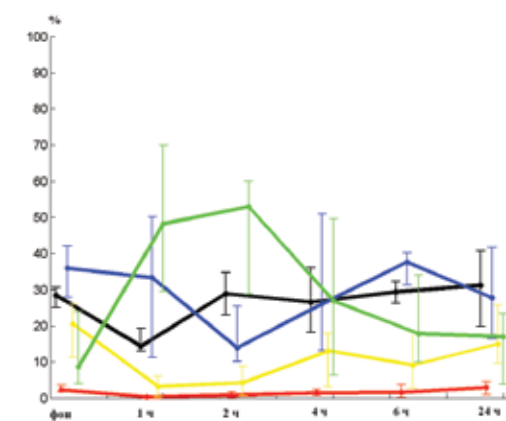


Рис. 4. Распределение простых форм поведения во времени при действии гамма-аминомасляной кислоты. Все обозначения – как на рис. 2.

Дальнейшие наблюдения достоверных по отношению к исходным данным изменений не обнаружили.

Полученные результаты еще раз подтверждают свойства ГАМК, действие которой проявляется уже через час после введения, и через 24 часа препарат не обнаруживается в крови [8]. Вероятно, более чем через 2 часа тормозный процесс в коре больших полушарий, клетках Пуркинье мозжечка, в стволе и в спинном мозге элиминируется путем нейтрализации избытка ГАМК.

После введения сертралина – так же, как и при действии галантамина – наблюдались полифазные явления в ультразвуковой вокализации. Через 1 и 2 часа в ультразвуке преобладали частоты от 23 до 26 кГц (рис. 5).

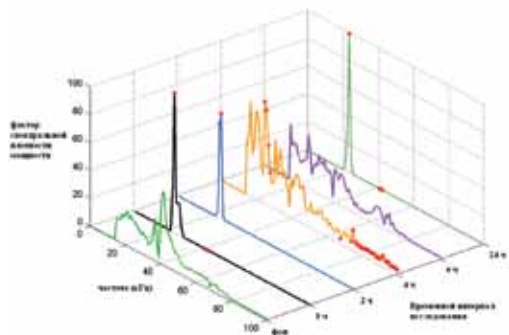


Рис. 5. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении серотонина. Все обозначения – как на рис. 1.

Вместе с тем, наблюдалось подавление фСПМ в частотах, характерных для состояния покоя (35-45 кГц). Через 4 часа к вышеуказанным изменениям добавляется достоверное повышение фСПМ в полосе 75-100 кГц. Однако, имеются колебания и других частот, хотя значения их фСПМ от фоновых значений достоверно не отличаются. Спектрограмма, обнаруженная на шестой час после введения, приблизительно соответствует таковой в исходном состоянии. Через сутки после введения препарата отме-

чались изменения, характерные для первых часов действия сертралина.

В первый час после введения препарата происходило достоверное по сравнению с фоном увеличение времени неподвижности животных (рис. 6).

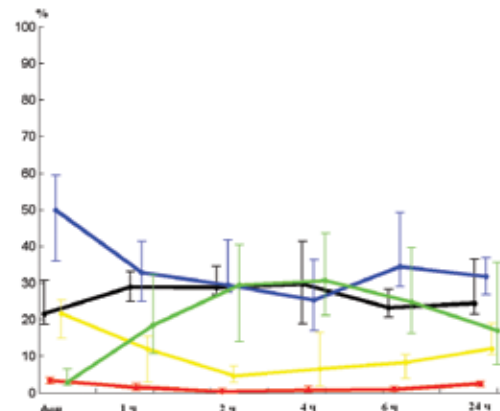


Рис. 6. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении серотонина. Все обозначения – как на рис. 2.

Преимущественная иммобилизация сохраняется на протяжении всех временных промежутков, в т.ч. и на следующие сутки. Одновременно, имелась тенденция к снижению времени уывания и стоек у животных, что также фиксировалось на протяжении всего наблюдения. Достоверно снижалось время горизонтальной активности от одного временного промежутка к другому.

Поскольку данный препарат главным образом нарушает обратный захват серотонина, результаты изменения ультразвука имеют полифазный характер, что может быть связано с изменениями вегетативных функций и цикла сна/бодрствования, более того, в качестве побочного эффекта рассматривается сонливость [8]. Возможно, именно этими факторами объясняется неподвижность животных в течение всего эксперимента.

После введения накома в первые 4 часа происходило повышение фСПМ в широких полосах 15-33 кГц и 75-100 кГц (рис. 7).

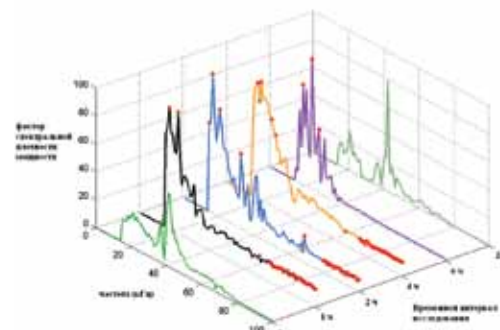


Рис. 7. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении дофамина. Все обозначения – как на рис. 1.

При этом уменьшались ультразвуковые колебания в диапазоне «покоя» (35-45 кГц). Через 6 часов можно было обнаружить преобладание лишь низкочастотных УЗВ-колебаний (15-30 кГц). Через сутки после введения препарата фСПМ почти не отличается от фоновых значений.

Изменения поведения происходило аналогично действию сертралина (рис. 6 и 8): достоверное снижение вертикальной и горизонтальной активности и нарастание иммобилизации в первые часы после введения.

Так же, как и параметры ультразвука, показатели поведения возвращаются к фоновому уровню через 24 часа.

По-видимому, рост неподвижности животных в течение шести часов после введения препарата детерминирован накоплением дофамина в ЦНС и влиянием его на нигростриатную систему, а следовательно, на двигательную активность.

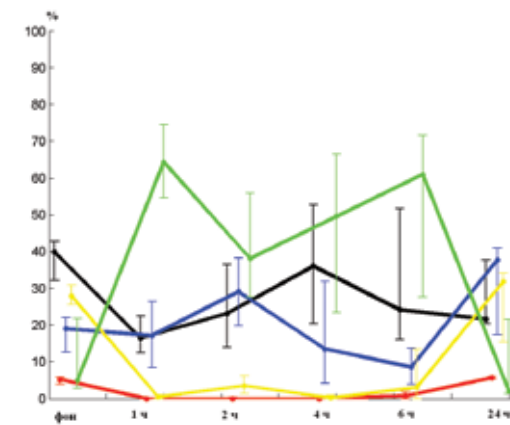


Рис. 8. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении дофамина. Все обозначения – как на рис. 2.

Действие атомоксетина на ультразвуковую вокализацию исследуемых животных, вероятно, сводилось к двум этапам (рис. 9).

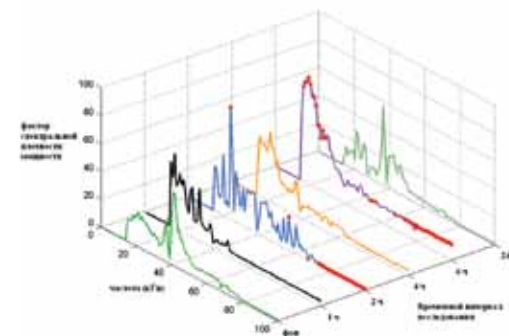


Рис. 9. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении норадреналина. Все обозначения – как на рис. 1.

В первые 2 часа отмечалось нарастание фСПМ колебаний отдельных частот в полосе 15-37 кГц, и ко второму часу данные изменения становились выраженными, что проявлялось, в частности, в формировании пика на частоте 24-25 кГц. Кроме этого, происходило повышение фСПМ колебаний частотой 57,

68 кГц и целой частотной полосы 74-100 кГц. Второй этап характеризовался общим подъемом фСПМ полосы 15-37 кГц, что наиболее ярко представлено при анализе изменений через 6 часов. Также наблюдалось повышение фСПМ высокочастотных колебаний аналогично изменениям фСПМ на втором часе после введения препарата. Через 24 часа статистически значимых отличий по сравнению с фоном уже обнаружено не было.

Изменение в поведении при действии атомоксетина сводилось к достоверному повышению времени неподвижности животных и уменьшению горизонтальной и вертикальной активности через час (рис. 10).

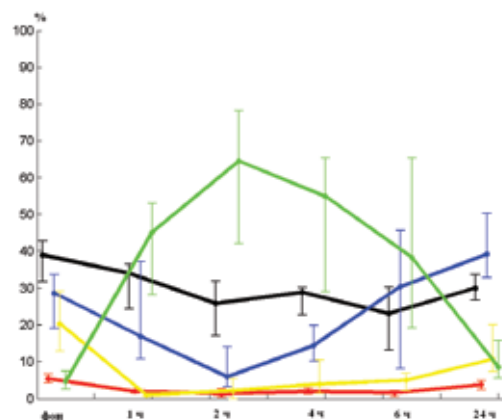


Рис. 10. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении норадреналина. Все обозначения — как на рис. 2.

Далее, на протяжении длительного времени (через 2, 4 и 6 часов) распределение простых форм поведения достоверно не изменялось, а через сутки — вернулось к фоновому уровню. Снижение активности можно объяснить свойством препарата ингибировать пресинаптические переносчики норадреналина.

Выводы

1. Изменение нейромедиаторного пейзажа, обусловленное накоплением ацетилхолина, норадреналина, серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты, влияет на характер проявления ультразвуковой вокализации (УЗВ) за счет преобразования частотных характеристик и их спектральной плотности мощности (фСПМ), а также коррелирует с изменением длительности различных поведенческих реакций животных.

2. Информативные параметры УЗВ имеют характерные признаки при накоплении того или иного медиатора:

— накопление ацетилхолина выражалось в повышении фСПМ низкочастотных (15-30 кГц) и высокочастотных (80-100 кГц) УЗВ-колебаний в первые часы после введения, а также в снижении всех форм двигательной активности;

— накопление ГАМК выражалось аналогично ацетилхолину, кроме того, через 2 часа после введения отмечалось снижение фСПМ в «диапазоне покоя» (36-45 кГц), животные в течение эксперимента были преимущественно неподвижны;

— накопление серотонина выражалось в преобладании низких частот в УЗВ в первые 2 часа после введения, снижении фСПМ в «диапазоне покоя», повышении высокочастотных УЗВ-колебаний через 4 часа и возвращении вокализации к исходным показателям через 6 часов, а среди поведенческих форм регистрировалась, в основном, неподвижность, уменьшение горизонтальной и вертикальной активности, длительности умывания;

— накопление дофамина выражалось в повышении низкочастотных УЗВ-колебаний на протяжении всего экс-

перимента, повышении высокочастотных УЗВ-колебаний в первые 4 часа и снижении фСПМ в «диапазоне покоя», а в поведении отмечалось уменьшение вертикальной активности, повышение иммобилизации в первые часы и возвращение графика к исходным показателям через сутки;

— накопление норадреналина выражалось в виде повышения фСПМ в области 57, 68 кГц, а также в низкочастотных и высокочастотных УЗВ-диапазонах, крысы были преимущественно неподвижны, горизонтальная и вертикальная активность снижались в течение всего эксперимента.

3. При накоплении каждого из исследуемых нейромедиаторов изменения УЗВ были многофазными на протяжении 24 часов. Эффекты накопления ацетилхолина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты сохранялись в УЗВ и поведении и на следующие сутки, они в значительной степени соответствовали эффектам первых двух часов после введения препаратов.

4. Сравнительное исследование УЗВ после изменения нейромедиаторного пейзажа указывает на преимущественную роль серотонина в формировании характерных и достоверных информативных проявлений УЗВ в области около 23-26 кГц, что хорошо коррелирует с нормализацией и стабилизацией адекватных поведенческих реакций (горизонтальной и вертикальной активности).

5. Проведенные опыты позволяют считать, что в ряду исследованных нейромедиаторов именно серотонину принадлежит решающая роль в формировании характерных УЗВ-откликов, отображающих непосредственную взаимосвязь с поведением животных.

Список литературы

1. Буреш Ян, Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Наука. 1991. 250 с.
2. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Чайванов Д.Б. Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека // Биомедицина. 2011. № 1. С. 4-23.
3. Подковкин В.Г., Иванов Д.Г. Влияние краткосрочной изоляции на поведение крыс в тесте «Открытое поле» // Успехи современного естествознания. 2009. № 6. С. 12-16.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.
5. Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния обездвиживания, электрокожного раздражения, физической нагрузки и фармакодинамики лекарств // Биомедицина. 2010. № 5. С. 17-21.
6. Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. Сравнительная характеристика и возможность использования наркотизирующих препаратов Золетил 100 и диэтиловый эфир при проведении операции по вживлению ЭЭГ-электродов на крысах // Биомедицина. 2011. № 1. С. 84-89.
7. Wöhr M., Borta A., Schwarting R.K.W. Overt behavior and ultrasonic vocalization in fear conditioning paradigm: A dose-response study in the rat // Neurobiol Learn Mem. 2005. 84: 228-240.
8. www.vidal.ru, режим доступа: свободный.

Role of neuromediator systems of a brain in generation of ultrasonic vocalization and its correlation with behavior of animals

N.N. Karkischenko, Yu.V. Fokin, V.N. Karkischenko,
D.S. Sakharov, O.V. Alimkina

Influence on ultrasonic vocalization (USV) and its correlation with behaviour of rats of change of the neuromediator landscape caused by accumulation of acetylcholine, noradrenaline, serotonin, dopamine and gamma aminobutyric acid is investigated. It is shown that neuromediators influence on the character of implication USV at the expense of transformation of frequency characteristics and the factor of spectral density of power (fSDP) USV that also correlates with change of duration of various behavioural forms of animals. Among behavioural forms were registered, basically, an immobilization, reduction of locomotion and rearing, duration of grooming, and also various, characteristic for separate neuromediators, movements. At accumulation of this or that mediator informative parameters USV have characteristic signs for it. Acetylcholine accumulation was expressed in rising of fSDP fluctuations of frequencies 15-30 and 80-100 kHz during the first hours after introduction. Accumulation GABA was expressed similarly to acetylcholine, besides, in 2 hours after introduction depression of fSDP in «a rest range» (36-45 kHz) became perceptible. Serotonin accumulation was expressed in prevalence of low frequencies in USV at the first 2 hours after introduction, depression of fSDP in «a rest range», rising of high-pitched USV-fluctuations in 4 hours and vocalization homing to initial an indicator in 6 hours. Dopamine accumulation was expressed in rising of low-frequency USV-fluctuations on continuation of all experiment, rising of high-pitched USV-fluctuations at the first 4 hours and depression of fSDP in «a rest range». Noradrenaline accumulation was expressed in the form of rising fSDP in the field of 57, 68 kHz, and also in ranges 20-30 and 80-100 kHz. At accumulation of each investigated neuromediators changes of USV throughout 24 hours were characterized by a multiphase. Effects of accumulation of acetylcholine, serotonin and GABA remained in USV and behaviour and next days, and substantially corresponded to effects of first two hours after introduction of preparations. Comparative research USV after change of a neuromediator landscape specifies in a primary role of a serotonin in formation of characteristic and authentic informative implications USV on frequencies about 23-26 kHz that well correlates with normalization and stabilization of adequate behavioural forms (locomotion and rearing). It allows considering, what exactly belongs to a serotonin a main role in formation of the characteristic USV-responses displaying accurate interrelation with other behavioural indicators.

Key words: ultrasonic vocalization (USV) in rats; role of acetylcholine, serotonin, gamma aminobutyric acid, dopamine and noradrenaline in effects of USV; informative parameters of pharmacodynamics neurotropic means; spectral power density of USV; correlation of USV and behavior.



Перспективы применения биологического управления для повышения эффективности электрической стимуляции мозга

Н.Н. Каркищенко¹, Д.Б. Чайванов², Ю.А. Чудина²

¹ – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

² – РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: Каркищенко Николай Николаевич – академик РАН, член-корреспондент РАН, niknik2808@yandex.ru

В данной работе обсуждаются перспективы разработки и возможности использования инструментальных способов создания гипнотического состояния и состояния транса. В качестве инструмента гипноза рассматриваются такие методики электростимуляции мозга, как электросон и микрополяризация, в которых характеристики электрического воздействия подбираются по неэлектрическим физиологическим маркерам: характеристикам дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ультразвуковой вокализации. Вводится новый термин «электрогипноз».

Ключевые слова: биоуправляемый электросон, микрополяризация, директивный и недирективный гипноз, неэлектрические физиологические маркеры, показатели динамики дыхания и сердечно-сосудистой системы, ультразвуковая вокализация, электрогипноз.

Изменить состояние сознания человека возможно с помощью различных методик, среди которых условно выделяют вербальные и невербальные. Невербальные методики предполагают использование различных агентов, вызывающих изменения на уровне нервной системы и организма в целом. К невербальным методикам относятся такие способы как введение в организм химических веществ различной природы, изменение параметров воздействия на органы чувств (увеличение, ослабление) или полное прекращение воздействия, произвольная или непроизвольная активация мышечной системы [5, 17]. Вербальные методики изменения состояния сознания исполь-

зуют в качестве способа воздействия живую человеческую речь, например, в процессе гипнотизации [24]. В последнем случае основное воздействие оказывается на когнитивные процессы, которые как правило, переводятся из сферы подсознания (или бессознательного) в фокус сознания. Методики гипнотизации реализуются в рамках двух основных направлений гипнотерапии: директивного (классический гипноз) и недирективного (эриксоновский гипноз) направлений [17, 24]. Оба направления имеют своей целью изменение состояния сознания пациента путем введения его в транс, для изменения его бессознательных установок, скрытых переживаний, мыслей и автоматизиро-

ванных стратегий поведения, являющихся причиной дезадаптации.

Директивный гипноз требует участия гипнотерапевта, обладающего определенными способностями, знаниями, умениями, навыками. Даже опытные и одаренные гипнотизеры сталкиваются с нежелательными эффектами личностного взаимодействия с пациентом. Это требует построения особых отношений, которые способствовали бы появлению и увеличению терапевтического эффекта. Устранение или компенсация «психологических» побочных эффектов полностью зависит от гипнотерапевта, который должен обладать определенными свойствами личности и/или пройти довольно длительное обучение и профессиональную стажировку.

Решением описанных выше проблем является поиск и разработка инструментальных аналогов гипнотерапии, которые бы минимизировали влияние побочных факторов и позволили бы с помощью специфических процедур изменять состояние сознания пациента. Поиск инструментального аналога директивного гипноза и анализ особенностей последнего натолкнул нас на мысль о весьма схожих чертах классической гипнотерапии с процедурой и эффектами электросна [21]. Рассмотрим подробно метод электросна, его характеристики и особенности.

Электросон является эффективным способом создания у пациента состояния, близкого к состоянию физиологического сна, путем трансцеребрального воздействия электрическим током [4]. Импульсный ток частотой 1-10 Гц, длительностью 0,2-2 мс и силой до 8-10 мА вызывает монотонное, ритмическое раздражение коры головного мозга и подкорковых образований, в резуль-

тате которого в ткани мозга появляется разлитое торможение, являющееся причиной дремоты и сна. Перечисленные параметры электросна являются безопасными для человека, т.к. не превышают значений электрических характеристик мозговой ткани [4], а, по сравнению с фармакологическими методами воздействия, не вызывают множество побочных действий.

Было показано, что изменение характеристик электрического воздействия позволяет создать разную глубину сонного состояния и вызвать различные физиологические эффекты [13, 17, 18, 20]. Так, исследователями были выделены четыре фазы электросна, которые различаются, с одной стороны, распространением и глубиной торможения в головном мозге [4], отражающейся в динамике ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [14, 18], а с другой стороны – степенью устойчивости условных и безусловных рефлексов, чувствительности анализаторов [4] (табл. 1).

Исследователи пришли к выводу, что наиболее эффективным является длительное пребывание пациента в дремотном состоянии или состоянии гипнотического сна, а не в состоянии глубокого сна [4], что согласуется с данными о терапевтических эффектах гипнотерапии [5, 17]. Кратковременные сеансы электросна способствуют улучшению ночного сна, появлению чувства бодрости и улучшению настроения, т.е. электросон нормализует работу гипнотической системы мозга, которая обеспечивает поддержание и смену функциональных состояний [4, 21].

Метод электросна широко применяется в медицинской практике для лечения различных соматических и психосоматических дисфункций. Это связано с воздействием данных электрических

Таблица 1

Электрические и поведенческие характеристики фаз электросна

№	Фазы электросна	Характеристики процесса торможения в коре и подкорке	ЭЭГ показатели активности в коре и подкорковых структурах	Характеристики условных (УР) и безусловных рефлексов (БР)
1.	Состояние дремоты	В коре головного мозга тормозной процесс отсутствует	Во всех отделах коры и подкорки преобладает упорядоченный тета-ритм с частотой 6-7 Гц	УР и БР – устойчивы
2.	Состояние неглубокого (гипнотического) сна	В коре головного мозга развивается частичный процесс торможения	В коре возникает медленная низкоамплитудная активность с частотой 4-5 Гц, а в подкорковых образованиях сохраняется ритм с частотой 6-7 Гц	УР неустойчив, появляется только после достаточно длительного действия условного стимула, БР – устойчив
3.	Состояние глубокого сна	Активация гипногенных подкорковых структур приводит к угнетению корковых отделов	Корково-подкорковые взаимодействия изменяются, в коре преобладает медленный дельта-ритм с частотой 1-3 Гц	Анализаторы выключены, УР отсутствуют, БР сохраняются
4.	Состояние сверхглубокого сна (наблюдается очень редко)	Распространение торможения коры на подкорково-стволовые структуры	В коре и в подкорковых структурах преобладают медленные ритмы	УР и БР отсутствуют

токов на центры вегетативной и эндокринной регуляции внутренних органов, например, на сосудодвигательный и дыхательный центры [1, 4, 14, 18]. В результате снижается повышенный тонус сосудов, активируются транспортные процессы, повышается кислородная емкость крови, происходит замедление внешнего дыхания, его углубление, активация функций желудочно-кишечного тракта, выделительной и половой систем, восстанавливаются нарушенный углеводный, липидный, минеральный и водный обмен в организме, увеличивается выработка гормонов железами внутренней секреции.

Воздействие импульсным электрическим током в процессе электросонотерапии на структуры нервной системы вызывает целый ряд общих лечебных эффектов: транквилизирующий, седативный, спазмолитический, трофический, секреторный (табл. 2). В связи с

этим, электросонотерапию применяют как дополнительный метод при лечении ишемической болезни сердца, гипертонии, бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваний желчевыводящих путей, сахарного диабета и ожоговых повреждениях, нейродермитов, экземы, энуреза [7, 8, 13].

Среди органических поражений головного мозга, для лечения которых используют электросон, выделяют дистонию и атеросклероз церебральных сосудов, мигрень, неврастение, последствия черепно-мозговой травмы, энцефалиты, вибрационную болезнь. Также электросон применяют при лечении различных неврозов (например, логоневроза), снохождения, ночных страхов, более различной природы, в том числе фантомных и т.д. [7].

Существуют ограничения на применение электросна при таких заболева-

Таблица 2

Эффекты электросна

Результаты воздействия электросонтерапии	Методика расположения электродов	Параметры импульсного воздействия			Длительность процедуры
		Частота, Гц	Длительность, мс	Сила тока, мА	
Восстановление равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга	Глазнично-сосцевидная или лобно-затылочная	5-20	0,2-0,3	1-1,5	20 мин. ежедневно
Улучшение вегетативных функций организма: перестраивается центральная и вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы	Глазнично-сосцевидная или лобно-затылочная	5-20	0,2-0,3	1-1,5	20 мин. ежедневно
Стимуляция опиоидной системы головного мозга (седативное, обезболивающее действие)	Лобно-затылочная	70-80	0,4-0,5	1-2	20-30 мин. ежедневно
Седативный, транквилизирующий и гипотензивный эффект действия на центральную нервную систему	Лобно-затылочная	90-120	0,2	1-2	20 мин. ежедневно или через день

ниях как эпилепсия, непереносимость электрического тока, воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефарит), свежие кровоизлияния в среды глазного яблока, высокая степень близорукости, экзема и дерматит на коже лица, металлические инородные тела в глазном яблоке и в тканях головного мозга, истерический невроз, имплантированный электрокардиостимулятор [18].

В электросонтерапии применяют две методики расположения электродов – глазнично-сосцевидную и лобно-затылочную. В первом случае две пары электродов накладывают на закрытые веки глазных яблок пациента и на сосцевидные отростки височной кости. Недостатком данного способа постановки электродов являются неприятные ощущения при давлении на глазные яблоки пациента. Вторая методика в этом смысле более выгодна, она предполагает расположение пар электродов соответственно на лбу и на задней поверхности шеи под волосатым покровом головы.

Однако второй способ постановки электродов является менее эффективным, чем первый [10, 13, 18].

Вышеприведенное описание метода электросна показывает, что изменение параметров данного электрического воздействия позволяет создать желаемые, в том числе психотропные эффекты: моделировать активность мозга в целом, его корковых и подкорковых структур и их взаимодействия. Следовательно, электросон может использоваться как инструмент изменения состояния сознания пациента, в том числе регуляции глубины гипнотического состояния [21].

Как видно из табл. 3, электросон и директивный гипноз имеют много общего, но есть и некоторые различия. По сравнению с процедурой директивного гипноза, электросон исключает появление «психологических» побочных эффектов. Однако электросон, как инструментальный аналог директивного гипноза, обладает рядом недостатков, связанных с общей концепцией класси-

ческой гипнотерапии. Принципиальное различие директивного и недирективного подхода гипнотерапии состоит в соотношении позиций гипнотизера и пациента. Классический подход основан на абсолютном авторитете гипнотизера, на его безусловной способности вводить любого пациента в состояние транса, при этом пациент должен доверять гипнотизеру и подчиняться его воле. Таким образом, отношения между гипнотизером и пациентом в классическом варианте гипноза являются авторитарными, где гипнотизер занимает активную, доминирующую роль, а пациент – зависимую, второстепенную. Для недирективного варианта гипнотизации характерно сотрудничество между гипнотерапевтом и пациентом [17]. В данном случае гипнотерапевт помогает пациенту перейти в состояние транса и активировать свои психические ресурсы и бессознательные процессы для повышения адаптивных способностей психики, используя новые когнитивные стратегии. В этом смысле, инструментальный аналог недирективного гипноза должен учитывать все преимущества данного психотерапевтического подхода и, в то же время, вызывать гипнотические состояния разной глубины, подобно электросну. Главное преимущество инструментального аналога недирективного гипноза перед электросном заключается в его возможности эффективно изменять состояния сознания у всех без исключения пациентов и испытуемых.

Известно, что исследователи выделили 4 типа нервных реакций пациентов на действие электросна [8, 14]. Первый тип реакций связан с углублением процесса торможения во время электросна, а после окончания процедуры происходит нормализация соотношений основных нервных процессов. Второй тип реак-

ции характеризуется изменением соотношения процессов возбуждения и торможения, которое сохраняется в течение всего воздействия (по окончании процедуры соотношение этих процессов нормализуется). В случае третьего типа соотношения процессов возбуждения и торможения не меняются на протяжении воздействия и последующего наблюдения. Четвертая реакция характеризуется повышением возбудимости коры головного мозга. При лечении сном выраженный лечебный эффект наблюдается у пациентов с 1-м и 2-м типом нервных реакций. У пациентов с 3-м типом нервных реакций в период лечения не происходит динамики процесса торможения, но заметны некоторые улучшения общего состояния. Практически полное отсутствие терапевтического эффекта отмечается у пациентов с 4-м типом нервных реакций. Следовательно, пациенты с 3-м и 4-м типом нервных реакций значительно меньше подвержены воздействию электросна. По-видимому, этот факт связан с индивидуальными особенностями нервной системы, преобладанием различных типов взаимодействия процессов возбуждения и торможения, что требует дифференциального подхода, предусматривающего выбор подходящих параметров воздействия. Выбор этих параметров может осуществляться путем проведения пробной процедуры перед основным сеансом электросна для изучения динамики нервных процессов или создания биоуправляемой процедуры подбора параметров электрического воздействия с обратной связью.

Разработка инструментального аналога недирективного гипноза требует сочетания электросон-воздействия с биологической обратной связью от органов и тканей, в которых происходят изменения, вызванные данным воздей-

Таблица 3

Сравнение директивной и недирективной гипнотерапии и их инструментальных аналогов

Тип воздействия Характеристики	Директивная гипнотерапия	Электросон	Недирективная гипнотерапия	Биоуправляемый электросон
Назначение воздействия	Управление психикой путем навязывания состояний	Инструмент управления психикой путем моделирования состояний	Изменение психического состояния путем активации бессознательных резервов	Инструмент изменения психического состояния, корректируемого по физиологическим показателям
Отношения между гипнотизером и пациентом	Авторитарные: результат процесса более всего зависит от гипнотизера, пациент должен верить «дару» гипнотизера	Роль гипнотизера выполняет специальное устройство, навязывающее пациенту психическое состояние	Сотрудничество: результат процесса зависит от взаимоотношений и совместной работы гипнотерапевта и пациента	Роль гипнотизера выполняет сам пациент, изменяя свое психическое состояние с помощью специального технического устройства
Результат гипнотерапии	Транс – уникальное состояние, которое создается только гипнотизером и возникает у гипнабельных пациентов. Гипнотическим способностям нельзя научиться – они даны от природы	Состояние транса можно создавать инструментальными методиками с учетом нервных процессов пациента, но без непосредственного участия гипнотизера	Транс является естественным состоянием человека и каждый может войти в состояние транса, каждый может ввести в транс другого. Негипнабельных людей не бывает	Состояние транса создается инструментально и автоматически подстраивается под индивидуальные особенности пациента
Изменения психических состояний	Подавление психической активности пациента, навязывание новых состояний и побуждение выполнения действий. Пациент должен подстраиваться под гипнотизера	Инструментальные методики модуляции активности мозга изменяют психические состояния пациента согласно с определенной программой	Гипнотерапевт подстраивается под пациента, перенимает его образ действий, а затем намеренно изменяет его у себя, что приводит к автоматическим изменениям поведения пациента	Инструментальные методики биоуправляемой модуляции активности мозга изменяют психические состояния пациента в соответствие с его индивидуальными особенностями и потребностями
Сфера бессознательного	Бессознательная часть психики является чистым листом, куда можно внедрить что угодно. В процессе гипноза происходит перехват управления человеком	Бессознательные состояния можно моделировать инструментально. Путем встраивания новых установок, мотивов и программ, возможно исцеление	Бессознательная часть психики является частью личности, которая сопротивляется любой интервенции. Бессознательное содержит все события психической жизни	Бессознательные состояния можно воссоздать инструментально. Терапевтический эффект создается перераспределением психических ресурсов
Терапевтический эффект	Транс сам по себе исцеляет, так как он создает особое состояние, для лечения необходим глубокий транс	Существуют универсальные механизмы, которые связаны с переходом в состояние транса, это позволяет создать общие методики для большинства пациентов	Глубина транса зависит от пациента, психические изменения не связаны с глубиной транса	Создание состояния транса и регуляция его глубины осуществляется на основе общего алгоритма, но с учетом индивидуальных различий

Стратегии гипнотерапии	Создание определенной атмосферы и авторитетного образа гипнотизера. Использование директивных команд	Подбор инструментальных методов моделирования состояния пациента путем навязывания состояния	Анализ информации о субъективном опыте пациента. Использование косвенного воздействия, обратной связи от пациента, метафорических историй, рефрейминга	Применение биоуправляемых по физиологическим показателям пациента инструментальных методик изменения его состояний
Применение воздействия	В лечебных (нервно-психические заболевания) и демонстрационных целях	В клинике, криминалистике, для саморегулирующей гимнастики, тренинга профессионально-важных качеств	В психотерапевтической практике, для самосовершенствования, саморазвития, улучшения саморегуляции	В клинике, в психотерапии, для улучшения саморегуляции, тренинг способностей и профессионально-важных качеств и т.д.
Ограничения	Время воздействия ограничено несколькими минутами. Необходим гипнотизер	Фиксированный промежуток времени в пределах 30-40 мин.	Время воздействия ограничено физиологическими особенностями пациента и задачами гипнотерапии. Необходим гипнотерапевт	Время воздействия ограничено физиологическими особенностями пациента и задачами процедуры

ствием. Именно наличие таких обратных связей позволит управлять динамикой функционального состояния мозга в реальном времени [9], в частности, глубиной гипнотического состояния. Однако в данном случае следует обратить внимание на выбор физиологических показателей, которые должны отвечать двум наиболее существенным условиям. Во-первых, эти показатели или физиологические маркеры должны отражать динамику изменяемого процесса, в данном случае – гипнотического состояния или состояния сна. Во-вторых, электростимулятор, с помощью которого осуществляется электросонотерапия, может создавать электрические помехи. В связи с этим, физиологические маркеры не должны быть подвержены влиянию электрических помех, т.к. в противном случае они не будут отражать реальной динамики функционального состояния. Второе условие не допускает использования показателей электрической активности частей тела и мозга. Следовательно, возникает вопрос, какие

неэлектрические физиологические показатели можно использовать для контроля глубины и динамики гипнотического состояния.

Многие исследователи и терапевты [1, 4, 10, 11, 13, 18, 19] отмечают действие электросна на вегетативную регуляцию внутренних органов, в том числе на динамику дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности. Дыхательная и сердечно-сосудистая системы человека в норме работают согласованно, и частота дыхания зависит от изменений состояния сердца и сосудов. При этом реакция сердца и сосудов более динамична и наступает раньше изменений дыхания [2]. Замечено, что во время сна дыхание становится более глубоким, сердечно-сосудистая деятельность угнетается, в частности – уменьшается частота сердечного ритма, сокращается ударный и минутный объем крови, снижается артериальное давление [18, 19]. Кроме того, отмечается динамика вегетативных и гормональных показателей на разных стадиях естественного сна.

Таблица 4

Динамика вегетативных показателей на разных стадиях естественного сна

Вегетативные показатели	Стадии естественного сна			
	Медленный сон		Парадоксальный сон	
	1	2	3	4
АД, ЧСС	Снижаются	Снижаются	Значительно снижаются	Повышаются, нестабильны
ЧД	Снижается, нестабилен	Снижается, нестабилен	Значительно снижается	Повышается, нестабилен
КГР	Снижается	Снижается	Резко возрастает	Снижается, стабилизируется
МК и ТМ	Снижаются	Снижаются	Значительно снижаются	Повышаются, стабилизируются
СТГ	Не изменяется	Увеличивается незначительно	Увеличивается значительно	Снижается значительно
АКТГ	Не изменяется	Не изменяется	Не изменяется	Существенно увеличивается

Примечание: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КГР – кожно-гальваническая реакция, МК – мозговой кровоток, ТМ – температура мозга, СТГ – гормон роста, АКТГ – адренокортикотропный гормон, ЧД – частота дыхания.

Условно выделяют 4 стадии естественного сна: первые две стадии – это медленный сон, а 3-я и 4-я стадии – парадоксальный сон. Замечено, что во время разных стадий естественного сна наблюдаются закономерные изменения вегетативных показателей [3]. Так, артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания во время стадий медленного сна постепенно снижаются, в начале парадоксальной стадии они уменьшаются очень значительно, а на 4-й стадии – резко увеличиваются и становятся нестабильными. Также наблюдается определенная динамика показателей мозгового кровотока, температуры мозга и уровня гормонов (табл. 4). Таким образом, данные вегетативных показателей являются весьма чувствительными к изменению функционального состояния.

Кроме того, современные исследования показали, что динамика функциональных состояний человека и животных значимо изменяет характеристики ультразвуковой вокализации

(УЗВ). УЗВ – это способность живого существа генерировать ультразвуковые волны, которые фиксируются с помощью специальных микрофонов (ультразвуковых динамиков). Авторы отмечают, что спектральная плотность мощности УЗВ человека при физической нагрузке постепенно снижается вместе с увеличением ее частоты [12]. Следовательно, изменение параметров УЗВ можно использовать как показатель динамики функционального состояния, в том числе состояния покоя и сна.

Разрабатываемый нами инструментальный аналог неидирективного гипноза представляет собой методику биоуправляемого электросна и предполагает объединение процедуры электросонотерапии с регистрацией неэлектрических показателей функционального состояния испытуемого. Среди неэлектрических показателей можно выделить частоту сердцебиения, частоту пульса, температуру, динамику вдоха и выдоха (дыхательный цикл, частота дыхания), общий и средний объем легких, ударное арте-

риальное давление, ударный минутный объем дыхания и параметры УЗВ. Предлагается использовать перечисленные показатели в качестве физиологических маркеров контроля за состоянием пациента и на их основе изменять характеристики электросон-воздействия путем частотной и амплитудной модуляции. В данном случае под модуляцией будем понимать индивидуальную настройку и коррекцию электросон-воздействия в зависимости от характеристик состояния испытуемого, т.е. частоту и амплитуду электрического воздействия следует рассматривать как некоторые функции от физиологических маркеров. Таким образом, частотная модуляция будет вычисляться по формуле (1), а амплитудная модуляция – по формуле (2).

$$\Omega = F1 \quad (1),$$

где Ω – частота следования импульсов электросон-воздействия, $F1$ – это некоторая функция от частоты физиологических маркеров.

$$A = F2 \quad (2),$$

где A – амплитуда импульсов электросон-воздействия, $F2$ – это некоторая функция от величины физиологических маркеров.

На основе экспериментальных исследований в рамках учения о высшей нервной деятельности, И.П.Павлов рассматривал гипноз как искусственно вызванное торможение мозговых структур с одновременным образованием избирательных очагов возбуждения [15]. Существующие сегодня теории дополняют и уточняют эти представления более подробными знаниями об особенностях изменения психофизиологических функций во время гипнотического состояния. Во время погружения пациента или ис-

пытываемого в транс сначала осуществляется создание общего сонного торможения путем подавления активирующей системы мозга, которое дополняется избирательным торможением корковых и подкорковых структур мозга для создания состояния сенсорной депривации, а затем происходит избирательная активация слуховых зон коры путем направленного вербального внушения [5]. В состоянии транса, на фоне сниженного влияния активирующей системы мозга, вследствие частичного торможения корковых структур, происходит перемещение фокуса внимания с внешних раздражителей на внутренние когнитивные процессы. Речь гипнотизера, произносимая в это время, синхронизируется с внутренними процессами и воспринимается пациентом как их дополнение, отчасти – как собственные мысли. Происходит интеграция внешних, например, вербальных стимулов в сновидение, содержание которого меняется в результате привнесения этими стимулами нового смысла. Такое явление обозначается как состояние раппорта [5, 17]. Психика пациента меньше сопротивляется такому вербальному воздействию, т.к. воспринимает его содержание как собственные мысли.

Состояние сенсорной депривации создается путем избирательного торможения сенсорных и моторных зон коры. Усвоение вербальных внушений требует формирования очагов возбуждения преимущественно во вторичной и третичной слуховой коре и одновременного торможения фронтальной коры, выполняющей функцию контроля и цензуры [6].

Очевидно, что импульсные воздействия в процессе электросна в полной мере обеспечивают сонное торможение мозговых структур путем влияния на

активирующую систему мозга. Однако такого рода электрические воздействия не способны избирательно создать очаги торможения и возбуждения корковых структур: торможение сенсорных и моторных областей – для сенсорной депривации, возбуждение слуховых зон коры и торможение лобных – для восприятия и принятия новых когнитивных программ и способов действия, привносимых через вербальные внушения гипнотизера.

В результате анализа мы пришли к выводу, что создание таких динамических очагов торможения и возбуждения осуществимо с помощью транскраниальной микрополяризации (ТКМП). Это подтверждается тем фактом, что включение постоянной составляющей электрического тока в процесс электросна значительно повышает эффективность данной процедуры, т.к. приближает состояние пациента к состоянию гипноза и естественного сна [11, 13]. Постоянная составляющая электросна является аналогом микрополяризационного воздействия, вызывающего избирательное торможение затылочных зон коры, которое является причиной зрительной депривации.

Методика ТКМП заключается в наложении на поверхность скальпа электродов малой площади (100-600 мм²) для создания направленного поляризационного воздействия на мозг, преимущественно на его корковые образования. С помощью ТКМП возможно создание локальных очагов возбуждения и торможения: под катодом образуется очаг возбуждения, под анодом – очаг торможения [16, 23]. Так, для создания кинестетической депривации (расслабления мускулатуры) катод, тормозящий участок коры, необходимо расположить на скальпе в проекционной зоне первичной моторной и сенсомоторной области коры. Для создания состояния раппорта

анод следует расположить во фронтальной области, а катод – в левом височном участке коры (зона Вернике).

Кроме того, разработанная нами методика расчета потенциалов, возникающих в мозговой ткани, в зависимости от силы входящих токов и размера электрода [20], позволяет регулировать степень необходимого и достаточного микрополяризационного воздействия. Параметры этого воздействия можно регулировать на основе обратной связи от тех же физиологических маркеров, которые выбраны для биоуправления параметрами электрического воздействия во время процедуры электросна.

Таким образом, сочетание электросна-воздействия с описанной процедурой ТКМП позволит ввести пациента в состояние транса и затем раппорта, а в качестве вербального воздействия может использоваться записанная и модулируемая с помощью вокатора речь гипнотизера [22]. На наш взгляд, для описания сочетания процедур биоуправляемого электросна с процедурами биоуправляемой микрополяризации целесообразно ввести новый термин – «электрогипноз». Под термином «электрогипноз» мы будем понимать создание управляемого (регулируемого) гипнотического состояния транса с помощью комбинации воздействий импульсным и постоянным электрическим током.

Изменения электрических воздействий в процессе электросна и ТКМП должны подбираться индивидуально для каждого пациента, но согласно универсальному алгоритму, реализуемому на основе программно-аппаратного комплекса, схема которого представлена на рисунке.

Предполагается, что от датчиков вегетативных показателей и ультразвукового динамика зафиксированные изме-

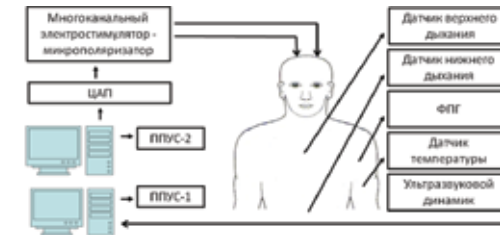


Рис.1. Схема программно-аппаратного обеспечения методики биоуправляемого электросна. ЦАП – цифро-аналоговый преобразователь, ФПГ – фотоплетизмограмма, ППУС-1 – плата приема управляемого сигнала, ППУС-2 – плата передачи управляемого сигнала.

нения параметров будут переданы в память компьютера, плате приема управляемого сигнала (ППУС-1), где они будут сравниваться со средними индивидуальными показателями состояния гипноза или сна. Зафиксированная разница между эмпирическими и средними показателями будет задавать передаваемый управляющий сигнал, поступающий через плату передачи управляемого сигнала (ППУС-2) и цифро-аналоговый преобразователь на электростимулятор, изменяя частоту и амплитуду воздействующего на пациента импульсного (электросна) и постоянного (ТКМП) электрического сигнала. Это позволит конечный электрический сигнал сделать оптимальным для стимуляции данного испытуемого, создания и удержания именно у него искомой глубины гипнотического состояния, состояния депривации и раппорта.

Предложенные в настоящей работе методики, безусловно, требуют дальнейшего теоретического анализа и клинической апробации.

Список литературы

1. **Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н.** Общая физиотерапия. М. СПб. 1998.

2. **Варламов В.А.** Детектор лжи. М.: ПЕР СЭ-Пресс. 2004. 352 с.
3. **Власов Н.А., Вейн А.М., Александровский Ю.А.** Регуляция сна. М.: Наука. 1983.
4. **Гиляровский В.А., Ливенцев Н.М., Сегаль Ю.Е., Кириллова З.А.** Электросон. М. 1958.
5. **Грибак Л.П.** Моделирование состояний человека в гипнозе. М. 2009. 272 с.
6. **Голдберг Э.** Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация / Пер. с англ. Д. Бугакова. М.: Смысл. 2003. 335 с.
7. **Гурленя А.М., Багель Г.Е., Смычек В.Б.** Физиотерапия в неврологии М.: 2008. 296 с.
8. **Данилова И.Н., Орехова Э.М.** Применение синусоидальных модулированных токов в методике электросна // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 1989. № 6. С. 9-13.
9. **Данилова Н.Н.** Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. М.: МГУ. 1992.
10. **Календаров Г.С., Лебединская Е.И.** Аппарат для электронаркоза и методики его применения в терапии сном. Физиологический журнал СССР. 1962. 38. № 6. С. 751-755.
11. **Календаров Г.С., Лебединская Е.И.** Физиологический механизм и стадии развития электронаркоза. Физиологический журнал СССР. 1953. 39. № 2. С. 146-152.
12. **Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Капаназде Г.Д., Чайванов Д.Б.** Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека. // Биомедицина. 2011. № 1. С. 4-23.
13. **Колупаев Г.П.** Из опыта применения электросна // Военно-медицинский журнал. 1962. № 4. 82 с.

14. Некоторые вопросы проблемы электросна и электроанестезии / *Под ред. В.М. Банищкова, Е.И. Куликовой-Лебединской* // Материалы VI симпозиума по проблемам электросна и электроанестезии на 4-м Всероссийском съезде невропатологов и психиатров. М. 1981.

15. *Павлов И.П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Изд. 5-е, исп. М.: Книжный дом «ЛИБРИКОМ». 2010. 296 с.

16. *Пинчук Д.Ю.* Транскраниальные микрополяризации головного мозга. Санкт-Петербург. 2007.

17. *Тукаев Р.Д.* Гипноз. Механизмы и методы клинической гипнотерапии. М. 2006. 448 с.

18. *Ушаков А.А.* Практическая физиотерапия М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2009.

19. Частная физиотерапия: Учебное пособие / *под ред. Пономаренко Г.Н.*, М.: ОАО Изд-во «Медицина». 2005. 744 с.

20. *Чайванов Д.Б., Каркищенко Н.Н.* Математическая модель биофизи-

ческих процессов при транскраниальной микрополяризации // Биомедицина 2011. №3. (в печати).

21. *Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А.* Применение биоуправляемого электросна для поддержания оптимального возбуждения головного мозга человека при обучении эффективным когнитивным стратегиям // Высшая школа: опыт, проблемы, перспективы. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Ч.1 М.:РУДН, 19-20 апреля 2011. С. 371-374.

22. *Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А.* Способы автоматизации психофизиологического тренинга изменения состояния сознания // Высшая школа: опыт, проблемы, перспективы. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Ч.2 М.:РУДН, 19-20 апреля 2011. С.100-103.

23. *Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н.* Микрополяризация мозга. Санкт-Петербург. 2006.

24. *Эрикссон М.* Стратегии психотерапии. М. 2000. 512 с.

Prospects of biological application for increase of brain electric stimulation efficiency

N.N. Karkischenko, D.B. Chayvanov, U.A. Chudina

New perspectives of creation and usage of toolmaking hypnotism and trance have been discussing in this article. As a tool for hypnotism have been considering two electrical brain stimulation methods – electrosleep and cortex polarization. The characteristics electric stimulation corresponds with nonelectric physiological marks: rates of respiratory and cardiovascular systems, ultrasound vocalization. A new term «electrohypnotism» have been introduced.

Key words: biocontrol electrosleep, cortex polarization, classical and Erickson's hipnotism, nonelectric physiological marcs, rates of respiratory and cardiovascular systems, ultrasound vocalization, electrohypnotism.

Оптимизация технологии получения пчелиного яда для применения его в фармацевтической промышленности

Н.И. Кривцов, М.К. Чугреев, А.А. Мосолов

ГНУ Поволжский НИИ производства и переработки мясомолочной продукции РАСХН, Волгоград

Контактная информация: Чугреев Михаил Константинович paradocs2004@mail.ru

Описаны свойства пчелиного яда, модернизированное оборудование для его сбора. Технология сбора пчелиного яда. Влияние отбора яда на медовую продуктивность карпатских пчел.

Ключевые слова: пчела, яд, болезнь, модернизация.

В современной медицине пчелиный яд применяется при изготовлении лекарств для лечения ряда заболеваний. По принципу воздействия на пчел известные способы получения яда можно разделить на два: механический и электрический. Электрический способ – наиболее эффективный. Предложенное нами оборудование для сбора пчелиного яда состоит из ядоприемника и электростимулятора, питающегося от источника электрического тока. Мы сконструировали ядоприемную кассету в виде магазинной надставки, в которую вставляются вертикально (как рамки с сотами) ядоприемные стекла. Обмотка из молибдено-никелевого сплава смонтирована не на стеклах, а на отдельных каркасах, устанавливаемых между стеклами. Все стекла собираются в кассету, скрепляются четырьмя крепежными винтами. Расстояние между соседними стеклами составляет 36 мм и позволяет пчелам беспрепятственно заходить в ядоприемную кассету. Расстояние между обмоткой и стеклом составляет 1,5 мм, расстояние между соседними витками обмотки выбрано опытным путем и составляет 3,5 мм. Высота ядоприемных

стекел составляет 110 мм. Периметр корпуса кассеты соответствует периметру корпуса улья.

При получении раздражения электрическим током пчелы оставляют каплю яда на стекле и при этом отгрызают на это же стекло каплю нектара, который примешивается к яду, засоряя его. Когда в пчелином гнезде ночью оголяют рамки с сотами, пчелы мгновенно возбуждаются и перемещаются в сторону раздражителя, т.е. вверх, в кассету, заполняя ее. Затем они, перемещаясь по проволоочной обмотке, получают импульс электротока и рефлекторно «жалют» стекло, оставляя на нем каплю яда. Этот процесс может продолжаться от 20-ти мин. до 1-го часа. В конце наступает момент, когда концентрация яда в пространстве кассеты становится настолько высокой, что пчелы уходят из кассеты вниз, в свое гнездо. Это сигнал, что сеанс можно считать завершенным. В среднем, сеанс длится 30-40 мин. Кассеты снимают, уносят в затемненное помещение и оставляют примерно на час, пока яд подсохнет. С ядом работают при красном свете. Далее кассеты разбирают, вынимают стекла с закристаллизовавшимся слоем яда. Со-

бранный яд подсушивают и просеивают через специальный шейкер с двумя резервуарами, чтобы отделить капли нектара и другие механические примеси, высыпают в стеклянную темную емкость и оставляют в проветриваемом темном сухом месте на сутки, чтобы яд окончательно просох.

Учитывая биологические особенности пчел, свойства пчелиного яда и внешние природные условия, не вызывает сомнений целесообразность проведения сбора яда в ночное время. Мы сформировали по две группы (опытную и контрольную) из карпатских и местных семей по 15 шт. и провели испытания, начиная сеанс отбора яда в 1 час и в 3 часа. Выход чистого яда у местных пчел составил 956,7 мг (21,6% примесей), у карпатских – 905,3 мг (18,6% примесей), в среднем с одной семьи при начале сеанса в 01:00 час ночи. При начале сеанса в 03:00 часа ночи выход чистого яда у местных пчел составил 1067,8 мг (11,5% примесей), у карпатских – 965,2 мг (8,8% примесей). Выход яда у местных пчел был немного выше – на 51,4 мг в 01:00 час ночи и на 102,6 мг в 03:00 часа ночи, чем у карпатских пчел. Таким образом, целесообразнее начинать сеанс сбора яда у пчел обеих групп в 03:00 часа ночи.

Далее нам предстояло выяснить оптимальную продолжительность сеанса сбора яда. Мы провели сеансы продолжительностью 30, 40, и 60 мин. Каждую опытную группу разбили на 3 подгруппы по 5 пчелосемей. Выяснилось, что максимальное количество яда было получено за 60 мин., минимальное – за 30 мин. по обоим породам. От карпатских пчел за первый отбор было получено яда 594,2 мг за 30 мин. (примесей – 5,3%); 925,5 мг – за 40 мин. (примесей – 7,7%); 1004,2 мг – за 60 мин. (примесей – 12,4%). От местных

пчел за первый отбор было получено яда 528,2 мг за 30 мин. (примесей – 6,6%); 944,8 мг – за 40 мин. (примесей – 8,5%); 993,9 мг – за 60 мин. (примесей – 10,9%). От карпатских пчел за второй отбор было получено яда 552,4 мг за 30 мин. (примесей – 5,4%); 960,7 мг – за 40 мин. (примесей – 8,7%); 1006,8 мг – за 60 мин. (примесей – 12,8%). От местных пчел за второй отбор было получено яда 622,2 мг за 30 мин. (примесей – 7,0%); 1000,4 мг – за 40 мин. (примесей – 9,1%); 1090,4 мг – за 60 мин. (примесей – 13,2%). От карпатских пчел за третий отбор было получено яда 562,4 мг за 30 мин. (примесей – 6,4%); 931,1 мг – за 40 мин. (примесей – 9,0%); 991,6 мг – за 60 мин. (примесей – 11,7%). От местных пчел за третий отбор было получено яда 591,2 мг за 30 мин. (примесей – 5,8%); 929,6 мг – за 40 мин. (примесей – 8,8%); 998,4 мг – за 60 мин. (примесей – 12,5%).

Таким образом, при продолжительности сеанса сбора яда, равной 30 мин. он получается чище, но его количество значительно меньше, чем за сеанс продолжительностью 40 мин. При продолжительности сеанса 60 мин. – выход яда увеличивается незначительно, зато содержание механических примесей в нем существенно возрастает. В среднем, за 40 мин. собрано от карпатских пчел 939,1 мг яда (берем это количество за 100%), за 30 мин. собрано его на 39,3% меньше, за 60 мин. – всего лишь на 6,6% больше, при значительном количестве примесей. В среднем за 40 мин. собрано от местных пчел 958,3 мг яда (100%), за 30 мин. – значительно меньше (на 39,4%), за 60 мин. – больше всего, лишь на 7,2% при гораздо более высокой его засоренности. Таким образом, оптимальной является продолжительность сеанса 40 мин. За это время пчелы обеих групп отдают основное количество

яда. Уменьшение продолжительности сеанса влечет за собой неоправданный значительный недобор яда. Увеличение длительности сеанса более 40 мин нецелесообразно, т.к. приводит к неоправданным затратам времени, излишнему беспокойству пчел и значительному увеличению доли механических примесей при незначительной прибавке выхода яда.

По результатам этих опытов можно сделать вывод, что карпатские пчелы обладают весьма высокой ядовой продуктивностью. При помощи модернизи-

рованного оборудования они в состоянии дать за один сеанс при оптимальном режиме 1000 мг чистого сухого яда, отделенного от механических примесей.

Использование модернизированного оборудования для сбора пчелиного яда обеспечивает удобство в работе, позволяет увеличить выход яда, повысить производительность труда пчеловода и свести к минимуму фактор беспокойства пчел. Причем использование карпатских пчел для этой цели вполне обосновано, так как они обладают весьма высоким к тому потенциалом.

Optimization of technology of bee sting reception of bee sting for its application in pharmaceutical industry

N. I. Krivtsov, M.K. Chugreev, A.A. Mosolov

The properties of bee sting, upgraded equipment for its collection were described. Technology of bee sting. Influence the selection of the sting in honey bees Carpathian productivity.

Key words: bees, sting, disease, update.



Использование хондротрансплантата от мини-свиней для межвидовой репаративной регенерации костной ткани

А.М. Зайдман¹, В.Н. Тихонов²

¹ – Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии, Новосибирск

² – Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск 630090

Контактная информация: проф. Алла Михайловна Зайдман niito@niito.ru

На собаках с поврежденными поясничными позвонками изучали возможность трансплантации свиного ксенотрансплантата подходящего размера. Положительные результаты доказаны морфологическими исследованиями.

Ключевые слова: хондротрансплантат, мини-свиньи, трансплантация.

Большие успехи в области кардио-васкулярной хирургии достигнуты при использовании ксенобиопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов, изготавливаемых после специальной подготовки от мини-свиней [1]. Известны некоторые подобные достижения в офтальматологии и других областях хирургии.

В последнее время привлекают большое внимание попытки использования трехмерных хондротрансплантатов от мини-свиней для репаративной регенерации костной ткани при пластическом замещении дефектов. Сотрудники Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (НИИТО, руководитель работы проф. А.М. Зайдман) впервые доказали успешную возможность репаративной регенерации костной и хрящевой ткани в эксперименте при межвидовой трансплантации хондротрансплантата от мини-свиней.

В практике современной медицины для коррекции переломов тел позвонков у пожилых людей используют костный цемент. Преимущество этого метода заключается в ранней мобилизации пострадавшего, но применение цемента приводит к осложнениям как общего, так и местного характера: термическим и химическим ожогам костной ткани, асептическому некрозу в области имплантации и другим нежелательным последствиям. Успешной альтернативой костному цементу оказался трехмерный хондротрансплантат (Патент РФ на изобретение № 2 392 973), который по своим морфологическим, биохимическим и генетическим характеристикам отвечает всем требованиям, предъявляемым к необходимому пластическому ксеноматериалу [1]. Сотрудники Новосибирского НИИТО разработали метод создания трехмерного хондротрансплантата на основе культивированных хондробластов из хрящевой

ткани эмбрионов, а также 2-недельных и месячных поросят мини-свиней селекции ИЦиГ СО РАН [2, 3].

Первые исследования по использованию трансплантационного материала от мини-свиней были проведены в 2009-2010 гг. на группе собак, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Под общим обезболивающим наркозом у собак-реципиентов в 4-х телах поясничных позвонков создали дефектный участок размером 2 см². В образовавшийся дефектный позвонок трансплантировали такого же размера свиной ксенохондротрансплантат. Контролем служили артефактные дефекты в телах позвонков аналогичных по возрасту и размерам собак-реципиентов, не заполненные хондротрансплантатом. Подопытных животных выводили из эксперимента через 14, 30 и 90 дней (по схеме лечения на людях). Оказалось, что через 2-е недели после трансплантации хондротрансплантата в зоне дефекта тела позвонка сформировалась примитивная костная ткань балочного строения с большим количеством остеобластов без определенной ориентации. На периферии костных балок располагались полосы остеоида и цепочки остеобластов. Межбалочные промежутки заполнялись рыхлой соединительной тканью с большим количеством сосудов. Вместе с тем, в зонах трансплантации сохранялись остатки хрящевой ткани с активным энхондральным остеогенезом на фоне выраженного ангио-генеза.

В последующие 4-е недели зона трансплантации оказалась заполненной костной тканью в состоянии активной перестройки. Наблюдались остеокластическая и гладкая костная резорбция,

на основе которой формировалась зрелая костная ткань с костным мозгом в межбалочных промежутках. Через 3 мес. после трансплантации зона, где был дефект тел позвонков, заполнялась молодой костной тканью балочного строения со следами активной перестройки. Между балками располагался миелоидный костный мозг. Спустя 6 мес. в зонах оперированных дефектных позвонков уже полностью сформировалась органоспецифическая костная ткань. Определить границы репаративной регенерации в области пластического замещения на этой стадии уже не представлялось возможным.

Таким образом, результаты замещения дефектных участков костной ткани трехмерным хондротрансплантатом приводят к началу восстановления костной структуры тела позвонка. Затем регенерант активно перестраивается и формируется настоящая костная ткань. Преимущество применяемого пластического материала заключается в том, что хондроциты в трехмерном матриксе сохраняют нормальный метаболизм. Ксенотрансплантация хондротрансплантата, в качестве которого использовали хрящ донора и костную ткань мини-свиней, при нормальном кровоснабжении позволяла быстро и полно восстановить структуру поврежденного тела позвонка в эксперименте на собаках-реципиентах.

Изучение возможности модификации генома свиней и их клонирование для ксенотрансплантации органов человеку ведутся в Австралии, Южной Корее, ФРГ, а с 2005 г. и в Китае, где это удалось сделать в одном из аграрных университетов КНР. Уже тогда там получили клонированных поросят, а в 2009 г. китайские медики провели серию ксенотрансплантаций разных внутренних

органов от мини-свиней к шимпанзе. Намечено сделать попытку пересадить свиную печень, поджелудочную железу, почки и другие органы нескольким шимпанзе. В настоящее время работа по геномодификации и клонированию минисибсов с использованием стволовых клеток для создания гистосовместимого генома, обеспечивающего толерантность при ксенотрансплантации органов человеку, находится на начальных этапах. Основным методом является клонирование трансгенных мини-свиней с нокаутированными генами, что блокирует формирование полисахаридов, участвующих в образовании α -1,3-галактозилтрансферазы (GGTA1) у доноров.

Using of minipigs hondrotransplant for interspecific reparative regenerations bone

A.M. Zajdman, V.N. Tikhonov

Possibility of minipig hondrotransplant transplantation of suitable size to dogs with damage lumbus. Positive results were proved by morphology analysis.

Key words: hondrotransplant, minipig, transplantation.

Список литературы

1. **Зайдман А.М., Сахаров А.В., Колокольцова Т.Д.** Культура хондробластов как потенциальный источник для тканевой инженерии при повреждении и заболеваниях позвоночника. // Хирургия позвоночника. 2004. № 4. С. 115-121.
2. **Сахаров А.В.** Общие закономерности развития позвоночника человека и свиньи в онтогенезе. / А.В. Сахаров, А.А. Макеев, Е.И. Рябчикова // Вестник КрасГАУ. 2009. № 3. С. 126-129.
3. **Тихонов В.Н.** Лабораторные мини-свиньи, генетика и медико-биологическое использование. // Новосибирск. изд-во СО АН. 2010. 305 с.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Создание нового поколения супермелких лабораторных свиней для работы в области медицины, ветеринарии и биотехнологии

В.Н. Тихонов, В.Е. Бобович, В.И. Запорожец

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск.

Контактная информация: д.б.н. Вилен Николаевич Тихонов icg-adm@bionet.nsc.ru

На основе отечественных мини-свиней, выведенных в Институте цитологии и генетики СО РАН (минисибс) создана популяция особо мелких мини-свиней, не имеющая аналогов в мире.

Ключевые слова: мини-свиньи, минисибс, микросибс.

Во многих странах мира все шире используют для медико-биотехнологических исследовательских работ специально выведенных мелко-рослых мини-свиней. Ежегодно публикуются сотни ценных научных статей, результаты которых были получены на таких лабораторных животных.

Более 10 породных популяций специально выведенных лабораторных свиней разводят и используют в США, Германии, Японии и Китае. Свиньи из этих популяций значительно различаются по размерам. Так, лучшие мини-свиньи хэнфордской и юкатанской пород, разводимые в Чарльз-Риверском центре лабораторных животных в США, в возрасте 2-х мес. имеют живую массу 7-11 кг, а в полгода – 25-42 кг, что в несколько раз меньше массы стандартных коммерческих свиней в таком же возрасте. Существуют разные стандарты мини-свиней, которые отличаются размерами. У обычных мини-свиней США живой массой около 50-70 кг размеры сердца, селезен-

ки, печени, надпочечников и простаты аналогичны размерам соответствующих органов взрослого человека. В последние годы в США начали разводить так называемых юкатанских «микробигов», имеющих в 2-месячном возрасте живую массу 6-8 кг, а в 6-месячном – 16-20 кг. Стоят они 300 и более долларов в США и от 1000 евро в Европе.

В России есть свои отечественные мини-свиньи оригинального происхождения и селекции – «минисибс». Минисибс (аббревиатура – миниатюрная сибирская свинья) – это результат многолетней гибридологической работы специалистов Института цитологии и генетики СО РАН, которая проводилась под иммуно- и цитогенетическим контролем. Их сложный комплаундный геном удалось создать, используя альтернативные геномы нескольких подвидов домашних и диких свиней европейских и азиатских форм. По многим важным параметрам, таким как концентрация аллелей, карликовость, неприхотливость к условиям со-

держания и кормления, они не уступают и значительно превосходят зарубежные популяции. Минисибсы в несколько раз дешевле зарубежных, но пока крайне недостаточно используются из-за отсутствия должного интереса со стороны отечественных медиков. Гены белой масти и плодовитости они получили от европейских шведских ландрасских свиней, гены карликовости – от вьетнамской породы вислобрюхих черных свиней и некоторых диких азиатских форм *Sus scrofa vittatus*, а адаптивность к неблагоприятным условиям содержания и крепость конституции – от европейских диких предковых форм. На основе генома минисибсов в Научном центре биомедицинских технологий РАМН, Московской области, пос. Светлые горы под руководством В.В. Осипова и Г.Д. Капанадзе выведена вторая отечественная популяция мини-свиней – светлогорская.

В связи с необходимостью и потребностью в дальнейшем уменьшении размеров минисибсов, на основе их генома мы создали новую популяцию особо мелких мини-свиней. В самое последнее время оказалось возможным начать разводить лабораторных супермелких свиней с достаточно высокой жизнеспособностью, которые по своим размерам в 1,5-2 раза меньше минисибсов. Такие маленькие мини-свинки наиболее удобны для учебно-методических работ, фармакологических и токсикологических исследований, для усовершенствования микрохирургических аппаратов и шовного материала. Их можно рассматривать как наиболее вероятный источник донорских органов для пациентов детского возраста и – что особенно важно – их можно содержать в условиях вивариев медицинских учебных и исследовательских институтов в обычных двухъярусных клетках. Этим

супер-мелким животным, которые были получены в результате многолетней селекционно-генетической работы, мы дали условное название – «микросибсы». При рождении живая масса их составляет около 550 г (с колебаниями от 400 до 680 г), в 2 мес. они весят всего 4-5 кг, а в шесть – 15-18 кг (рис. 1, 2, 3).



Рис. 1. Супермелкая свинка микросибс имела живую массу в 3 мес. – 6,5 кг, в 8 мес. – 20 кг.



Рис. 2. Супермелкие самец Хрюн (живая масса в возрасте 12 мес. – 27 кг) и микросвинка Мотя (на переднем плане).

Микросибсы отличаются скороспелостью и уже в годовалом возрасте приносят хорошее по жизнеспособности потомство (рис. 1).



Рис. 3. Супермелкие свинки микросибс в 8- и 11-месячном возрасте с живой массой 20 и 27 кг (вверху) и в 6-месячном возрасте с живой массой всего 7 кг (внизу).



Рис. 4. Супермелкая свинка микросибс с поросятами, опоросилась в возрасте 12 мес.

Создание подобной группы микросибсов не имеет аналогов в мировой практике разведения свиней (табл. 1).

Лабораторные свиньи служат наилучшим модельным объектом и заслуженно пользуются репутацией оптимально удачной модели для медико-биологических экспериментов, благодаря тому, что их органы размерами, анатомическими и функциональными особенностями в норме и патологии в наибольшей степени сходны с человеческими.

У мини-свиней и людей практически одинаковое расположение кровеносных сосудов кардиоваскулярной системы. Небольшое анатомическое отличие заключается только в том, что у свиньи имеется дополнительная малая левая непарная вена (*v. azygous minor*), которая входит в коронарный синус. У других лабораторных животных: крыс, кроликов и собак кардиоваскулярная топография сосудов и гемодинамические особенности отличаются от человеческого в значительно большей степени. Такое же сходство справедливо отмечается и в отношении поджелудочной железы, органов выделения (включая почки), нейроэндокринной и половой систем [1, 2, 3].

Таблица 1

Динамика живой массы у мини-свиней и микропигов США, минисибсов и супермелких микросибсов ИЦиГ СО РАН (для сравнения приведены данные по исходной породе минисибсов – ландрасу)

Породные популяции	Живая масса животных, (кг)			
	2 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.
Мини-хэнфорд, США	8-11	20-29	32-42	50-70
Мини-юкатанская, США	7-9	15-20	25-30	45-65
Микропиги, США	6-8	12-14	16-20	35-50
Минисибс, Россия	8-11	20-30	35-40	50-70
Микросибс, Россия	4-5	10-12	15-20	30-35
Ландрас, Россия	20	50	100	200

Для медико-биологических исследований особенно важно сходство органов пищеварительной системы мини-свиней и человека, которое обусловлено общим растительно-мясным типом питания, их «всеядностью». Желудок у мини-свиней типичный однокамерный, относительная длина кишечника очень велика, примерно в 15 раз больше длины туловища.

Благодаря одинаковому типу питания и особенностям липидного и углеводного метаболизма, человек и мини-свиньи имеют очень сходный метаболический синдром, болеют сходными болезнями, в т.ч. спонтанным инфарктом и диабетом 2-го типа, которые справедливо называли чумой 21-го века. Именно эти обстоятельства в значительной мере способствовали широкому использованию мини-свиней в качестве модели для изучения метаболического синдрома. Метаболический синдром складывается из нескольких важных симптомов: снижения чувствительности тканей организма к инсулину, абдоминального ожирения, повышенного артериального давления и нарушения липидного обмена. Метаболический синдром очень быстро приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа (инсулиннезависимого), атеросклерозу, ишемической болезни сердца. В индустриальных странах от метаболического синдрома страдает в настоящее время уже более 10-20% населения старше 30 лет.

Именно мини-свиньям выпала судьба стать испытуемыми новых средств для лечения метаболического синдрома. Проблемы ожирения и липидного обмена на мини-свиньях изучают давно (например, в СО АМН России докторскую диссертацию на эту тему в 1996 г. в Новосибирске защитил Тихонов Александр Виленович). Особенно успешно занимаются созданием и совершенствованием

ксенопротезов клапанов сердца в Кемеровском кардиологическом центре, под руководством академика Л.С. Барбараша. Кстати, первые отечественные ксенобиопротезы клапанов сердца в нашей стране были изготовлены при использовании сердец мини-свиней. Они могут быть весьма полезны и при разработке новых усовершенствованных ксенопротезных клапанов и автоматических приборов для микросшивания сосудов. При трансплантации сердечных клапанов, особенно когда они предназначены для имплантации ребенку, ситуация часто осложняется тем, что размер имплантата не меняется по мере роста пациента. Удачное решение этой проблемы нашли специалисты Ганноверской лаборатории биотехнологии и искусственных органов им. Лейбница. Из клапанов сердец геттингенской мини-свиньи, использованной в качестве донора, удаляли все мышечные клетки и оставляли только каркас из соединительной ткани. Затем каркас заселяли стволовыми клетками, выделенными из костного мозга или крови реципиента. Такой новый, выращенный за несколько недель, клапан не вызывает иммуногенетического отторжения, связанного с гистонесовместимостью и, главное, биопротез клапана растет вместе с пациентом. Работа по созданию «растущего клапана сердца» была отмечена премией Президента ФРГ.

Сейчас в США, Китае и других странах интенсивно ведутся работы на молекулярно-генетическом уровне по преодолению гистонесовместимости между организмом человека и органами мини-свиней, принимаемых в качестве наиболее вероятных возможных доноров. Из выявленных нескольких генов, отвечающих за гистонесовместимость, уже удается половину инактивировать нокаутированием при трансгенезе.

В нашей стране за 15 лет проведены тысячи успешных ксенотрансплантаций клапанов сердца людям, в том числе много операций сделано пациентам детского возраста. При этом в некоторых случаях не потребовалось проведения повторных трансплантаций. К сожалению, официальное использование детских имплантов для ксенотрансплантаций в нашей стране до сих пор не разрешено законом. Это, естественно, задерживает и экспериментальное изучение актуальной проблемы трансплантации ксенобиопротезов от мини-свиней.

Ежегодно во всем мире в трансплантациях органов остро нуждаются сотни тысяч пациентов, но эта потребность не может и никогда не сможет быть удовлетворена за счет только человеческих донорских органов. Даже в таких сравнительно небольших странах как Англия ежегодно производят более 10 тысяч трансплантаций. Хронический и практически бесконечный дефицит неизбежно усугубляется объективными причинами — очень высокой индивидуальной иммуногенетической специфичностью органов, необычайной трудностью их получения и, к сожалению, заоблачной стоимостью. При этом в качестве доноров для ксенотрансплантации из всех животных можно рассматривать лишь мини-свиней как по этическим и анатомо-генетическим, так и по чисто финансовым причинам. Этические запреты выдвигаются «зелеными», исходя, якобы, из гуманитарных соображений о более высокой умственной организации обезьян и собак, но они как раз и могут быть заменены мини-свиньями.

Потенциальный мировой рынок в отношении сердец, почек, поджелудочных желез и других органов мини-свиней для ксенотрансплантации человеку, даже при нынешнем уровне их ограни-

ченной гистосовместимости, по самым осторожным расчетам превосходит 5 млрд. долларов. Но еще большая сумма требуется для изучения и лечения гастроэнтерологических заболеваний (включая диабет) и нейро-эндокринных болезней, а также болезней Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, эпилепсии и многих других.

В 1998-2009 гг. на базе ИЦиГ СО РАН при участии кардиохирургов научно-исследовательского института патологии кровообращения (НИИПК) МЗ России им. Е.Н. Мешалкина было начато экспериментальное изучение возможности использования мини-сисов в качестве наиболее вероятных потенциальных доноров для ксенотрансплантации сердца человеку. Экспериментальные кросс-трансплантации сердца между мини-свиньями показали полную осуществимость таких пересадок уже в настоящее время по реальным технологическим и хирургическим возможностям, обеспечивающим необходимое поддержание соответствующей гемодинамики. К сожалению, эти работы были заморожены на неопределенное время в связи с законодательными ограничениями. Однако, остается актуальной необходимость дальнейшего изучения новых методов обеспечения гистосовместимости на основе трансгенеза мини-свиней с использованием генетических элементов из стволовых клеток эмбрионов человека. Кстати, такие опыты успешно продолжаются в Массачусетском университете США (под руководством известного ученого Дорис Тейлор), а также в нескольких университетах континентального Китая и на Тайване.

Изучение возможности модификации генома свиней и их клонирование для ксенотрансплантации органов человеку интенсивно ведут также в Австралии,

Южной Кореи, ФРГ. В 2005 г. клонирование необходимых для трансплантации поросят удалось успешно осуществить в одном из аграрных университетов КНР. А в 2009 г. китайские медики провели серию ксенотрансплантаций разных внутренних органов от мини-свиней к шимпанзе. Китайский ученый Янг Хоньцзы, руководивший международным проектом со стороны КНР, сообщил, что первые опыты по ксенотрансплантации будут продолжены в специальной научной лаборатории при Клиническом центре трансплантологии провинции Сы-чуань. Намечено сделать попытку пересадить свиную печень, поджелудочную железу, почки и другие органы, наиболее востребованные в клинической медицине при ксенотрансплантации, нескольким шимпанзе. В настоящее время работа по геномодификации и клонированию минисибсов с использованием стволовых клеток для создания гистосовместимого генома, обеспечивающего толерантность при ксе-

нотрансплантации органов человеку, находится на начальных этапах. Основным методом является клонирование трансгенных мини-свиней с нокаутированными генами, что блокирует формирование полисахаридов, участвующих в образовании α -1,3-галактозилтрансферразы (*GGTA1*) у доноров.

Список литературы

1. **Тихонов В.Н.** Лабораторные мини-свиньи, генетика и медико-биологическое использование. // Новосибирск. Изд-во СО АН. 2010. 305 с.
2. **Тихонов В.Н., Жучаев К.В.** Микроэволюционная теория и практика породообразования свиней. // Новосибирск. СП «Наука» РАН. 2008. 394 с.
3. **Тихонов В.Н., Ларионов П.М., Тихонов А.В.** Использование мини-свиней в качестве модели для разработки новых методов лечения ишемической болезни сердца. // Атеросклероз. 2010. № 10.

Creation of new generation of supersmall laboratory pigs for work in the field of medicine, veterinary science and biotechnology

V.N. Tikhonov, V.E. Bobovich, V.I. Zaporozhets

Population of microsibs was created on the base of native minisibs in Institute of Cytology and Genetics SD RAS. Microsibs have no analogs all over the world.

Keywords: minipig, minisibs, microsibs.

Межлинейные особенности физиологических реакций на разных уровнях организации у мышей при остром облучении

Е.Н. Архипова¹, И.Б. Алчинова¹, Н.Н. Хлебникова¹, И.Ю. Егорова², А.С. Бобе¹, Х.Х. Семенов², А.А. Антипов³, Ц.Ц. Содбоев³, М.Ю. Карганов¹

¹ – НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

² – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

³ – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им.К.И. Скрябина, Москва

Контактная информация: Алчинова Ирина Борисовна labpolys@gmail.com

Работа посвящена анализу реакций на разных физиологических уровнях у мышей линий 101/Hf и C3H/Sn при воздействии гамма-облучения в острой дозе 750 Р. ЛК-гистограммы сыворотки крови мышей в первые три недели после облучения характеризуются количественным уменьшением частиц первого интервала и значительным увеличением различий в третьем интервале (свыше 91,26 нм). У мышей линий C3H/Sn и 101/Hf различные тяжести повреждения ткани кишечника встречались с близкими частотами. Уровень тревожности, оцениваемый по тестам «Открытого поля» оказался выше у мышей линии 101/Hf.

Ключевые слова: облучение, межлинейные различия, лазерная корреляционная спектроскопия.

Целью настоящего исследования было изучение межлинейных различий адаптивных возможностей мышей при воздействии экстремального фактора среды.

Методы исследования

В исследовании использовали две линии мышей – 101/Hf и C3H/Sn, из коллекционного фонда научного центра биомедицинских технологий РАМН.

В литературе мыши линии 101/Hf описывается как одна из немногих экспериментально-биологических моделей заболеваний человека, связанных с хромосомной нестабильностью и дефектами репарации ДНК, считается, что у этой линии отсутствует эксцизионная репарация. Линия C3H/Sn рассматривается как линия более радиустойчивая [2, 3, 7].

Облучение группы мышей (C3H/Sn п=9; 101/Hf п – 6) проводили на цезиевом

облучателе «Панорама» до общей дозы 750 рентген (Московская ветеринарная академия им. К.И. Скрябина). Контрольные группы (C3H/Sn п – 7; 101/Hf п – 10) не подвергались облучению.

Измерение веса животных проводили на весах марки Mettler Toledo, за час до взвешивания животных лишали еды.

Для оценки изменений в сывороточном гомеостазе использовали сыворотку крови. Забор крови у мышей проводили из малой подкожной вены голени через 3 дня, а также через 3 и 6 недели после облучения [6]. Субфракционный состав сыворотки крови мышей изучали методом лазерной корреляционной спектроскопии. Для гистограмм сыворотки крови мышей можно выделить три основных интервала: 1 – от 0 до 20,58 нм, 2 – от 20,58 до 91,26 нм, 3 – и свыше 91,26 нм. Для анализа использовались два критерия: сдвиг – характеристика интервала (небольшие, но устойчивые изменения

размеров частиц), и различие в % – количественное изменение частиц.

В конце эксперимента все животные были подвергнуты эвтаназии путем передозировки анестезирующего препарата с дальнейшим взятием органов (печень, кишечник) для проведения гистологического исследования с целью оценки повреждающего действия облучения. Органы фиксировали в 4% растворе нейтрального формалина. Препараты готовили согласно принятой методике [2, 4].

Для упрощения обработки материала в зависимости от степени изменения морфологии клеток и тканей были выделены три степени тяжести повреждений. Первая степень тяжести поражения тканей тонкого кишечника характеризуется слабовыраженным отёком собственной пластинки слизистой оболочки, незначительной деформацией кишечных ворсин в виде их вытягивания или неравномерного утолщения, хорошим развитием собственной пластинки слизистой оболочки и эпителия, который имеет правильную призматическую форму с щёточной каймой (рис. 1 А). Вторая степень тяжести – собственная пластинка слизистой оболочки слабо развита, рыхлая, отёчная. Эпителии ворсинок в состоянии метаплазии. Кишечные ворсинки атрофированы. Умеренная гиперемия сосудов подслизистого слоя (рис. 1 Б). Третья степень тяжести – собственная пластинка слизистой оболочки слабо развита, рыхлая, отёчная. Эпителии ворсинок в состоянии метаплазии. Кишечные ворсинки атрофированы. Отдельные эпителиоциты в состоянии некроза. В основании ворсинок в подслизистом слое сильная диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Резкая гиперемия сосудов подслизистого слоя (рис. 1 В).

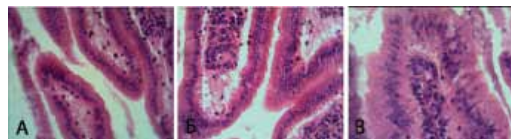


Рис. 1. Микрофотографии гистологических препаратов тонкого кишечника мышей, А – первая, Б – вторая, В – третья степени тяжести. Увеличение – 400, окраска – гематоксилин – эозином.

Первая степень тяжести поражения ткани печени характеризуется незначительным набуханием гепатоцитов, сглаженностью границ между клетками при сохранении балочного строения, помутнением цитоплазмы – белковая дистрофия. Синусные сосуды незначительно расширены. Диаметр центральных вен увеличен – гиперемия. Слабое развитие междольковой соединительной ткани (рис. 2 А). Вторая степень тяжести – балочное строение сохранено. Белковая и жировая дистрофии. Окраска ядер неравномерная. Синусные сосуды расширены. Слабое развитие междольковой соединительной ткани (рис. 2 Б). Третья степень тяжести – балочное строение сохранено. Клетки резко набухшие, цитоплазма неравномерно окрашена, имеет пенный вид – белковая и жировая дистрофии. Наблюдается кариопикноз и кариорексис – некроз гепатоцитов. Синусные сосуды расширены на периферии долек, в центральных участках сужены. Слабое развитие междольковой соединительной ткани (рис. 2 В).

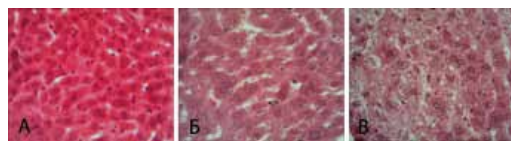


Рис. 2. Микрофотография гистологических препаратов печени мышей, А – первая, Б – вторая, В – третья степени тяжести. Увеличение – 400, окраска – гематоксилин – эозином.

Для изучения изменения поведения грызунов после действия сильного

стрессогенного фактора использовали установку «Открытое поле». В тесте оценивали вертикальную и горизонтальную активность. Длительность теста составляла 3 мин.

Результаты и их обсуждение

Предварительные исследования клеток костного мозга мышей этих двух линий по принятой методике показало, что спонтанный уровень аберраций выше у мышей линии 101/Hf. При воздействии дозы 5 Р выход аберраций у линии 101/Hf увеличивается в 2 раза, в то время как у линии СЗН/Sn – в 4 раза по сравнению с контролем. На дозу 50Р линия 101/Hf отвечает увеличением количества хромосомных повреждений в 8,8 раз, линия СЗН/Sn – в 23 раза. При суммарном воздействии двух доз у линии СЗН/Sn наблюдается кумулятивный эффект. У линии 101/Hf наблюдается уменьшение числа аберраций хромосом [1].

У облученных мышей максимальный прирост отмечался через 3 недели после воздействия, мыши линии 101/Hf набирали вес интенсивнее. К этому времени животные достигли взрослого состояния, и дальше вес менялся незначительно.

Использование лазерной корреляционной спектроскопии позволяет определить общее направление изменений в сыровоточном гомеостазе. Основное изменение в ЛК-гистограммах сыровотки крови контрольных мышей связано с увеличением разницы между частицами первого интервала и присутствием сдвига (12,9%) на втором интервале (от 20,58 до 91,26 нм). Эти процессы наблюдали в сыровотке крови мышей обеих линий. ЛК-гистограммы сыровотки крови мышей в первые три недели после облучения характеризуются количественным

уменьшением частиц первого интервала и значительным увеличением различий в третьем интервале, и достигают у линии СЗН/Sn – 39, а у линии 101/Hf – 54%. С течением времени наблюдается сдвиг третьего интервала в сторону более мелких частиц: на 28% у мышей линии СЗН/Sn и на 11% у мышей линии 101/Hf. Отмечается значительное количественное увеличение вклада в светорассеяние частиц второго интервала: на 75 и 109 % соответственно (рис. 3).

Изменения, вызываемые ионизирующей радиацией в тканях, регистрировались проведением анализа гистологического материала. Он показал, что к завершению эксперимента изменения в тканях были представлены 2 и 3 степенями тяжести.

У мышей линий СЗН/Sn и 101/Hf различные степени повреждения тканей кишечника встречались с близкими частотами: у линии СЗН/Sn вторая степень тяжести встречается у 57% мышей, третья – у 43%; у линии 101/Hf – 67% и 33%, соответственно. Изменения второй и третьей степеней тяжести в тканях печени мышей линии СЗН/Sn и линии 101/Hf – 67% и 33%, соответственно.

Ионизирующее излучение влияет на функциональное состояние нервной системы и поведение в результате как прямого воздействия на нервную систему, так и косвенного, за счет реактивности нервной системы на лучевое повреждение, вызываемое в других системах организма. При этом нервная реактивность может иметь большее интегративное физиологическое значение, чем прямое повреждение нервной системы в сверхлетальных дозах [5].

В этом тесте оценивают поведенческие проявления, вызванные конфликтом мотивации страха и исследовательской активности.

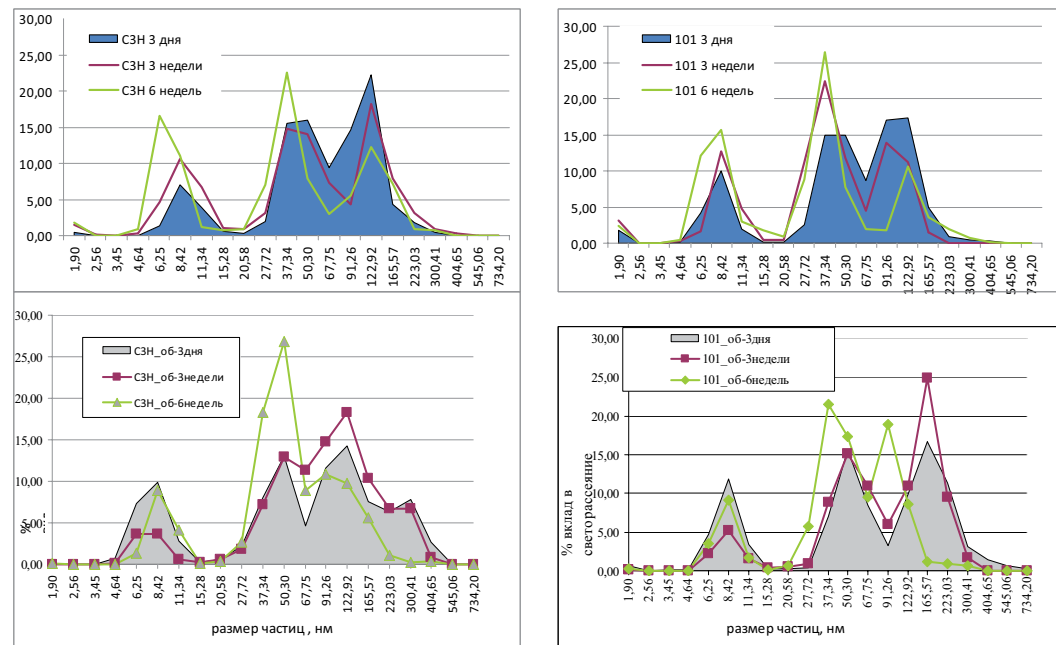


Рис. 3. ЛК – гистограммы сыворотки крови мышей. По оси абсцисс – размер частиц в нм, по оси ординат – вклад в светорассеяние в %.

При выполнении теста у мышей линии 101/Hf наблюдали попятные движения, описанные для неврологических мутантов hot-foot со структурно-функциональными аномалиями мозжечка [2].

Вертикальная двигательная активность возрастала у мышей линии C3H/Sn с самого начала эксперимента и к 20 суткам значения достигли значимых различий (Duncan Test, Current effect: $F(3, 18)=4,6698, p=0,1391$). У мышей линии 101/Hf этот показатель снижался и достигал значимых различий уже на 10-е сутки (Duncan Test, Current effect: $F(3, 15)=4,9914, p=0,1346$) (рис. 4).

Изменение горизонтальной двигательной активности у мышей этих двух линий также происходило в разных направлениях и у линии C3H/Sn достигало значимых различий уже на 10-е сутки эксперимента (Duncan Test, Current effect: $F(3, 18)=6,1422, p=0,00461$).

Был исследован ряд параметров, каждый из которых в отдельности может

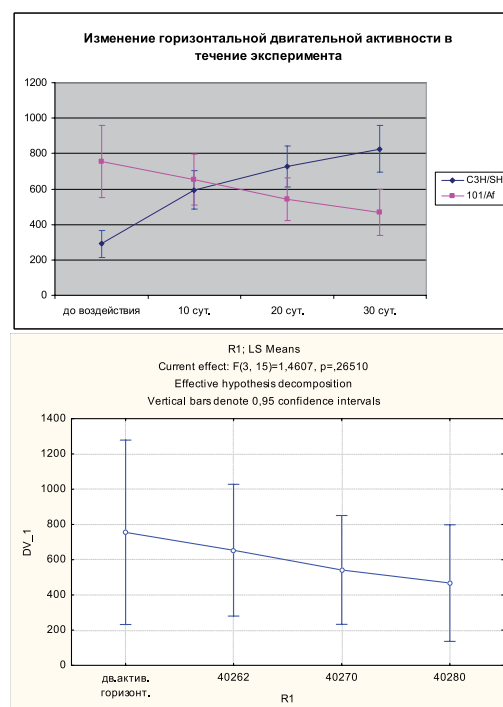


Рис. 4. Изменение вертикальной и горизонтальной двигательной активности мышей в течение эксперимента. По оси абсцисс – дни эксперимента, по оси ординат: на первом рисунке – количество стоек, на втором – условные единицы.

характеризовать ответ отдельной системы на облучение. Повреждения тканей кишечника и печени, представленные у опытных мышей второй и третьей степенями тяжести, являются отражением совместного действия механизмов репарации и апоптоза. И, если на тканевом уровне не выявлено значимых различий, то предварительные исследования на уровне хромосом позволяют увидеть, что сохранение целостности клеточных структур идет у мышей этих двух линий благодаря разным механизмам. Уменьшение количества хромосомных повреждений после воздействия двух доз облучения в 5 и 50 Р (доза в 5 Р играет роль стимулирующего фактора) у линии 101/Hf связано не с усилением механизмов репарации, так как у этой линии нет эксцизионной репарации, а, видимо, с усилением клеточной гибели вследствие повышенного количества aberrаций на клетку.

Сходные изменения, повреждения в структуре тканей заставляют думать, что аналогичные эффекты будут зафиксированы и в других тканях. Исследование сыворотки крови методом ЛКС указывает, что изменения однонаправлены, однако у линии 101/Hf они выражены значительно по сравнению с контролем. Возрастание процентного вклада частиц крупного размера является показателем развития воспалительного процесса и увеличения в сыворотке крови продуктов деструкции клеток.

Прямое и косвенное действие радиации приводило к снижению горизонтальной активности и уменьшению количества вертикальных стоек у мышей линии 101/Hf, что свидетельствует о повышении тревожности и угнетении исследовательской активности. В то же время горизонтальная и вертикальная

активность мышей линии C3H/Sn только повышается.

Таким образом, проведенное сравнение чувствительности мышей разных линий к гаммаоблучению в острой дозе 750 Р показывает, что, несмотря на сходство общих реакций тканей и органов, существуют отличия между линиями, выраженность которых определяется индивидуальными особенностями линий. Использование комплексных критериев позволяет увидеть суммарный результат патологического процесса и работы приспособительных механизмов. Наиболее эффективными критериями для оценки межлинейных различий после экстремального воздействия являются лазерная корреляционная спектроскопия и гистологический анализ.

Список литературы

1. Алчинова И.Б., Архипова Е.Н., Лысенко Н.П., Хлебникова Н.Н. Исследование клеточно-метаболических реакций при облучении мышей разных линий. // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. 2010. С.14-16.
2. Лилли Р. Патологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир. 1969. 410 с.
3. Лилья И.Г., Полетаева И.И., Безикова Ф.З., Иванов В.И. Поведение мышей линии 101/H – модели наследственных заболеваний человека с хромосомной нестабильностью. // Генетика. 1992. Т.28. №3. С. 87-97.
4. Меркулов Г. А. Курс патологической техники. Л.: Медицина. 1969. 424 с.
5. Нягу А.И., Логановский К.Н. Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. Киев: Чернобыльинформ. 1998. 287 с.

6. **Степанова О.И.** Метод взятия крови из малой подкожной вены голени у мышей // Биомедицина. 2006. № 2. С.137-139.
7. <http://donat.kiev.ua/klin9.aspx>

Strain-specific peculiarities of physiological reactions at different levels of organization in mice under conditions of acute irradiation

E.N. Arkhipova, I.B. Alchinova, N.N. Khlebnikova, I.Yu. Egorova, A.S. Bobe, H.H. Semenov, A.A. Antipov, Ts.Ts. Sodboev, M.Yu. Karganov

Reactions to gamma-irradiation in an acute dose of 750 R in 101/Hf and C3H/Sn mice at different physiological levels were analyzed. LC histograms of blood serum during the first three weeks after irradiation were characterized by reduced content of particles in the first interval and considerably increased differences in the third interval (>91.26 nm). In C3H/Sn and 101/Hf mice, the incidence of tissue alterations of different severity in the intestine was similar. The anxiety level evaluated by open field test was higher in 101/Hf mice.

Key words: irradiation, strain-specific differences, laser correlation spectroscopy.



Нефропротективное влияние антагонистов кальция (экспериментальное исследование)

А.Б. Батько

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

Контактная информация: Батько Андрей Борисович abb69@mail.ru

Проведена оценка активности энзимурии на экспериментальной модели нефролитиаза с использованием антагонистов кальция. Полученные результаты исследования характеризуют точку приложения антагонистов кальция у больных мочекаменной болезнью и свидетельствуют о возможности их применения по новым показаниям.

Ключевые слова: антагонисты кальция, мочекаменная болезнь.

В связи с особенностями кровотока, почечная ткань чувствительна к гипоксии. Проксимальные почечные каналы даже в обычном состоянии находятся на грани гипоксии, поэтому даже умеренное снижение почечного кровотока усугубляет это состояние, что проявляется повреждением клеток канальцев и является пусковым механизмом прогрессирования хронической болезни почек. Наличие конкремента в почке при нефролитиазе приводит к нарушению микроциркуляции сосочково-чашечной зоны с развитием локальной ишемии и последующим каскадом гемодинамических изменений, приводящих к развитию склеротических процессов в паренхиме [4].

Цель. Оценить уровень энзимурии на экспериментальной модели нефролитиаза при использовании антагонистов кальция (АК).

Материалы и методы

Экспериментальный нефролитиаз (ЭН) вызывали по методике S. Kumar (1991). Исследование проведено в осенний период на 34 аутобредных крысах-самцах линии *Wistar*, массой 220-270 г., которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. На 7-е, 14-е и 21-е сутки животные помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи. Экспериментальные животные получали 1%-раствор этиленгликоля вместо воды *ad libitum*. Введение препаратов осуществлялось внутрижелудочно с помощью атравматического зонда, один раз в сутки, в строго установленное время. В работе исследовали АК различных групп – производных дигидропиридина (нифедипин, пр-во KRKA, Словения) и отечественного АК А-29 (производное бензопирана,

про-во СПб НИИВС, Россия) в дозах, составляющих ED50. Особенностью новосинтезированного препарата А-29 по сравнению с другими АК является высокая активность (30 мг/сут.) при низкой токсичности (LD50 – 2500 мг/кг) и большой терапевтической широте. Препарат обладает не только спазмолитическими, но и противоишемическими свойствами, улучшая кровоток в ишемизированной зоне, способствуя более быстрому восстановлению нарушенного белкового, энергетического и электролитного баланса, улучшает морфофункциональное состояние зоны ишемии. Экспериментальные животные были разделены на шесть групп. Интактным (интактная группа – ИГ, n=6) и контрольным животным (контрольная группа – КГ, n=5) в качестве плацебо вводили 1% крахмальную взвесь в объеме до 2 мл, также в строго установленное время. Группа животных получала нифедипин в дозе 11 мг/кг с момента начала эксперимента (нифедипин профилактика – НП, n=6), следующая группа получала нифедипин в той же дозе с 21-го дня эксперимента (с момента достижения патологии), на протяжении 14 дней (нифедипин лечение – НЛ, n=6). Остальные две группы животных получали препарат А-29 в дозе 5 мг/кг по аналогичной схеме: одна группа с 1-го по 21-й день эксперимента (А-29 профилактика – АП, n=5), другая – с 21-го, на протяжении 14 дней (А-29 лечение – АЛ, n=6). О функциональном состоянии почек судили по концентрации мочевины и креатинина в моче, относительной плотности мочи, диурезу. Маркерами повреждения почечного эпителия при ЭН служили количественные показатели экскреции лактатдегидрогеназы КФ1.1.1.27 (ЛДГ) и γ-глутамилтрансферазы КФ2.3.2.2 (ГГТ) в пересчете на экскрецию креатинина в сутки [3], определяемые с помощью на-

бора тест-системы «ПАРМА – диагностика» (Россия).

Результаты и их обсуждение

Изменения экскреции мочевины и креатинина характеризовали развитие почечной патологии, однако эти показатели отстают от времени повреждения и не позволяют дифференцировать острое почечное повреждение от хронического почечного заболевания. В настоящее время предложен ряд биомаркеров, экскретируемых с мочой и позволяющих дифференцировать заболевание на ранних стадиях. Большинство этих маркеров экспрессируются в канальцевом аппарате почек и в повышенных количествах выделяются с мочой, что позволяет осуществить фармакологическую оценку лекарственных средств. В течение первой недели эксперимента мочевиная экскреция ЛДГ выросла в 7,5 раз, что свидетельствует о цитолизе клеток почечных канальцев, т.к. данный фермент является цитоплазматическим и равномерно распространен между корковым и мозговым слоями почек. Дальнейшее снижение экскреции ЛДГ, по нашему мнению, свидетельствует о развитии адаптивных механизмов почечных канальцев. В свою очередь, мочевиная экскреция ГГТ нарастала медленно, что связано с особенностями данного фермента, и превышала исходные значения в 3,5 раза, начиная со второй недели и до конца эксперимента. Маркеры повреждения почечных канальцев, которые проявлялись энзимурией при ЭН, явились достаточно информативными показателями фармакологической активности изучаемых АК. На фоне профилактического применения АК обеих групп отмечено снижение показателей уровня энзимурии. На протяжении эксперимен-

та в группах НП и АП активность ЛДГ была выше, чем в ИГ, но статистически достоверно отличалась от КГ и была более выраженной у препарата А-29. Однако на фоне лечения экспериментальных животных АК активность энзимурии нормализовалась только в группе АЛ, статистически достоверно отличаясь от подобных показателей КГ, а в группе НЛ снижение ГГТ произошло к окончанию курса лечения только на 46%, что носило статистически недостоверный характер.

Важное значение имеет влияние АК на почечную гемодинамику, однако биохимические маркеры повреждения почечных канальцев позволяют судить о более тонких механизмах влияния [5]. Учитывая, что наибольшее количество ГГТ обнаружено в клетках проксимальных извитых канальцев и в исходящей петле Генле, а сам фермент является мембраносвязанным, подобный длительный прирост обусловлен постепенным повреждением мембран клеток канальцев при ЭН [7]. Учитывая чувствительность клеточных мембран к мембранотропным веществам экзогенного происхождения, в роли которых выступают производные фенола [1, 6], целесообразно считать, что преимущественная фармакологическая активность препарата А-29 связана с его химической структурой (этилендиоксибензопиран), что обуславливает применение препаратов растительного происхождения как эмпирически выбранную тактику лечения больных уролитиазом [2].

Выводы

1. Полученные результаты позволяют охарактеризовать точку приложения антагонистов кальция при экспериментальном нефролитиазе, а именно на клеточные мембраны почечных канальцев, что проявляется снижением мочевиной экскреции маркерных ферментов.
2. Ослабление процесса литолиза мембран почечных канальцев позволяют рекомендовать применение антагонистов кальция по новым показаниям.

Список литературы

1. *О.В. Азарова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев и др.* Нефрология. 2009. №2. С. 81-85.
2. *А.Б. Батько.* Вестник ВолГМУ. 2010. № 2. С. 93-97.
3. *В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов и др.* Нефрология. 2008. №1. С. 69-74.
4. *П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский и др.* Урология. 2010. №3. С. 3-6.
5. *В.В. Ключков, А.В. Ключков* Вестник новых медицинских технологий. 2009. №4. С. 67-68.
6. *М.Н. Макарова, В.Г. Макаров.* Молекулярная биология флавоноидов. Лемма. Санкт-Петербург. 2010.
7. *С.К. Veena, A. Josephine, S.P. Preetha,* Life Sci. 2006. № 19. P. 1789-1795.

Effect of calcium antagonists on the kidney (experimental study)

A.B.Batko

An assessment activity enzimizurii in an experimental model of nephrolithiasis with calcium antagonists. The results obtained characterize the application point of calcium antagonists in patients with urolithiasis and indicate the possibility of their use in new indications.

Key words: calcium antagonists, urolithiasis.

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора Альбетор-Лонг

В.Г. Кулес, С.А. Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Кулес Владимир Григорьевич elmed@yandex.ru

Альфа-бета-адреноблокаторы являются одним из классов препаратов, используемых для лечения артериальной гипертензии. Известно, что на фармакокинетику этого класса препаратов может влиять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации. Одним из таких генов является изофермент цитохрома P4502D6 (CYP2D6) [1-3].

Ключевые слова: цитохром P450, альфа-бета-адреноблокатор.

Цель. Оценить влияние полиморфизма изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора пролонгированного действия Альбетор-Лонг.

Материалы и методы

Было обследовано 12 больных с артериальной гипертензией 2-й степени в возрасте от 20 до 60 лет. Больные получали Альбетор-Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24 ч. после приема. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин. отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C. Всем больным было проведено генотипирование.

Метод количественного анализа. Для определения неизмененного проксодолола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система

«GILSON». Колонка Phenomenex (LUNA) C18, 5 мкм (250x4,6 мм). Элюент – 25% ацетонитрила / 75% раствор следующего состава: 176 мг пентилсульфоната натрия (в качестве противоиона) на 1 л дистиллированной воды, доведенный до pH 3 фосфорной кислотой. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор Rheodyne, петля) – 50 мкл. УФ-детектор при длине волны 272 нм. Время выхода проксодолола из хроматографической колонки – 6,5 мин.

Методика извлечения препарата. К 500 мкл плазмы крови добавляли 100 мкл 2,5н NaOH, экстрагировали препарат 4 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 100 мкл раствора пентилсульфоната натрия (pH 3), 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение проксодолола из плазмы составило 80%. Предел обнаружения – 0,05 мкг/мл.

Концентрацию препарата в плазме крови рассчитывали с помощью абсолютной калибровки с использованием

хроматографической интегрирующей системы МультиХром. Калибровка линейна в диапазоне 0,05-5 мкг/мл.

Полученный калибровочный график описывается линейным уравнением вида $Y(\text{мкг/мл } C_v) = aX + b$,

где $a = 8.909$; $b = 6.277$; $r = 0,999$.

Фармакокинетические параметры рассчитывали на PC Pentium 133 с использованием программы «MIND», статистическая обработка данных проведена с использованием «Excel», графика – «SigmaPlot».

Генотипирование CYP2D6. Применяли метод генотипирования по M. Brown [1, 2, 3].

Результаты и их обсуждение

По результатам генотипирования все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 3 больных – гетерозиготы по функцио-

нально дефектному аллелю CYP2D6*4 (генотип CYP2D6*1/*4), во вторую – 11 больных – гомозиготы по так называемому аллелю «дикого типа» (генотип CYP2D6*1/*1).

По полученным концентрационным кривым рассчитаны основные фармакокинетические параметры, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию пролонгированной формы Альбетор-Лонг табл. 120 мг для каждой из групп больных (табл. 1).

У больных артериальной гипертензией, являющихся гетерозиготами по функционально дефектному аллелю CYP2D6*4 при однократном приеме Альбетора-Лонг в дозе 120 мг внутрь максимальная концентрация и AUC выше по сравнению с больными, являющимися гомозиготами по аллелю «дикого типа» (4,33 ч и 3,72 мкг/мл/ч по сравнению с 3,33 ч и 3,49 мкг/мл/ч соответственно).

Таблица 1

Фармакокинетические параметры Альбетор-Лонг

	C _{max} мкг/кг	T _{max} час	MRT час	AUC мкг/ мл/ч	T _{1/2} час	Cl л/час	кэл час-1	Vd л
CYP2D6*1/*4	0,38	4,33	8,00	3,72	4,40	32,60	0,16	234,83
CYP2D6*1/*1	0,38	3,33	8,72	3,49	5,32	36,17	0,16	258,89

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании была показана связь фармакокинетических показателей препарата Альбетор-Лонг и полиморфизма гена CYP2D6 у больных артериальной гипертензией. Результаты исследования позволяют предположить, что режим титрования дозы препарата Альбетор-Лонг должен отличаться у больных, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6.

Список литературы

1. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клиничко-фармакологические аспекты – М.: Реафарм. 2004. С. 18-27, 40-47.
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Максимов М.Л., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. // Сердце. 2009. Том 5. № 3. С. 162-164.

3. Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. Metabolic Drug Interactions/editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 793 p.

The influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics of the first Russian alpha-beta-blocker Albetor-Long

V.G. Kukes, S.A. Belyaeva

Alpha-Beta-blockers are a class of drugs that used to treat hypertension. It is known that polymorphism of genes encoding enzymes of biotransformation, may affect to pharmacokinetics of this class of drugs. One of these genes is cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) [1-3]. Evaluate the influence of cytochrome P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6) polymorphism on the pharmacokinetics of the first Russian alpha-beta-blocker, with long acting - Albetor-Long was a research objective.

Key words: cytochrom P450, α - β - blockers.

Сравнительная оценка основного фармакодинамического эффекта современных бета-2-агонистов при тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА)

Н.Г. Бердникова^{1,2}, С.Ю. Сереброва¹, Д.В. Цыганко²,
Г.В. Демидова², Р.И. Елагин²

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – 23 ГКБ им. Медсантруд, Москва

Контактная информация: Бердникова Надежда Георгиевна berdnad@mail.ru

Целью исследования было сравнение интенсивности бронходилатирующего эффекта формотерола (порошкового и аэрозольного), сальметерола и вентолина через небулайзер на основе измерения ОФВ1 при однократном приеме у больных с тяжелым обострением БА. В исследование включено 66 пациентов, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) – в среднем, 43% от должных значений. ОФВ1 измерено в исходе, через 5 мин., 30 мин., 1, 2, 4 и 6 ч. после применения формотерола HFA рMDI 12 мкг (система Модулит) или формотерола DPI 12 мкг (Аэролайзер) или сальметерола CFC рMDI 25 мкг или салбутамола 2,5 мл через небулайзер. Статистически значимое увеличение ОФВ1% отмечилось уже через 5 мин. после использования сравниваемых β 2-агонистов на: 10% после салбутамола, 6%-сальметерола CFC рMDI, 10%-формотерола HFA рMDI, 7%-формотерола DPI, и сохранялось на протяжении 6 ч. для пролонгированных β 2-агонистов.

Бронходилатирующий эффект формотерола HFA рMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC рMDI 25 мкг развивается также быстро, как и у салбутамола 2,5 мл через небулайзер. Длительность бронходилатации для формотерола HFA рMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC рMDI 25 мкг сохраняется на протяжении 6 ч., что превышает длительность действия небулизированного салбутамола почти на 2 ч. у пациентов с тяжелым обострением БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сальметерол, формотерол.

Цель. Сравнить интенсивность бронходилатирующего эффекта формотерола (порошкового и аэрозольного), сальметерола и вентолина через небулайзер на основе измерения ОФВ1 при однократном приеме у больных с тяжелым обострением БА.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 16 до 65 лет с установленным диагнозом БА. Все пациенты были госпитализированы в стационар (23 ГКБ им. «Медсантруд») с обострением бронхиальной астмы

тяжелой и среднетяжелой степени, значения ОФВ1 в исходе в % от должных величин составили от 30 до 60% (GINA, 2007). Все пациенты в первые часы госпитализации демонстрировали положительную реакцию при проведении пробы с салбутамолом 400 мкг (улучшение ОФВ1 на 12% от исходного или на 200 мл от абсолютных значений). Критерии исключения: пациенты, не отвечающие на ингаляционные бета-2-адреномиметики, пациенты с ХОБЛ, беременные женщины. Теофиллин и пролонгированные бета-2-адреномиметики были отменены при поступлении больного в стационар, эуфиллин в/в за 12 ч.

до исследования. Терапия обострения БА включала: пероральные ГКС (преднизолон или метилпреднизолон), бета-2-агонисты через небулайзер, АБ препараты и отхаркивающие назначались по необходимости.

Пациенты подписали информированное согласие.

Дизайн исследования: исследование было открытым рандомизированным сравнительным. В первые сутки нахождения в стационаре больным проводилась проба на обратимость с вентолином 400 мкг. На 2-е сутки госпитализации пациенты получали вентолин 2,5 мг через небулайзер или сальметерол CFC рMDI 25 мкг (Серевент) или формотерол DPI 12 мкг (Форадил Аэролайзер) или формотерол HFA рMDI 12 мкг на базе системы Модулит (Атимос) однократно. Исследование ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) были проведены в исходе, через 5 мин., 30 мин., 1, 2, 4 и 6 ч. после приема препарата. В случае возникновения приступа затрудненного дыхания на протяжении этого шестичасового исследования

пациенты получали вентолин через небулайзер и досрочно выбывали.

Для оценки статистической достоверности различий между двумя независимыми группами использовался непараметрический метод Манн-Уитни (Mann-Whitney) U – тест. Статистическая достоверность принималась при значении $p < 0,05$. Для анализа динамики изменений внутри одной группы использовался парный тест Вилкоксона (Wilcoxon). Качественные различия между группами оценивались с использованием теста Фишера (Fisher).

Результаты и их обсуждение

Скринировано 72 пациента, 66 были включены в исследование (30 мужчин), 6 пациентов выбыли (2 – нестабильная стенокардия, 1 – пароксизмы мерцательной аритмии, 1 – крайне тяжелое обострение БА, требующее перевода в ОРИТ, 2 – декомпенсация СН). Основные клинические и спирометрические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические и функционально-диагностические характеристики пациентов

Характеристика пациентов	Сальбутамол (небулы 2,5 мг)	Сальметерол CFC, 25 мкг	Формотерол HFA, 12 мкг	Формотерол DPI, 12 мкг
N, больных	12	18	18	18
Возраст	47,4 ± 12,3	51,7 ± 14,6	51,5 ± 11,5	47,06 ± 15,4
Пол м/ж	6/6	8/10	7/11	9/9
ОФВ1, л	1,42 ± 0,44	1,45 ± 0,36	1,55 ± 0,34	1,61 ± 0,5
ОФВ1, %	41,7 ± 7,95	46,4 ± 11,1	44,2 ± 7,6	44,3 ± 9,87
ФЖЕЛ, л	2,6 ± 0,76	2,6 ± 0,54	2,71 ± 0,8	2,88 ± 0,76
ФЖЕЛ, %	60,9 ± 11,34	66,82 ± 15,7	65,7 ± 13,8	62,9 ± 12,6
Длительность обострения БА перед госпитализацией, дни	4,3 ± 0,6	4,6 ± 1,4	3,9 ± 1,1	4,0 ± 1,2
N пациентов, использующих ингГКС	10	16	15	14
N пациентов, использующих пролонгированные В2-АМ	8	12	11	10
Количество В2-АМ «по требованию» за сутки до госпитализации	8,4 ± 2,3	6,9 ± 2,6	7,5 ± 2,5	7,4 ± 1,9

Не было выявлено каких-либо демографических и клинических различий между исследуемыми группами пациентов до начала исследования.

Уже через 5 мин. после приема бронхолитиков во всех 4-х группах отмечилось достоверное увеличение ОФВ1. Максимальное увеличение ОФВ1 было достигнуто через 2 ч. после приема пролонгированных бета-2-адреномиметиков и оставалось стабильно повышенным на протяжении 6 ч. наблюдения, при этом бронходилатирующий эффект салбутамола через

небулайзер был максимально выражен через 30 мин. и сохранялся до 4-х ч. В этой группе 6-ти пациентам потребовался вентолин через небулайзер уже через 4 ч. от начала исследования. Такие же изменения получены и при измерении ФЖЕЛ: на фоне пролонгированных бета-2-адреномиметиков (сальметерола CFC и формотерола DPI) статистически достоверное увеличение этого параметра сохранялось на протяжении 6 ч., при этом ФЖЕЛ в группе формотерола HFA через 6 ч. были сравнимы с исходными значениями (табл. 2).

Таблица 2

Фармакодинамические характеристики различных бета-2-агонистов при однократном применении у пациентов с тяжелым обострением БА

	исход	5 мин.	30 мин.	1 ч.	2 ч.	4 ч.	6 ч.
Сальбутамол 2,5 мл (небулы)							
ОФВ1, % от должных	41,7	52,2**	54,6***	53,5***	50,8***	47,7*	-
SD	7,95	8,3	8,78	7,9	8,53	12,23	-
ФЖЕЛ, % от должных	60,9	70,1**	73,2**	74,3***	70,1**	65,5*	-
SD	11,34	11,7	11,25	12,8	11,9	12,43	-
Сальметерол CFC рMDI 25 мкг (Серевент)							
ОФВ1, % от должных	44,8	50,9*	57,9**	58,45**	61,0***	57,3**	53,8*
SD	11,1	12,4	13,9	15,83	14,9	16,7	14,0
ФЖЕЛ, % от должных	66,82	73,05*	78,0***	79,2***	79,4***	74,9*	74,1*
SD	15,7	18,7	18,15	18,8	19	23	19,3
Формотерол HFA рMDI 12 мкг (Атимос)							
ОФВ1, % от должных	44,2	53,8**	56,5***	58,0***	61,5***	57,5**	51,0*
SD	7,6	16,5	14,3	15,0	15,2	15,5	14,0
ФЖЕЛ, % от должных	65,7	70,4	75,4*	78,1***	78,6***	79,7***	65,4
SD	13,8	17,0	18,3	16,7	16,9	17,1	26,27
Формотерол DPI 12 мкг (Форадил)							
ОФВ1, % от должных	44,3	51,0***	51,3***	54,7***	57,0***	54,0***	55,3***
SD	9,87	11,02	11,8	11,2	14,8	12,2	11,2
ФЖЕЛ, % от должных	62,9	72,9***	74,5***	76,8***	78,8***	77,6***	78,9***
SD	12,6	15,2	13,6	13,8	12,8	13,0	13,6

Примечание: * $p < 0,05$
 ** $p < 0,005$
 *** $p < 0,0005$

по сравнению с исходными значениями

Дополнительные ингаляции вентолина через небулайзер в режиме по требованию были необходимы 1-му пациенту из группы, получающей формотерол в виде порошка (DPI), и 2-м пациентам из группы, использующей формотерол HFA, через 5,2 ч. 2 пациента из группы сальметерола CFC прибегли к ингаляциям вентолина через небулайзер через 5,15 ч. после приема препарата.

У пациентов разных групп в динамике были показаны сравнимые увеличения ОФВ1 и ФЖЕЛ на протяжении 2-х ч. от момента использования препаратов, при этом не было выявлено статистически значимых различий между этими группами. К 4-му ч. наблюдения отмечилось снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ, сравнимое с исходными значениями в группе пациентов, получающих салбутамол через небулайзер. Учитывая, что половине пациентов в группе салбутамол потребовалось использование этого бета-2-адреномиметика через небулайзер через 4 ч., статистический анализ через 6 ч. в этой группе не проводился из-за малого количества наблюдений. При сравнении через 6 ч. значений ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов в группах сальметерола CFC, формотерола HFA и формотерола DPI статистически достоверной разницы не было получено (рис. 1, 2).

Выводы

1. Бронходилатирующий эффект формотерола HFA pMDI 12 мкг, формотеро-

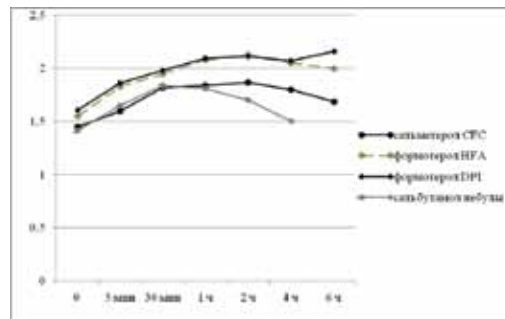


Рис. 1. Динамика ОФВ1 (л) на фоне приема салбутамола 2,5 мг через небулайзер и формотерола 12 мкг в виде DPI, pMDI HFA и сальметерола CFC pMDI 25 мкг.

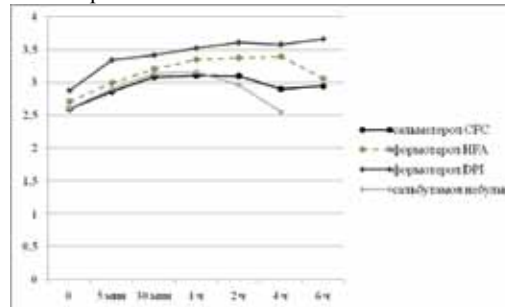


Рис. 2. Динамика ФЖЕЛ (л) на фоне приема салбутамола 2,5 мг через небулайзер и формотерола 12 мкг в виде DPI, pMDI HFA и сальметерола CFC pMDI 25 мкг.

ла DPI 12 мкг и сальметерола CFC pMDI 25 мкг развивается так же быстро, как и у салбутамола 2,5 мл через небулайзер.

2. Длительность бронходилатации для формотерола HFA pMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC pMDI 25 мкг сохраняется на протяжении 6-ти ч., что превышает длительность действия небулизированного салбутамола почти на 2 ч. у пациентов с тяжелым обострением БА.

Comparison of pharmacodynamic changes of single dose of formoterol HFA pMDI, formoterol DPI, salmeterol CFC pMDI and nebulised salbutamol on severe exacerbation of asthmatic patients

N.G. Berdnikova, S.Yu. Serebrova, D.V. Tsiganko, G.V. Demidova, R.I. Elagin

The aim of this study was to compare the efficacy of single dose formoterol pMDI HFA 12µg (Modulite®) and formoterol DPI 12µg (Aeroliser®), salmeterol CFC pMDI 25µg versus nebulised salbutamol 2,5ml as reliever medication in patients presenting at an emergency dept with acute asthma. The study included a total of 66 adult patients, mean baseline forced expiratory volume in one second (FEV1) 43% predicted with acute asthma. In 5 min after taking β2-agonists we found increasing FEV1 L to: 10% after salbutamol, 6% after salmeterol CFC pMDI, 10% after HFA pMDI, 7% after DPI. The results of study show that formoterol HFA pMDI provides equivalent bronchodilating effect to the formoterol DPI and salmeterol CF pMDI. Formoterol and salmeterol has a similar onset of effect to salbutamol but a prolonged duration of action. Conclusion. Improvements in lung function were significantly longer after taking salmeterol, formoterol HFA pMDI and DPI (about 6 hours) than salbutamol (about 4 hours).

Key words: exacerbation of asthma, salmeterol, phormoterol.

Динамика клинической картины и качества жизни больных инфарктом миокарда под влиянием барокамерной гипоксии

А.Д. Булатова¹, Д.И. Яковлев¹, М.Н. Бредихина², А.Б. Прокофьев³

¹ – Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург

² – Оренбургская областная клиническая больница № 2, Оренбург

³ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Яковлев Дмитрий Игоревич dm.yako@gmail.com

У 85-ти мужчин с инфарктом миокарда в периоде рубцевания изучали сравнительную динамику развития клинической картины и качества жизни под влиянием периодической барокамерной гипоксии (опытная группа) и физической реабилитации (группа контроля). Установлено, что у больных опытной группы положительный клинический эффект достигнут в 91% случаев. КЖ больных, получающих баротерапию, достоверно улучшалось сразу после завершения курса реабилитации, что не отмечалось в группе контроля.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, качество жизни, барокамерная гипоксия.

В последние годы всё большее число исследователей обращается к проблеме качества жизни (КЖ) больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Он приводит к изменению КЖ больных, степень

снижения которого в определённой мере связана с представлением больного о тяжести заболевания и его последствиях [2].

Известно, что КЖ больных является важным интегральным и независимым

показателем в оценке степени тяжести и эффективности лечения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в целом, и больных коронарной болезнью сердца в частности [4].

Цель. Изучение динамики клинической картины и показателей КЖ у больных с ИМ под влиянием адаптации к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ).

Материал и методы

Обследовано 85 мужчин с инфарктом миокарда (2-4 мес. с момента развития), средний возраст которых составил $49,7 \pm 6,4$ лет. В первую группу вошли 58 пациентов, которым проводился курс АПБГ, состоящий из 22 трехчасовых сеансов на «высоте» 3500 м (460 мм рт.ст.), проводимых ежедневно в барокамере пониженного давления «Урал-1». Контрольную группу составили 27 больных, проходивших курс реабилитации согласно Методическим рекомендациям МЗ РСФСР по физической реабилитации больных, перенесших ИМ [6].

Комплекс обследования включал клинический осмотр, электрокардиографию в 12-ти общепринятых отведениях, измерение АД, ЧСС. Качество жизни больных оценивалось с помощью «Медико-социологической анкеты», разработанной в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [2], анкеты «Качество жизни больного стенокардией» [3], а также психологического теста СМОЛ [1].

Оценка клинического статуса и КЖ проводились у больных до и сразу после завершения курса реабилитации (4-5 недель).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

При проведении АПБГ начало позитивных сдвигов в самочувствии больных ИМ варьировало в широких пределах (с 4 до 18 сеанса), а у части пациентов (7%) эффект фиксировался только по окончании курса баротерапии. Средний срок позитивных сдвигов составил $10,2 \pm 2,7$ дня. После завершения курса АПБГ клинический эффект проводимого лечения отмечался у 91% больных.

Клиническая эффективность гипокситерапии у обследуемых лиц определялась уменьшением или исчезновением жалоб, обусловленных коронарной болезнью сердца, а также редукцией симптомов, которые носили неспецифический характер. Почти все больные зафиксировали более быстрое наступление обезболивающего эффекта при приеме нитроглицерина, больший объем физической нагрузки без загрудинных болей и других эквивалентов стенокардии, а 78% пациентов отчетливо отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома. Полученный эффект, видимо, обусловлен увеличением емкости коронарного русла [5].

У пациентов отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС на 7%, 8% и 5% соответственно, тогда как в группе контроля достоверных изменений не отмечалось. Гипотензивный эффект АПБГ, вероятно, следует отнести к перекрестным эффектам адаптации к гипоксии, который реализуется за счет снижения функции супраоптического ядра гипоталамуса и клубочковой зоны коры надпочечников, в результате чего происходит удаление из организма натрия и воды, снижение миогенного компонента сосудистого тонуса [4].

Нами проведена также оценка влияния АПБГ у больных ИМ на показатели

КЖ в сравнении с физической реабилитацией. Установлено, что исходные значения суммарных показателей КЖ в двух группах достоверно не отличались. Опросник «Качество жизни больного стенокардией» позволил выявить конкретные причины нарушения в КЖ обследуемых больных. Так, достоверно больший вклад в ухудшение их КЖ внесли приступы загрудинных болей; необходимость ограничивать свои физические усилия; необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице; дополнительные материальные расходы, связанные с лечением. Показатели КЖ больных ИМ, оцененные с помощью опросника «Качество жизни больного стенокардией» и при использовании «Медико-социологической анкеты», достоверно улучшались сразу после проведения курса АПБГ, тогда как в группе контроля достоверных изменений не отмечалось.

Анализ данных, полученных с помощью психологического теста СМОЛ, показал, что у больных ИМ показатели психологического профиля не вышли за пределы нормальных значений ни по одной из шкал теста. Прежде чем оценить представленные результаты о влиянии АПБГ на качество жизни больных со стабильной стенокардией, необходимо вспомнить, что понятие «медицинские аспекты качества жизни» включает в себя влияние самого заболевания (его симптомов и признаков), влияние наступающего в результате заболевания ограничения функциональной способности, а также воздействие лечения на повседневную жизнедеятельность больного. С этих позиций положительный эффект АПБГ на КЖ больных ИБС объясняется влиянием на все три указанных компонента, определяющих уровень КЖ [7].

Выводы

1. Реабилитация больных ИМ методом АПБГ сопровождалась положительным клиническим эффектом у 91% больных
2. Барокамерная гипоксия приводит к достоверному снижению САД, ДАД и ЧСС.
3. Гипобаротерапия достоверно улучшает КЖ больных ИМ за счет уменьшения симптомов заболевания и их последствий.

Список литературы

1. **Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В.** Методика многопрофильного исследования личности. М. 1976.
2. **Гладков А.Г., Зайцев В.П., Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г.** Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 1982. № 2. С. 100-103.
3. **Либис Р.А.** Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. Дис. д.м. наук. Оренбург. 1998. 41 с.
4. **Меерсон Ф.З.** Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. 1981. 278 с.
5. **Меерсон Ф.З., Устинова Е.Е.** Реабилитационный эффект адаптации к гипоксии при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе // Кардиология. 1987. № 3. С. 85-89.
6. Рекомендации по физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: Методические рекомендации / МЗ РСФСР. М. 1986. 47 с.
7. **Scheidt S.** Ischemic heart disease: a patient-specific therapeutic approach with emphasis on quality of life considerations // Amer. Heart J. 1987. V.114. P.251-257.

Clinical symptoms and quality of life myocardial infarction under the influence of hypoxia in a decompression chamber

A.D. Bulatova, D.I. Yakovlev, M.N. Bredikhina, A.B. Prokofiev

85 men with myocardial infarction in the period of scarring, have the dynamics of comparative clinical and quality of life under the influence of periodic barokamernoy hypoxia (experimental group) and rehabilitation (control group) was studied. It was found that among patients of the experimental group the clinical benefit was achieved in 91% patients. QOL in patients receiving aeropiezotherapy significantly improved immediately after completion of rehabilitation, which was not the case in the control group.

Key words: myocardial infarction, quality of life, hypoxia in a decompression chamber.

Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старческого возраста и вопросы терапии

И.Г. Бушнева, А.И. Шатихин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Шатихин Андрей Ионович elmed@yandex.ru

Обследовано 2 группы больных ГЭРБ: 1-я группа – 58 больных в возрасте от 18-ти до 60-ти лет и 2-я группа – 72 больных в возрасте от 61-го до 88-и лет. Изучалась сочетанная ГЭРБ с ИБС (стабильная стенокардия I-й ФК), АГ 1-2-ой степени (класс. ВНОК, 2005), ХОБЛ и РА (ревматоидный артрит). Отмечена достоверная зависимость выраженности рефлюкс-эзофагита (по появлению изжоги) от принимаемых больными 2 группы лекарственных средств (ЛС) при сочетании с ИБС. АГ – от нитратов, β -блокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (БМКК); при сочетании с ХОБЛ – от препаратов группы теофиллина и в обеих группах от принимаемых при РА – НПВС. Больным ГЭРБ пожилого и старческого возраста показано назначение ингибитора протонной помпы – нольпаза (пантопразола) в дозе от 40 до 80 мг/с в течение до полугода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пациенты пожилого возраста.

К пожилому и старческому возрасту у больных появляются заболевания, которые могут оказывать существенноеотягощающее влияние на характер течения ГЭРБ. Полиморбидность, влияющая на течение ГЭРБ у пожилых и престарелых, обусловлена сочетанием с большим количеством факторов риска и сопутствующих заболеваний. Практический интерес представляют особенности те-

чения ГЭРБ у пожилых и стариков, сочетающейся с ИБС, АГ, ХОБЛ и ревматоидным артритом (РА) [2]. Указанные заболевания наиболее часто встречаются в практике интерниста, ревматолога, гастроэнтеролога, кардиолога, пульмонолога.

Цель. Оценить особенности течения и ведения ГЭРБ в сочетании с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА.

Материалы и методы

Обследовано 2 группы больных ГЭРБ: 1-я группа – 58 больных в возрасте от 18-ти до 60-ти лет и 2-я группа – 72 больных в возрасте от 61-го до 88-и лет. Изучалась сочетанная ГЭРБ с ИБС (стабильная стенокардия I-й ФК), АГ 1-2-ой степени (класс. ВНОК, 2005), ХОБЛ и РА (ревматоидный артрит). Курение встречалось в обеих группах с одинаковой частотой, употребление алкоголя немного преобладало в 1-й группе; во 2-й группе достоверно чаще встречалось ожирение и ГПОД. Во 2-й группе обследованных (в возрасте от 61-го до 88-и лет) достоверно чаще встречалось ожирение, ГПОД, сахарный диабет.

Результаты исследования и обсуждение

Следует отметить, что если у больных молодого и среднего возраста ИБС с АГ, ХОБЛ и РА соответственно встречались в 19, 25,8 и 3,4% случаев, то у пожилых и стариков – в 70,8%, 52,8 и 15,3% случаев. При указанном сочетании ГЭРБ с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА оценивалось влияние таких групп ЛС как нитраты, ББ, БМКК, эуфиллин, НПВС. У больных ГЭРБ, сочетающийся с ИБС и АГ, назначаются нитраты, ББ (метопролол, атенолол), БМКК (нифедипин, коринфар), которые ослабляют тонус НПС, утяжеляют течение ГЭРБ, замедляют эпителизацию эрозий и рубцевание язв. В этой ситуации кардиолог может или увеличить дозу указанных препаратов, или приступить к поиску других кардиопротекторов. Однако необходим поиск более эффективных ИПП [2]. В этой группе выявлена прямая корреляционная связь между фактом приема нитратов и выраженностью рефлюкс-

эзофагита (РЭ) ($r=0,18$, $p<0,05$), в то время как в группе молодого и зрелого возраста такая взаимосвязь статистически не подтвердилась ($r=0,067$, $p>0,05$). Определялась прямая корреляционная связь между приемом ББ и выраженностью РЭ ($r=0,15$, $p<0,05$). При наличии у больных ГЭРБ хронической обструктивной болезни легких, как сопутствующего заболевания, оценивалось влияние препаратов эуфиллина (Э) – стимулятора желудочной секреции. Прием Э преобладает среди больных пожилого и старческого возраста. Выявлена прямая корреляционная связь между приемом Э и выраженностью РЭ среди лиц пожилого возраста ($r=0,12$, $p<0,05$). У больных молодого и зрелого возраста такая взаимосвязь не подтвердилась ($r=0,031$, $p>0,05$). При наличии у больных ГЭРБ РА, в качестве сопутствующего заболевания, оценивалось влияние приема НПВП (в основном, неселективного ряда). Прием НПВП преобладал среди больных пожилого возраста, длительно страдавших РА (12,5% против 1,7% у молодых и зрелых). Выявлена прямая корреляция между приемом НПВП и выраженностью РЭ – как среди больных пожилого возраста и старческого возраста ($r=0,26$, $p<0,05$), так и больных молодого и зрелого возраста ($r=0,21$, $p<0,05$).

Назначение ИПП при ГЭРБ признано наиболее эффективным и должно проводиться при всех ее стадиях. Не следует забывать, что эффективность разных ИПП при ГЭРБ неодинакова, что обусловлено различиями в их абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного эффекта, метаболизма [3]. Следует особо остановиться на особенностях препарата нольпаза (пантопразол). Известно, что многие ИПП ингибируют молекулу K^+/H^+ АТФа-

зы за счет связывания с одним цистеином-813, в то время как нольпаза образует связи с дополнительным (вторым), уникальным и глубоким цистеином 822, что значительно усиливает ее связывание с К+/Н+ АТФ-азой. Следствием этой прочной связи является клинко-фармакологическая эффективность препарата: увеличивается число пациентов с купированной изжогой и общий процент эффективного лечения больных ГЭРБ [1, 2]. Суточная доза нольпазы при обострении ГЭРБ, особенно при сочетании с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА, составляет до 80 мг, курс лечения не может быть короче 4 недель, и должен продолжаться при РЭ 1-2 степени до 6-8 недель, и при достижении ремиссии лечение может быть прекращено. При наличии РЭ 3-4 степени тяжести лечение назначается от 8 недель минимум и до полугода. При достижении ремиссии продолжается поддерживающая терапия нольпазы в дозе 40 мг/с. Преимущество назначения препарата нольпаза состоит также в том, что он обладает уникальной способностью не вступать во взаимодействие с другими ЛС. Это его свойство особенно

важно при назначении у больных старшего и престарелого возраста, которые принимают одновременно и другие ЛС.

Выводы

Зависимость выраженности рефлюкс-эзофагита от принимаемых больными 2 группы ЛС при сочетании с ИБС. АГ – от нитратов, ББ, БКК; при сочетании с ХОБЛ – от препаратов группы теофиллина и в обеих группах от принимаемых при РА – НПВС. Больным ГЭРБ пожилого и старческого возраста показано назначение ингибитора протонной помпы – нольпазы (пантокразола) в дозе от 40 до 80 мг/с в течение до полугода.

Список литературы

1. **Маев И.В.** Алгоритм лечения ГЭРБ. // Фарматека. 2009. № 11. С. 1-4.
2. **Позромов А.П.** Принципы терапии ГЭРБ у больных с ИБС и АГ. // РМЖ. 2011. Т. 19. № 17. С.1072-1074.
3. **Машарова А.А.** ГЭРБ у пожилых. // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2011. № 1. С. 6-7.

On the singularities of the combined flow of gastro-esophageal reflux disease with coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis in elderly and old age

I.G. Bushneva, A.I. Shatihin

We examined two groups of GERD patients: 1 group – 58 patients aged from 18 to 60 years and group 2 – 72 patients aged from 61 to 88 years. We investigated the coinfection with GERD with coronary artery disease (stable angina of FC I-st.). K 1-2 degrees (klass. GFCF, 2005), COPD and RA (rheumatoid arthritis). There was significant dependence severity of reflux esophagitis patients received drugs. AG-from the nitrate, β -blockers, calcium channel blockers, in combination with COPD – from preparations of theophylline and the two groups of adopted by the RA-NSAIDs. Patients with GERD in elderly shows the assignment of proton pump inhibitor-nolpaza (pantokrazola) at a dose of 40 to 80 mg/s for up to six months.

Key words: gastro-esophageal reflux disease, elderly patients.

Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у пациентов пожилого и старческого возраста

И.Г. Бушнева, А.И. Шатихин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Шатихин Андрей Ионович elmed@yandex.ru

Статья посвящена изучению особенностей клинического течения ГЭРБ у пациентов пожилого и старческого возраста. Актуальность работы обусловлена ростом распространенности ГЭРБ, спектром широкого числа жалоб эзофагеального и внеэзофагеального характера, развитием серьезных осложнений, более высокой распространенностью ГЭРБ в старших возрастных группах, по сравнению с лицами моложе 60 лет. В результате проведенных исследований выявлено, что наибольшее диагностическое значение приобретают: опрос больного и выявление типичных для ГЭРБ жалоб (ответы больных на разработанный нами опросник), ЭГДС, на основании данных которой объективизируется картина болезни, уточняется степень тяжести и прогрессирования процесса, а также в динамике оцениваются результаты лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пациенты пожилого возраста.

Проблема гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни по-прежнему привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира. Это обусловлено ростом распространенности ГЭРБ, спектром широкого числа жалоб эзофагеального и внеэзофагеального характера, развитием серьезных осложнений. ГЭРБ по праву считают заболеванием XXI века [2]. Изжога является ведущей, иногда – единственной и распространенной жалобой ГЭРБ [1]. Среди особенностей клинического течения отмечают ее возрастные отличия. Так, более высокая распространенность ГЭРБ в старших возрастных группах, по сравнению с лицами моложе 60 лет, составляет соответственно 26,5% и 20,2% [3].

Целью исследования было изучение особенностей клинического течения ГЭРБ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материал и методы исследования

Изучено течение болезней у 130-ти человек: первая группа – 58 больных в возрасте от 18-ти до 60-ти лет и вторая группа – 72 больных в возрасте от 61-го до 88-ти лет. Срок наблюдения составил более пяти лет. Использовались методы: 1) клинко-лабораторный (сбор жалоб, с помощью разработанного опросного листа, анамнез, лабораторные исследования); 2) ЭГДС; 3) эндоскопическая рН-метрия; 4) R-ское исследование верхних отделов ЖКТ; 5) эзография органов брюшной полости; 6) психометрические тесты шкалы оценки депрессии (Гамильтона и Бека) [4].

Результаты и их обсуждение

При изучении симптоматики в двух группах больных было найдено достоверное увеличение числа жалоб у лиц пожилого и старческого возраста: 1) на

изжогу в течение недели, ежедневно и в ночное время; 2) достоверно чаще отмечалась отрыжка (59,4% у больных первой группы и 73,6% – у второй группы); 3) почти в 10 раз чаще отмечались боли за грудиной у лиц второй группы (80,6% по сравнению с 8,62%); 4) достоверно чаще у лиц второй группы отмечались боли в эпигастрии и чувство тяжести в эпигастрии (в первой группе – 50% и 39,6%; во второй группе – 75% и 84,7%).

Также достоверно чаще отмечались внепищеводные симптомы: хронический кашель, осиплость голоса, фарингит, стоматит. Среди факторов риска в обеих группах было найдено достоверное влияние устойчивых длительных поведенческих привычек, таких как курение (длительный анамнез у пожилых пациентов), употребление алкоголя (в обеих группах), избыточная масса тела и, особенно, наличие у пожилых грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – ГПОД (у 57% пожилых больных по сравнению с 19% группы молодого и зрелого возраста). В группе пожилых пациентов значительно чаще встречаются такие факторы риска как прием лекарственных препаратов (НПВП, нитратов и др.) – 51,4% и 13,8% соответственно.

Следует особо отметить, что ГПОД в группе молодого и зрелого возраста с ГЭРБ диагностирована у 11 больных (19%), в то время как у пожилых она составляла 41 чел. (57%). Появляясь вследствие ослабления мышечного аппарата диафрагмы, когда в последней возникают слабые места, способствующие развитию грыж, ГПОД отягощает течение ГЭРБ.

Логично, что среди больных пожилого и старческого возраста с ГЭРБ, подверженных тревожным и депрессивным расстройствам, были проведены исследования по шкалам оценки депрессии (по Гамильтону и Беку). Так, в группе

пациентов молодого и зрелого возраста преобладало либо полное отсутствие признаков тревоги и депрессии, либо отмечалась легкая степень депрессии (40,5%), что не оказывало существенного влияния на качество жизни пациентов. В группе пациентов пожилого и старческого возраста, напротив, преобладали эпизоды тяжелых и затяжных тревожно-депрессивных расстройств (75,4%), что значительно снижало качество жизни и отрицательно влияло на результаты и длительность лечения, требуя коррекции и добавления к лечению антидепрессантов (в частности, препарата феварин).

Заключая оценку особенностей течения ГЭРБ у лиц пожилого и старческого возраста, следует отметить, что у них чаще развивался пищевод Барретта (в 3 раза по сравнению с больными первой группы), а рефлюкс-эзофагит также чаще осложнялся кровотечением из эрозий и язв пищевода (6,9%, при отсутствии кровотечения у больных первой группы), что требовало срочной госпитализации в хирургическое отделение.

Выводы

По результатам наших исследований и оценке диагностических возможностей методов, которые использовались в настоящей работе с больными ГЭРБ в амбулаторной практике, следует четко отметить, что наибольшее диагностическое значение приобретают опрос больного и выявление типичных для ГЭРБ жалоб (ответы больных на разработанный нами опросник). Ведущее место принадлежит ЭГДС, на основании данных которой объективизируется картина болезни, уточняется степень тяжести и прогрессирования процесса, а также в динамике оцениваются результаты лечения.

В амбулаторной практике наименьшее значение имеет эндоскопическая рН-метрия. Особое значение принадлежит при ГЭРБ рентгенологическому методу, позволяющему диагностировать ГПОД, особенно осложняющей течение болезни у пожилых и стариков.

С учетом воздействия кислотно-пептического фактора, как основного механизма, воздействующего на слизистую пищевода при ГЭРБ, считается необходимым назначение ингибиторов протонного насоса. При этом у пожилых и престарелых пациентов показано назначение не любого ИПП, а такого антикислотного препарата, действие которого будет наиболее эффективно у данной возрастной группы больных. Таким препаратом является Нольпаза (Пантопрозол), механизм действия которого является максимально эффективным у пожилых и стариков. Мы уже отмечали фактор полиморбидности у данной группы больных, по поводу чего они принимают одновременно лекарственные средства (ЛС) нескольких групп. При этом количество назначаемых у них ЛС может быть в среднем 4-5, а иногда и больше. В такой непростой ситуации назначение еще одного ЛС может стать той дополнительной каплей, которая навредит лечебному процессу. В данном случае назначение Нольпазы, не

вступающего во взаимодействие с другими, часто назначаемыми ЛС, может быть весьма удачным решением этой непростой задачи. Нольпаза у больных ГЭРБ, при сочетании последней с ИБС, ХОБЛ, РА, и другими заболеваниями, назначается в дозе 40-60-80 мг/сут. (в среднем 60 мг/сут) на срок обострения ГЭРБ с последующим снижением дозы препарата до 60-40 мг/сут.

Список литературы

1. **Исаков В.А., Морозов С.В., Ставрики Е.С., Комаров Р.М.** Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения, -журнал «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология». 2008. № 1. С. 20-30
2. **Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щеткина М.И.** «Гастроэзофагиально-рефлюксная болезнь – болезнь 21 века». М. Врач. 2004. № 4. С. 10-14.
3. **Машиарова А.А.** «Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности применения ИПП». Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2010. № 1. С. 6-7.
4. **Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.Б., Фролькис В.В.** Основы геронтологии. М. 1969.

Gastro-esophageal reflux disease: characteristics of the course in elderly patients

I.G. Bushneva, A.I. Shatihin

The article is devoted to investigation of peculiarities of the clinical course of GERD in aged and old patients. Relevance of the work is due to increase in the prevalence of GERD, a wide range of complaints of esophageal and non-esophageal characters development of serious complications, a higher prevalence of GERD in older age groups, compared with those in patients younger than 60 years old. The investigations revealed that the greatest diagnostic values belong to: the interrogation of the patient and identification of typical for GERD complaints (responses of patients to a questionnaire developed by us), endoscopy, basing on data of which it is possible to objectify the picture of disease and to specify the degree of severity and progression of the process, as well as to evaluate the treatment results in the dynamics.

Key words: gastroesophageal reflux disease, elderly patients.

Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения

Д.С. Вундервальд¹, А.Л. Хохлов¹, О.В. Трофимова²,
Н.Н. Вундервальд³, И.Н. Каграманян¹

¹ – Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

² – Клиническая больница № 2, Ярославль

³ – Дорожная клиническая больница на станции. Ярославль ОАО «РЖД», Ярославль

Контактная информация: Хохлов Александр Леонидович alekshokhlov@yandex.ru

Важным результатом работы является вывод о том, что ивабрадин в сравнении с бисопрололом не уступал последнему по степени влияния на снижение ЧСС и уровень СРБ. Однако на фоне применения бисопролола отмечалось достоверное снижение уровня ЭТ-1 плазмы, что может свидетельствовать о снижении процессов воспаления и повреждения в сосудистом эндотелии, а, следовательно, и торможении процессов коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: бисопролол, ивабрадин, эндотелиальная дисфункция, стенокардия напряжения.

В 2008 г. суммарная смертность от ИБС в мире составила 7,25 млн человек, что в общей структуре смертности составляет 12,8%. Смертность от ИБС лидирует в странах со средним уровнем дохода и в странах с высоким уровнем дохода и составляет 5,27 и 1,42 млн чел., что в процентном соотношении выглядит как 13,7 и 15,6% в структуре общей смертности.

Среди факторов риска ИБС значительная роль отводится частоте сердечных сокращений. Повышение ЧСС в конечном итоге приводит к развитию ишемии миокарда за счет укорочения продолжительности диастолы.

Сегодня теория развития атеросклероза особо выделяет асептическое воспаление эндотелия. Одним из маркеров асептического воспаления является С-реактивный белок, умеренное повышение которого отражает хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, что со временем приводит к развитию атеросклероза и тромбоза. Есть все основания полагать, что СРБ

служит не только показателем воспаления сосудистого эндотелия, но и сам является активным участником-медиатором процессов атеротромбоза. Еще одним маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции является эндотелин (ЭТ-1), высокие уровни которого наблюдаются при ишемии миокарда. Индикатором повреждения эндотелия является синтезируемый в эндотелии фактор Виллебранда. Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и клинической тяжестью стенокардии [1-9].

При ИБС антиишемическими препаратами выбора являются β-адреноблокаторы. Посредством урежения ЧСС и удлинения эффективной диастолы β-адреноблокаторы приводят к уменьшению ишемии миокарда. Недостатком всех β-адреноблокаторов является их ограниченное применение при следующей сопутствующей патологии: бронхиальная астма, ХОБЛ, атеросклеротические поражения периферических

артерий, гипотония и пр. Новый класс антиангинальных препаратов – ингибиторов If – каналов клеток синусового узла и его первый представитель ивабрадин таких недостатков лишен. По результатам исследования BEAUTIFUL, назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией при достижении ЧСС ≤ 70 уд./мин. снижает риск развития ИМ на 36%. Эффекты ивабрадина достигаются без отрицательного воздействия на сократимость миокарда, гемодинамическое состояние и электрофизиологические характеристики сердца.

Цель. Провести сравнительную оценку влияния препаратов бисопролол и ивабрадин на ЧСС, показатели воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения.

Материалы и методы

Обследованы 100 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс 1-3. Критериями исключения являлись перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, стойкие нарушения ритма сердца и нарушения проведения высокой степени, синусовая брадикардия с ЧСС ≤ 55 уд./мин., а также возраст старше 75 лет.

Все пациенты случайным образом были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие бисопролол (группа I); пациенты, принимающие ивабрадин (группа II).

В группу I вошли 50 пациентов, средний возраст которых составил 61,4 ± 8,3 г. Из них женщин – 34 (средний возраст 62,9 ± 8,6), мужчин – 16 (средний возраст 58 ± 6,6). В группу II также вошли 50 пациентов, средний возраст, которых составил 62,3 ± 8 г.: женщин – 38 (средний возраст 63,2 ± 7,8), мужчин – 16 (средний возраст 58 ± 6,6).

Всем пациентам при включении в исследование и по его завершении проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; для косвенного выявления степени влияния на процессы дисфункции и повреждения эндотелия определяли уровни СРБ, ЭТ-1 и фактора Виллебранда плазмы крови.

Все вычисления производились с использованием пакета программ Statistica 8.0. Оценивали характер распределения по W-критерию Шапиро-Уилка. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Длительность исследования составила 6 мес. Средние дозы препаратов составили 5,26 ± 1,3 мг для бисопролола и 10,19 ± 2,59 мг для ивабрадина, что соответствует средним терапевтическим дозам.

Средняя и максимальная ЧСС в группе I на начальной стадии составляла 72,7 ± 1,1 и 125,6 ± 3,0 уд./мин. В группе II – 74,2 ± 1,3 и 130,4 ± 2,7 уд./мин. По окончании исследования аналогичные показатели ЧСС составили 63,4 ± 0,8 и 108,2 ± 2,0 уд./мин. для группы I и 62,8 ± 1,2 и 106,4 ± 3,3 уд./мин. для группы II. Исходно и по окончании исследования разница между показателями ЧСС в обеих группах была не достоверна, что указывает на однородность исследуемых групп и на сопоставимую эффективность бисопролола и ивабрадина по снижению ЧСС.

Уровень СРБ в первой группе изначально составлял 0,32 ± 0,11 мг/дл, при завершении исследования 0,08 ± 0,04 мг/дл ($p < 0,05$); уровень ЭТ-1 – 0,71 ± 0,5 и 0,54 ± 0,1 ($p < 0,05$); уровень фактора Вил-

лебранда – $1,31 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). В группе II: СРБ – $0,6 \pm 0,13$ и $0,3 \pm 0,09$ ($p < 0,05$); ЭТ-1 – $1,12 \pm 0,5$ и $1,34 \pm 0,2$ ($p > 0,05$); фактор Виллебранда – $2,03 \pm 0,6$ и $1,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Снижение уровня СРБ было достоверным в обеих группах. ЭТ-1 достоверно снижался только в группе I. Динамики показателей фактора Виллебранда ни на фоне приема бисопролола, ни ивабрадина продемонстрировать не удалось.

Выводы

Первый представитель нового класса антиангинальных и антиишемических препаратов-блокаторов If-каналов синусового узла ивабрадин, в сравнении с бисопрололом, не уступал последнему по степени влияния на снижение ЧСС и уровень СРБ. Однако на фоне применения бисопролола отмечалось достоверное снижение уровня ЭТ-1 плазмы, что может свидетельствовать о снижении процессов воспаления и повреждения в сосудистом эндотелии, а, следовательно, и торможении процессов коронарного атеросклероза.

Список литературы

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца.

Стратегия и тактика лечения. Москва «Реафарм» 2003. 256 с.

2. Маколкин В.И. β -адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения). // Русский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 382-387.

3. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика: приложение к журналу. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Москва. 2008. № 6. 40 с.

4. Всемирная организация здравоохранения. Десять ведущих причин смерти. <http://www.who.int>

5. Blann A.D. Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. J Rheumatol, 1993. Vol. 20. P. 1469-1471.

6. Camm A.J. How does pure heart rate lowering impact on cardiac tolerability? European Heart Journal Supplements. 2006. 8. D9-D15.

7. Cobb F.R. Assessing risk for coronary heart disease: Beyond Framingham. Am Heart J. 2003. 146: 572-80.

8. Palatini P., Casiglia E., Julius S., Pessina A.C. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med. 1999. 159. 585-592.

9. Tardif J-C., Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. European Heart Journal Supplements. 2006. 8: D24-D29.

Effect of Bisoprolol and Ivabradine on heart rate, amount of inflammation and endothelium dysfunction in patients with coronary artery disease: stable angina of effort

D.S. Vundervald, A.L. Khokhlov, O.V. Trofimova,
N.N. Vundervald, I.N. Ghahramanyan

An important result is the conclusion that in terms of influence on the decrease in heart rate and CRP ivabradine compared with bisoprolol did not inferior to him. However, during treatment with bisoprolol significantly reduced levels of ET-1 plasma were registered, which may indicate a decrease in processes of inflammation and damage of the vascular endothelium and, consequently, inhibition of coronary atherosclerosis.

Key words: bisoprolol, ivabradine, endothelial dysfunction, angina.

Способность цитофлавина влиять на антиоксидантную систему защиты организма

О.А. Горошко, О.А. Чеча, Е.Ю. Демченкова

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Горошко Ольга Александровна elmed@yandex.ru

В работе определено влияние цитофлавина на компоненты антиоксидантной системы защиты организма (каталаза, малоновый диальдегид, 2,3-ДФГ) при патологиях сосудистого генеза. Установлено, что цитофлавин обладает способностью разово мощно влиять на состояние системы антиоксидантной защиты организма в сторону ее стабилизации и уменьшать тканевую гипоксию.

Ключевые слова: антиоксидантная система защиты, цитофлавин, каталаза, 2,3-ДФГ.

Лекарственное средство цитофлавин представляет собой смесь веществ, играющих важную роль в обменных и окислительно-восстановительных процессах организма, и включает в себя янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, рибофлавин мононуклеотид [1].

Препарат прошел клинические испытания, зарегистрирован на территории РФ и рекомендован при следующих заболеваниях: острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия 1–2 стадии и последствия нарушений мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга), токсическая и гипоксическая энцефалопатия при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркотическом угнетении сознания.

Цель. Определить влияние цитофлавина на некоторые компоненты антиоксидантной системы защиты организма при патологиях сосудистого генеза.

Материалы и методы

Влияние на антиоксидантную систему защиты организма оценивалось определением промежуточных продук-

тов липидно-перекисного процесса, в т.ч. малонового диальдегида по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) [3], и активностью каталазы (КАТ) [2] в плазме крови. Также определяли уровень тканевой гипоксии по содержанию 2,3-дифосфолипидов (2,3-ДФГ) [4]. 2,3-ДФГ, связываясь с молекулой гемоглобина способствует лучшей диссоциации оксигемоглобина на гемоглобин и кислород, и, следовательно, отдаче кислорода тканевым окислительно-восстановительным ферментам.

Цитофлавин вводили разово в количестве 10,0 г внутривенно капельно в течение 40 мин. Измерения ТБК-реактантов, КАТ и 2,3-ДФГ проводили до введения препарата и сразу после капельницы.

Результаты и их обсуждение

Нами проведены исследования активности препарата в плазме крови пациентов с энцефалопатией сосудистого генеза и ишемической болезнью головного мозга. Было обследовано 15 больных: 7 женщин и 8 мужчин. Норму содержания ТБК-реактантов, КАТ и 2,3-ДФГ опреде-

ляли у 13-ти условно здоровых добровольцев.

Данные, полученные в ходе исследований, представлены в таблице [2].

Таблица

Содержание каталазы, ТБК-реактантов и 2,3-ДФГ в плазме крови до и после введения цитофлавина

Введение цитофлавина	ТБК-реактанты, мкмоль/л	Каталаза, кЕд/л	2,3-ДФГ, мкмоль/мл
Норма	2,2-4,4	10,6-22,9	4,1-7,2
До введения	4,7-26,30	2,82-5,81	7,65-11,70
После введения	3,18-6,70	9,53-20,81	6,9-8,3

Количество продуктов перекисного окисления (ПОЛ) в плазме крови пациентов до введения цитофлавина было значительно повышено. После окончания капельницы у некоторых пациентов это количество снижалось почти до нормы. Однако в наиболее тяжелых случаях количество продуктов ПОЛ оставалось повышенным. Активность каталазы до введения препарата была снижена на 27%. Вероятно, это также было связано с интенсификацией процессов ПОЛ. Однако после введения цитофлавина активность каталазы практически приходит в норму.

Увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах больных с заболеваниями сосудистого генеза, вероятно, можно объяснить компенсаторными механизмами организма, пытающегося обеспечить органы и ткани нужным количеством кислорода. После капельницы с цитофлавином этот показатель также практически возвращается к норме, а, следовательно, восстанавливается нормальная способность насыщения тканей кислородом.

Ability of cytoflavin to influence on antioxidant system of the organism protection

O.A. Goroshko, O.A. Checha, E.U. Demchenkova

In work influence of cytoflavin on components antioxidant system of protection an organism (catalase, malonic dialdehyd, 2,3-DFG) is defined at pathologies vascular geneza. It is established that cytoflavin possesses ability at once powerfully to influence system condition antioxidant protection organism towards its stabilisation and to reduce fabric hypoxemia.

Key words: antioxidant protection system, cytoflavin, catalase, 2,3-DFG.

Выводы. Лекарственное средство цитофлавин обладает способностью разово мощно влиять на состояние системы антиоксидантной защиты организма в сторону ее стабилизации и уменьшать тканевую гипоксию.

Список литературы

1. Регистр лекарственных средств в России: Энциклопедия лекарств. М. 2003. 1438 с.
2. **Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.** Метод определения активности каталазы. // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16-19.
3. **Коробейников Э.Н.** Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) // Лабораторное дело. 1989. № 7, 8.
4. **Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Девиз Г.В.** Неферментативный метод определения 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах // Лабораторное дело. 1976. № 8. С. 490-492.

Фармакоэпидемиология бета-адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких и возможности небиволола

А.Ю. Гурова, А.В. Чаплыгин, А.В. Свет, Т.Е. Морозова, О.А. Цветкова

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Контактная информация: Морозова Татьяна Евгеньевна elmed@yandex.ru

Важным результатом работы является выявленная у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ низкой приверженности к терапии бета-адреноблокаторами (БАБ). Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных БАБ, у большинства больных либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо БАБ отменяются из-за опасения усиления бронхообструкции. Средне-терапевтические дозы небиволола не оказывают влияния на ОФВ1 и не ухудшают функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

В настоящее время вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Во многом это определяется ростом распространённости коморбидных состояний, которые затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого пристального внимания к контролю эффективности и безопасности лекарственных средств. В частности, это относится к проблеме выбора бета-адреноблокаторов (БАБ) у больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ).

Цель. изучить особенности выбора БАБ, приверженность к лечению у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в реальной клинической практике и оценить влияние небиволола на функциональные показатели лёгких.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт

больных пульмонологического отделения терапевтического стационара за период с 2007 по 2011 гг. Всего проанализирована 121 история болезни с оценкой частоты сочетания ИБС с ХОБЛ, особенностей кардиальной терапии, частоты назначения БАБ и их доз, частоты сердечных сокращений (ЧСС) при выписке по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ. Также по телефонному контакту оценивалась приверженность к лечению и возможные причины отказа от приёма БАБ. Влияние небиволола на функциональные показатели лёгких у 22-х больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ оценивали по данным спирометрии и спиреоэрометрии.

Результаты и их обсуждение

Из 121-го больного с документированным диагнозом ХОБЛ, ИБС выявлена у 43-х пациентов, что составило 36%, при этом у 28-ми больных была диагностирована стенокардия напряжения II-III ФК, у 15-ти больных – по-

стинфарктный кардиосклероз. Средний возраст пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС составил $67,9 \pm 7,4$, соотношение мужчин/женщин – 35/6. Частота назначения БАБ больным ИБС в сочетании с ХОБЛ составила 76%, из них метопролола сукцинат получали 13%, метопролола тартрат – 22,5%, бисопролол – 39%, бетаксолол – 16%, небиволол – 9,5%. Средние суточные дозы препаратов составили 50 мг, 100 мг, 5 мг, 10 мг и 2,5 мг соответственно. ЧСС на момент выписки из стационара составляла у больных, принимавших метопролола сукцинат, $86,5 \pm 7,5$ уд./мин., метопролола тартрат – $73,1 \pm 5,2$ уд./мин., бисопролол – $73,9 \pm 6,3$ уд./мин., бетаксолол – $72,7 \pm 4,9$ уд./мин., небиволол – $75,7 \pm 7,5$ уд./мин., что свидетельствует о недостижении целевых значений ЧСС для больных ИБС. Через 2-3 мес. после выписки из стационара на подобранной терапии 22 больных (46%) прекратили приём БАБ (метопролола сукцината, метопролола тартрата, бисопролола и бетаксолола): 6 больных, принимавших метопролола тартрат, отменили его самостоятельно из-за усиления у них бронхообструкции; 12-ти больным БАБ были отменены в поликлиниках по месту жительства из-за опасения развития у них бронхообструкции (5 больных, принимавших бисопролол, и 2-х больных – бетаксолол); 4-х больным, принимавшим метопролол сукцинат, врачи поликлиник отменили последний

из-за ухудшения бронхиальной проходимости. Немотивированный отказ от терапии был у 3-х больных.

Терапия небивололом в дозе от 2,5 мг/сут. до 10 мг/сут. у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ позволила снизить ЧСС в покое на $11,25 \pm 9,97$ уд./мин. ($p < 0,0022$) и достичь ее целевых значений. В равной степени хорошо небиволол контролировал ЧСС при нагрузке. Максимальная ЧСС в ходе симптом-лимитированных проб на фоне терапии была меньше на $15,58 \pm 9,15$ ($p < 0,0033$).

Не отмечено статистически значимого влияния препарата на бронхиальную проходимость: ОФВ1 составил $2,09 \pm 0,98$ до начала лечения и $2,59 \pm 1,14$ в его процессе. Толерантность к физической нагрузке также не ухудшалась, хотя и имела место тенденция к уменьшению пикового потребления кислорода (VO_2 peak) – $15,8 \pm 4,28$ и $14,78 \pm 4,88$ ($p < 0,09$), особенно в группе тяжелых больных (ХОБЛ III-IV ст.) – $12,77 \pm 3,81$ и $10,79 \pm 4,92$ ($p < 0,067$). Параметры легочного газообмена, такие как минутная вентиляция, частота дыхания, дыхательный резерв, дыхательные эквиваленты по кислороду и углекислому газу, характеризующие экономичность внешнего дыхания, и коэффициент VE/VCO_2 slope достоверно не менялись и свидетельствовали о том, что прекращение нагрузки не было обусловлено лёгочными причинами (табл.).

Таблица

Влияние небиволола на параметры легочного газообмена у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ ($M \pm m$)

Параметры	Исходно	Через 3 мес.	P
VE (вентиляция), л/мин.	$44,07 \pm 14,27$	$42,33 \pm 17,31$	0,22
RR (частота дыхания), 1/мин.	$29,01 \pm 6,62$	$30,08 \pm 9,38$	0,58
BR (дыхательный резерв), %	$32,12 \pm 19,38$	$49,77 \pm 16,06$	0,062
EQO2	$28,71 \pm 5,92$	$27,36 \pm 4,41$	0,11
EQCO2	$38,79 \pm 7,88$	$37,55 \pm 6,7$	0,54
VE/VCO2slope	$34,91 \pm 8,54$	$36,14 \pm 4,66$	0,69

Выводы

Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ отмечается низкая приверженность к терапии БАБ. Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных БАБ, у большинства больных либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо БАБ отменяются из-за

опасения усиления бронхообструкции. Средне-терапевтические дозы небиволола, необходимые для эффективной терапии сердечно-сосудистой патологии, безопасны при ХОБЛ. Они не оказывают влияния на ОФВ1 и не ухудшают функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке.

Pharmacoepidemiology beta-blockers in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease and nebivolol capabilities

A.Y. Gurov, A.V. Chaplygin, A.V. Svet, T.E. Morozova, O.A. Tsvetkova

An important result achieved is the low adherence to COPD therapy beta-blockers detected in patients with coronary artery disease. Despite the selection of predominantly cardioselective beta blockers, in most patients either the target doses of drugs are not reached, or the beta blockers have to be canceled due to fears of strengthening the bronchial obstruction. Mid-therapeutic doses of nebivolol have no effect on FEV1 and do not impair the functional possibilities of the respiratory system during physical exercise.

Key words: beta-blockers, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Содержание суммы антиоксидантов в гепатопротекторных фитопрепаратах

Е.Ю. Демченкова, А.Н. Миронов, В.Г. Кукес, О.А. Горощко, О.А. Чеча

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Демченкова Елена Юрьевна elmed@yandex.ru

В работе определено содержание суммы антиоксидантов в гепатопротекторных фитопрепаратах амперометрическим методом в пересчете на кверцетин. Наибольшее суммарное содержание антиоксидантов отмечается у препаратов расторопши – силимар, масло расторопши, настой плодов расторопши.

Ключевые слова: антиоксиданты, фитопрепараты, расторопша, гепатопротекторы.

Жители крупных городов, промышленных районов, работники химических предприятий постоянно подвергаются воздействию химических токсикантов, постепенно приводящему к снижению

сопротивляемости организма любым неблагоприятным факторам, росту общей заболеваемости, иммунологическим и онкологическим патологиям и, в конечном итоге, к увеличению смертности.

Причины этих неблагоприятных явлений связаны со снижением функциональной активности систем неспецифической резистентности, в том числе и системы антиоксидантной защиты, обусловленным, прежде всего, поражением гепатобилиарной системы, несущей основную нагрузку по детоксикации ксенобиотиков в организме [1].

Однако самым крупным органом, ответственным за функцию метаболизма ксенобиотиков, является печень. Поэтому остается высокой потребность в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих ее метаболизм.

Известно, что в основе гепатотоксического эффекта ксенобиотиков лежит усиление интенсивности ПОЛ в мембранах гепатоцитов, где в основном и локализуются процессы метаболической детоксикации чужеродных соединений. Современные подходы к лечению токсического поражения печени включают в себя антиоксидантную терапию, направленную на ограничение ПОЛ, и стабилизацию мембран гепатоцитов [4].

Перспективными гепатопротекторами являются препараты, изготовленные на основе природного сырья. Они безвредны для организма, их терапевтическое действие часто основано на синергическом эффекте содержащихся в них биологически активных веществ, что обуславливает широкий спектр фармакологических эффектов, в том числе желчегонного, противовоспалительного, антифибролитического, антиоксидантного [2]. Растительные биологически активные вещества, такие как флавоноиды, близкие по строению к кверцетину, являются гепатопротекторами при токсических поражениях печени различной этиологии. Механизм антиоксидантного

действия обеспечивается, в основном, антиоксидантным эффектом. Другие препараты растительных флавоноидов – фламин, флакумин, конвафлавин – также обладают выраженным гепатопротекторным действием [3].

Целью нашей работы было определить содержание суммы антиоксидантов (ССА) в гепатопротекторных фитопрепаратах.

Материалы и методы

Исследования проводили на приборе «ЦветЯуза-01-АА» с амперометрическим детектором. Амперометрия – это метод, с помощью которого непосредственно измеряется содержание всех антиоксидантов в пробе, при окислении этих соединений на рабочем электроде амперометрического детектора [5]. Суммарное содержание антиоксидантных соединений рассчитывали по отношению к стандарту-антиоксиданту – кверцетину. Исследуемые препараты растворяли в воде с использованием магнитной мешалки в течение 40 мин. Исключением являлось жирное масло из плодов расторопши, которое исследовали в виде раствора масла в метаноле, и ССА которого рассчитывали по ионолу. Настой готовили 1:10 по ГФ XI издания.

Результаты и их обсуждение

Известно, что при перекисном окислении липидов страдают мембраны гепатоцитов, следовательно, гепатопротекторным свойством могут обладать такие препараты, которые предотвращают окислительное повреждение мембран [1, 4]. То есть препараты должны содержать достаточное количество антиоксидантов, для того чтобы обладать также и гепатопротекторным действием.

Мы провели исследование суммарного содержания антиоксидантов в некоторых фитопрепаратах используемых для лечения заболеваний печени (табл.).

Таблица
Антиоксидантная активность гепатопротекторных фитопрепаратов

Лекарственное средство	Основные действующие компоненты	ССА, мг/г
Силимар	Сухой экстракт плодов расторопши	138,1
Масло расторопши*	Масло плодов расторопши	100,43
Гепацинар	Экстракт артишока	31,93
Эссенциале форте	Эссенциальные фосфолипиды сои	31,63
Настой плодов расторопши	Плоды расторопши	31,12
Карсил	Экстракт плодов расторопши	19,44
Бонджигар	Вербезина белая, пиккориза курроа, паслен черный, цикорий обыкновенный, солодка голая, тамарикс гребенщик, редька посевная, барбарис остистый, расторопша пятнистая, сферантус индийский, берхавия раскидистая.	10,54
Цинахолин	Экстракт артишока	1,35

* – в пересчете на ионол

Лекарственные препараты (силимар и карсил) из плодов расторопши пятнистой содержат сумму флаволигнанов и применяются при токсических поражениях печени, остром и хроническом гепатите, циррозе печени. Однако наибольшее содержание ССА отмечается у силимара. Высокое значение ССА также отмечается у масла из плодов расторопши. Наблюдаемое высокое содержание суммы антиоксидантов в препаратах расторопши, по-видимому, обеспечивает мембранотропную активность и способность нейтрализовывать радикальные продукты. Встраиваясь в мембрану гепатоцитов, полифенольные компоненты подавляют процессы ПОЛ непосредственно в месте их образования, что повышает эффективность их мембранопротекторного действия.

Из препаратов артишока большее значение ССА имеет гепацинар. Хотя значительно уступает силимару. Эссенциале-форте имеет невысокое значение ССА, вероятно, потому, что исследовались водные растворы препаратов, а основными действующими веществами эссенциале являются липофильные вещества. Ком-

плексный препарат бонджигар, однако, имеет невысокое содержание антиоксидантов.

Выводы

Таким образом, наибольшее значение ССА наблюдается у препаратов расторопши. И можно предположить, что препараты расторопши (силимар, масло расторопши, настой плодов расторопши) будут обладать более эффективным гепатопротекторным действием, по сравнению, например, с препаратами артишока.

Список литературы

1. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологические аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». 2001. 343 с.
2. *Саратиков А.С., Венгеровский А.И.* Новые гепатопротекторы природного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1995. № 1. С. 8-11.

3. Скакун Н.П. /Использование антиоксидантов для лечения больных туберкулезом / Фармакология и токсикология. 1991. Т. 54. № 1. С. 80-84.

4. Скакун Н.П., Олейник А.Н., Цилюрик И.Т. и др. / Эффективность антиоксидантов при поражении печени четыреххлористым углеродом // Тез. докл. I Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант»,

16-18 мая 1983. Черноголовка. 1983. С. 131-132.

5. Яшин А.Я., Яшин Я.И. Новый прибор для определения антиоксидантной активности пищевых продуктов, биологически активных добавок, растительных лекарственных экстрактов и напитков // Приборы и автоматизация. 2004. № 11. С. 45-48.

The maintenance of the sum of antioxidants in hepatoprotectors phytopreparations

E.U. Demchenkova, A.N. Mironov, V.G. Kukes, O.A. Goroshko, O.A. Checha

In work the maintenance of the sum of antioxidants in hepatoprotectors phytopreparations by amperometric method in recalculation on quercetin is defined. The greatest total maintenance of antioxidants is marked at thistle preparations – Silimar, thistle oil, infusion of fruits of thistle.

Key words: antioxidants, phytopreparations, thistle, hepatoprotectors.

Влияние периодической барокамерной гипоксии на уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности

М.К. Дмитриева², А.Б. Прокофьев¹, Д.И. Яковлев²

¹ – Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

² – Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург

Контактная информация: Прокофьев Алексей Борисович elmed@yandex.ru

В работе исследована динамика уровня NT-proBNP под влиянием адаптации к периодической барокамерной гипоксии у 39-ти больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности. Показано более выраженное снижение уровня NT-proBNP под воздействием гипокситерапии в сравнении с пациентами, проходившими классическую физическую реабилитацию.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, реабилитация.

Альтернативным методом реабилитации больных с ХСН (хроническая сердечная недостаточность) может быть АПБГ (адаптация к периодической ба-

рокамерной гипоксии). Меерсоном Ф.З. с соавт. было показано, что адаптация к гипоксии является мощным фактором профилактики и реабилитации, обла-

дающим выраженным кардиопротекторным эффектом [2,3].

В последние годы стала изучаться возможность контроля эффективности лечения и реабилитации больных с ХСН по уровню мозгового натрийуретического пептида как критерия, тесно связанного с симптомами ХСН и дисфункцией левого желудочка.

Ранее прицельного исследования влияния барокамерной гипоксии у больных с ХСН не проводилось. В связи с этим, целью данной работы стало определение влияния метода АПБГ на динамику NT-proBNP у больных с начальными стадиями ХСН.

Материалы и методы

Обследовано 39 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, средний возраст которых составил $51,12 \pm 6,97$ лет, с I и II стадиями ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза. Критериями исключения из исследования являлись фибрилляция предсердий, тяжёлая сопутствующая патология, общие противопоказания для баротерапии. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (β -блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, дезагреганты).

В основной группе больных, состоящей из 23-х человек, был применен метод АПБГ в барокамере «Урал-1». Курс адаптации состоял из 22-х ежедневных трехчасовых сеансов на «высоте» 3500 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 2-3 м/с. Допуск к бароадаптации осуществляла специальная отборочная комиссия.

У 16 человек контрольной группы проводились физические тренировки по общепринятым режимам физической активности [1, 4].

Определение NT-proBNP осуществлялось на современном автоматическом анализаторе Elecsys 2100. За нормальный уровень NT-proBNP принимали величину ниже 100 пг/мл.

Исследования проводились до и сразу после завершения курса реабилитации (4-5 недель).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1.

Результаты и их обсуждение

Уровень NT-proBNP у больных с ХСН I и II стадий достоверно уменьшался после курса АПБГ. В контрольной группе уровень пептида изменился также достоверно, но не столь значительно (табл.).

Таблица

Динамика уровня NT-proBNP у больных ХСН

Основная группа (n=23)			Контрольная группа (n=16)		
до АПБГ	после АПБГ	p	до лечения	после лечения	p
250,61±170,83 (35,62) пг/мл	180,08±123,60 (25,77) пг/мл	0,00001	278,25±188,83 (54,51) пг/мл	252,01±175,17 (50,56) пг/мл	0,01

Полученные результаты влияния АПБГ на уровень NT-proBNP сочетаются с многочисленными экспериментальными данными Ф.З. Меерсона и соавт. [2, 3] об увеличении мощности

стресс-лимитирующих систем на фоне гипокситерапии, которое характеризуется появлением целого каскада сдвигов нейроэндокринной регуляции, ведущих к снижению повышенной активности

симпато-адреналовой и других вазоконстрикторных систем. Поскольку уровень NT-proBNP является независимым критерием прогноза, то можно предполагать больший эффект адаптационной терапии на патогенетические регуляторные механизмы развития ХСН в сравнении с физическими тренировками. Важно отметить, что влияние адаптации к гипоксии на миокард является комплексным и включает в себя как собственно кардиальные механизмы (гипертрофия, увеличение мощности системы энергообеспечения и изменение метаболизма на уровне кардиомиоцитов, индукция роста емкости коронарного русла с увеличением коронарного кровотока [5]), так и многочисленные внесердечные сдвиги, касающиеся транспорта кислорода, и изменение регуляторных влияний на разных уровнях, повышающих устойчивость миокарда к стрессу и физическим нагрузкам. Несомненно, все вышеперечисленное положительно сказывается на прогнозе больных с ХСН.

Выводы

Применение метода АПБГ у больных ХСН сопровождалось более выраженным снижением уровня NT-proBNP в

сравнении с пациентами, проходившими классическую физическую реабилитацию, что предполагает большую клиническую и, возможно, прогностическую эффективность метода.

Список литературы

1. **Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В.** Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью // Сердце. 2005. Т. 4. № 2. С. 103-107.
2. **Меерсон Ф.З.** Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., Нурохия Medical. 1993. 332 с.
3. **Меерсон Ф.З., Устинова Е.Е.** Реабилитационный эффект адаптации к гипоксии при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе // Кардиология. 1987. № 3. С. 85-89.
4. Рекомендации по физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: Методические рекомендации / МЗ РСФСР. М. 1986. 47 с.
5. **Rakusan K., Ostadalova I., Ostadal B., Kolar F.** The effect of gas on coronary vascular growth response to hypoxia in newborn rats / 5-th international conference «Hypoxia in medicine». – Innsbruck, Austria. Hypox. Med. J. 2003. P. 35.

Effect of hypoxia on the periodic barocamera level brain natriuretic peptide in patients with early-stage chronic heart failure

M.K. Dmitrieva, A.B. Prokofyev, D.I. Yakovlev

We studied the dynamics of NT-proBNP levels under the influence of adaptation to periodic barocamera hypoxia in 39 patients with early-stage chronic heart failure. More pronounced decrease in NT-proBNP under the influence of hypoxic compared with patients receiving the classical physical rehabilitation was found.

Key words: brain natriuretic peptide, heart failure, rehabilitation.

Индивидуальная генотоксичность фосфокреатина у пациентов со стенокардией напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла

Н.И. Жернакова, В.Г. Кулес, А.А. Шапошников, О.В. Ромащенко, Э.А. Снегин, Е.А. Ненашева

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Контактная информация: Кулес Владимир Григорьевич elmed@yandex.ru

Проведено клиническое исследование 36-ти пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией. Исследование индивидуальной генотоксичности фосфокреатина в пробах *in vitro* показало разрушительное действие фосфокреатина на ДНК лейкоцитов пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных сосудов и, напротив, восстанавливающее влияние данного препарата на структуру ДНК у пациентов с многососудистым поражением коронарных сосудов.

Ключевые слова: фосфокреатин, генотоксичность, стенокардия напряжения.

Целью настоящего исследования явилось изучение индивидуальной генотоксичности фосфокреатина у пациентов со стенокардией напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла, как одной из основ персонализации кардиоцитопротекторной фармакотерапии.

Материалы и методы

Нами было проведено клиническое исследование 36-ти пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа, с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (у 69% пациентов) в сочетании с гипертонической болезнью II-III стадии, 2-3-й степени, осложнившихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IIА стадий, I-III ФК по NYHA. У 33% больных со-

путствующим явился сахарный диабет II типа различной степени тяжести. Все пациенты были обследованы и получали комплексное лечение согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК (2008). Дополнительно пациентам было проведено исследование лейкоцитов крови на предмет индивидуальной генотоксичности фосфокреатина в пробах *in vitro* методом ДНК-комет (Остлинг, Йохансон, 1984; Снегин Э.А., 2009) с расчётом показателя % ДНК в хвосте кометы в исходном состоянии и прироста % ДНК в хвосте после добавления в пробу фосфокреатина (в дозе, эквивалентной внутривенному введению 2,0 г) препарата. Каждому пациенту была выполнена коронароангиография, и, в зависимости от количества поражённых атеросклерозом коронарных артерий мы поделили больных на две группы: 1-ю составили 10 человек с поражением 1-2-х сосудов, 2-ю – 26 человек с поражением 3-х и более сосудов. Проводили статистический

анализ данных с определением достоверности различий по t-критерию Стьюдента и выполнением корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Обнаружили исходно одинаковую степень повреждения ДНК лейкоцитов у пациентов обеих групп: показатель % ДНК в хвосте кометы в первой группе пациентов составил $10,44 \pm 3,05\%$, во второй группе – $11,72 \pm 2,87\%$ ($p > 0,05$). В пробах *in vitro* ДНК лейкоцитов пациентов 1-й группы после добавления фосфокреатина подвергалась разрушению, прирост % ДНК в хвосте кометы составил $0,49 \pm 0,34$. У пациентов 2-й группы под влиянием фосфокреатина наблюдалась обратная тенденция восстановления ДНК: прирост % ДНК в хвосте кометы составил $-0,24 \pm 0,16$ ($p < 0,1$).

Корреляционный анализ показателя прироста % ДНК в хвосте кометы под влиянием фосфокреатина показал наличие зависимости данного параметра от следующих показателей клинического состояния больного: ФК стенокардии ($r = -0,41$; $p < 0,05$), стадии ХСН ($r = -0,40$; $p < 0,05$), ФК ХСН по NYHA ($r = -0,49$; $p < 0,05$), степени тяжести сопутствующего сахарного диабета ($r = -0,36$; $p < 0,05$), длительности артериальной гипертензии ($r = -0,42$; $p < 0,05$), т.е. чем тяжелее исходный клинический статус пациента, тем лучшее восстанавливающее влияние на геном оказывает фосфокреатин. Прирост % ДНК в хвосте кометы под влиянием фосфокреатина зависел также от ряда параметров морфофункционального состояния миокарда и степени стеноза коронарных артерий: конечного систолического объема левого желудочка ($r = -0,33$; $p < 0,05$), фракции выброса левого желудочка ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ре-

гургитации на аортальном клапане ($r = -0,51$; $p < 0,05$), систолического давления в лёгочной артерии ($r = -0,52$; $p < 0,05$), степени нарушения локальной сократимости миокарда ($r = -0,52$; $p < 0,05$), величины смещения сегмента ST на ЭКГ ($r = -0,74$; $p < 0,05$), количества отведений со смещением сегмента ST ($r = -0,58$; $p < 0,05$), величины стеноза ствола левой коронарной артерии ($r = -0,49$; $p < 0,05$), огибающей артерии ($r = -0,60$; $p < 0,05$), правой коронарной артерии ($r = -0,77$; $p < 0,05$), задней межжелудочковой артерии ($r = -0,73$; $p < 0,05$), от общего количества поражённых атеросклерозом сосудов ($r = -0,62$; $p < 0,05$) т.е. чем хуже состояние миокарда и коронарных артерий, тем лучшее влияние оказывает фосфокреатин на геном, восстанавливая повреждения.

В исследуемых группах больных отмечался различный характер корреляционных связей, свидетельствующий о наличии ряда патогенетических особенностей стенокардии в зависимости от степени поражения коронарного русла. Так, количество поражённых атеросклерозом сосудов зависело от уровня лейкоцитов крови (в 1-й группе – $r = -0,37$, $p < 0,05$; во 2-й группе – $r = 0,55$, $p < 0,05$), сегментоядерных нейтрофилов (в 1-й группе – $r = -0,75$, $p < 0,05$; во 2-й группе – $r = 0,26$, $p > 0,05$), лимфоцитов (в 1-й группе – $r = 0,64$, $p < 0,05$; во 2-й группе – $r = -0,23$, $p > 0,05$). Поскольку соотношение форменных элементов крови отражает характер адаптационных реакций (Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А., 1977; Радченко О.М., 2004), то можно сказать, что фосфокреатин оказывается наиболее эффективным при наибольшей величине индекса адаптации (отношение количества лимфоцитов к количеству сегментоядерных нейтрофилов), что можно использовать в качестве

одного из критериев при выборе персонализированной кардиоцитопротекторной терапии.

Выводы

1. Исследование индивидуальной генотоксичности фосфокреатина в пробах *in vitro* у пациентов со стенокардией напряжения показало разрушительное действие фосфокреатина на ДНК лейкоцитов пациентов с одно и двухсосудистым поражением коронарных сосудов и, напротив, восстанавливающее влияние данного препарата на структуру ДНК у пациентов с многососудистым поражением коронарных сосудов.

2. Величина прироста процента ДНК в хвосте кометы под влиянием фосфокреатина зависела от ряда показателей клинического статуса больных, морфофункционального состояния миокарда, степени стеноза коронарных артерий, показывая наибольшую эффективность фосфокреатина у пациентов с наихудшими показателями.

3. Индивидуальная генотоксичность фосфокреатина объясняется выявленными патогенетическими особенностями стенокардии и индивидуальными адаптационными реакциями в зависимости от степени поражения коронарного русла и может являться одной из основ персонализации кардиоцитопротекторной фармакотерапии.

Individual genotoxicity phosphocreatine in patients with exertional angina according to the degree of coronary vessels

N.I. Zhernakova, V.G. Kukes, A.A. Shaposhnikov, O.V. Romashchenko
E.A. Snegin, E.A. Nenasheva

A clinical study of 36 patients with coronary heart disease in combination with arterial hypertension. Study of the genotoxicity of phosphocreatine in the individual samples *in vitro* showed the devastating effect of phosphocreatine on DNA of leukocytes in patients with single lesions and dvehсосудистым coronary vessels and, in contrast, restorative effect of this drug on the structure of DNA in patients with multivessel coronary vessels.

Key words: phosphocreatine, genotoksichnocht, exertional angina.

Состояние адренореактивности рецепторов клеточных мембран и эндотелийзависимая вазодилатация при терапии антагонистами кальция у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией

О.Ю. Захарова, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Контактная информация: Батищева Галина Александровна bat13@mail.ru

Обследовали 67 больных с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией. Важным результатом работы является выявленная у ¾ больных положительной динамики функции эндотелия при терапии антагонистами кальция с параллельным увеличением чувствительности β-адренорецепторов. Для ранней диагностики вегетативного дисбаланса и прогноза ухудшения эндотелиальной дисфункции в исследовании разработаны диагностические критерии, что важно для осуществления своевременной фармакологической коррекции.

Ключевые слова: антагонисты кальция, клеточные мембраны, бронхиальная астма, артериальная гипертензия.

Наиболее оптимальными лекарственными средствами для лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных бронхиальной астмой (БА) являются антагонисты кальция (ВНОК, 2010), что связано с их высокой антигипертензивной эффективностью и отсутствием отрицательного влияния на бронхиальную проводимость (Scholze J.E., 2003; Карпов Ю.А. 2008; Арсеньева К.Е., 2009; Житникова Л.М., 2010). Вместе с тем, прием препаратов группы антагонистов кальция (АК) может влиять на состояние вегетативной регуляции с усилением активности симпатико-адреналовой системы (Палеев Н.Р. и соавт., 2006; Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2009). Клиническое значение имеет определение функции эндотелия и адренореактивности рецепторов клеточных мембран в зависимости от изменения вегетативного баланса на фоне приема АК у больных БА и АГ.

Цель. Определение индивидуальной реакции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией при назначении различных препаратов группы антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем) с учетом динамики показателей вегетативной регуляции, адренореактивности рецепторов клеточных мембран эритроцитов и состояния эндотелий-зависимой вазодилатации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 67 больных БА и АГ, средний возраст 48±2 лет, которые были разделены на две группы: 1 группа (n=36) – больные, получавшие амлодипин (стамло М) в дозе 2,5-10 мг/сут., 2 группа (n=31) – больные, принимавшие дилтиазем-ретард (алтиазем РР) в дозе 90-360 мг/сут. Базисная терапия БА у всех пациентов включала ингаляционные кортикосте-

роиды (беклометазон 500-1000 мкг/сут.) и β2-агонисты (формотерол 24-48 мг/сут.). Группу сравнения составили 24 здоровых мужчины, средний возраст 44,7±1 лет.

Контроль эффективности проводимой фармакотерапии осуществляли через 4 и 8 недель приема препаратов. Комплексное обследование кардио-респираторной системы включало СМАД, оценку функции внешнего дыхания по данным спирографии и пик-флоуметрии, определение жесткости периферических артерий с определением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по результатам 5-ти мин. окклюзионной пробы, вариабельность сердечного ритма (ВСР) с исследованием чувствительности β-адренорецепторов по методике Длуской И.Г., Стрюк Р.И. (2000).

Результаты и их обсуждение

Клиническое применение амлодипина (стамло М) и дилтиазема (алтиазем РР) у больных БА с АГ обеспечило улучшение показателей сердечно-сосудистой системы. Через 8 недель терапии у пациентов, получавших стамло М, происходило достоверное снижение среднесуточного САД на 8,5% (p<0,01) – ΔСАД=11,43±2 мм рт.ст. У пациентов 2 группы, принимавших алтиазем РР, снижение САД за сутки составило 5,8% (p<0,05) – Δ 7,57±1,2 мм рт.ст.

В обеих группах пациентов отмечена положительная динамика СМАД с увеличением доли больных с типом «dippers» с 28% до 44% на фоне приема стамло М и с 10% до 55% при терапии алтиаземом РР. В группе больных, принимавших стамло М, количество лиц с патологическим повышением АД в ночной период сократилось с 19% до 3%, а среди пациентов, получавших алтиазем

РР, тип «night-peakers» при контрольном СМАД был не выявлен.

Определение ФВД на фоне проводимой терапии зарегистрировало достоверное увеличение показателей ОФВ1, ПСВ и Δ ПСВ на 15-18% (p<0,05) – как в группе пациентов, получавших стамло М, так и в группе больных, принимавших алтиазем РР.

Анализ данных ВСР у больных БА и АГ определил смещение вегетативного баланса с усилением симпатической активности на фоне терапии АК. При этом степень изменения ВСР в изучаемых группах пациентов была различной. У больных, получавших стамло М, интегральный показатель напряжения регуляторных систем стресс-индекс (SI) увеличился на 67% (p<0,05), что было больше по сравнению с пациентами, получавшими алтиазем РР (30%). Вместе с тем, у пациентов 2-й группы, принимавших алтиазем РР, не отмечено достоверного изменения IC, Амо и pNN 50%, в отличие от больных 1-ой группы, где IC и Амо на фоне терапии достоверно увеличивались на 22-48% (p<0,05), а pNN 50% снизился в 6,5 раз (p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном усилении симпатических влияний на фоне терапии амлодипином (стамло М), чем при назначении дилтиазема (алтиазем РР).

Нарастание симпатикотонии в обеих группах наблюдения сопровождалось снижением чувствительности рецепторного аппарата. Это приводило к повышению показателя β-АРМ на 22-40%. В результате лечения амлодипином – с 38,1±2,8 до 46,6±3,2 усл. ед. (p<0,05), на фоне приема дилтиазема – с 32,5±3,7 до 45,0±2,9 усл. ед. (p<0,05), при нормальных величинах β-АРМ у здоровых лиц 12±2,3 усл. ед.

Оценка функции эндотелия при терапии АК показала, что у большинства пациентов в обеих группах наблюдения имелась положительная динамика определяемых показателей. Так, у 75% обследуемых, получавших стамло М, и у 78% пациентов, принимавших алтиазем РР, после 8-ми недель лечения происходило снижение индекса жесткости сосудистой стенки (SI) на 12-15% ($p<0,05$), наряду с увеличением ЭЗВД на 15-27% ($p<0,05$). Однако у 9 пациентов, принимавших стамло М, и 7-ми человек, получавших алтиазем РР, показатели окклюзионной пробы ухудшались, так как прирост амплитуды пульсовой волны снизился при терапии стамло М с $1,48\pm 0,1$ до $1,15\pm 0,2$ усл. ед. ($p<0,05$), алтиазема РР – с $1,57\pm 0,08$ до $1,36\pm 0,05$ усл. ед. Вместе с тем, у данной категории пациентов происходило увеличение чувствительности β -адренорецепторов со снижением β -АРМ с $33,7\pm 2,8$ до $11,6\pm 3,6$ усл. ед. ($p<0,01$) при назначении стамло М, и с $32,5\pm 3,1$ до $16,6\pm 2,9$ усл. ед. ($p<0,05$) у больных, получавших алтиазем РР.

Результаты и их обсуждение

Изменение состояния эндотелиальной функции отражает процессы ремоделирования в сосудистой стенке. Терапия АК у 75-78% больных БА и АГ сопровождается улучшением состояния эндотелиальной функции, однако возможность ухудшения ЭЗВД возникает при возникновении дисбаланса в регуля-

ции симпатико-адреналовой активности – нарастание симпатической активности в сочетании с восстановлением адренореактивности рецепторов клеточных мембран эритроцитов. Утрата защитной десенсилизации рецепторного аппарата при симпатикотонии может иметь значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции.

Для ранней диагностики вегетативного дисбаланса и прогноза ухудшения эндотелиальной дисфункции в исследовании разработаны диагностические критерии (коэффициент вегетативного баланса (КВБ), коэффициент адренореактивности (КА) (патент №2406435), определение которых через 4 недели фармакотерапии позволяет прогнозировать нарушение функции эндотелия. Если величина $KBB \geq 1,01$ усл. ед., $KA < 0,6$ усл. ед., что связано с повышением активности симпатического отдела вегетативной регуляции в сочетании со значительным усилением адренореактивности рецепторов, то прогноз для эндотелиальной функции неблагоприятный и проводимая фармакотерапия требует коррекции.

Вывод

Таким образом, при назначении АК у больных БА и АГ необходимо мониторировать показатели вегетативного баланса и адренореактивность клеточных рецепторов для прогноза состояния функции эндотелия и осуществления своевременной фармакологической коррекции.

Adrenoreactivity receptor cell membranes and endothelium-dependent vasodilation in the treatment of calcium antagonists of patients with bronchial asthma and arterial hypertension

O.Yu. Zakharova, G.A. Batishcheva, Yu.N. Chernov

We examined 67 patients with bronchial asthma in combination with arterial hypertension. An important result is the detection of positive dynamics endothelial function in the treatment of calcium antagonists with a parallel increase in the sensitivity of the β -adrenergic receptors in $\frac{3}{4}$ patients. For early diagnosis of autonomic imbalance and prediction of worsening of endothelial disfunction the diagnostic criteria were developed in the study, which are important for timely implementation of the pharmacological correction.

Key words: calcium, cell membranes, bronchial asthma, hypertension.

Определение концентрации бортезомиба в плазме крови с помощью разработанной методики LC/MS

Т.Д. Исмагилов, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, В.Г. Кукес

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Исмагилов Тимур Дамирович elmed@yandex.ru

Определена концентрация бортезомиба у пациентов с множественной миеломой методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием после однократной в/в болюсной инъекции в дозе 3,5 мг через периферический или центральный венозный катетер препарата Велкейд («Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.», Бельгия). Показано, что максимальная концентрация бортезомиба после однократного в/в введения достигается практически сразу и составляет $93,5\pm 54,7$. Далее концентрация бортезомиба в плазме резко снижается, переходя в более длительные фазы распределения и терминальную фазу. При этом наблюдается выраженный индивидуальный разброс значений (от 33 до 62%). Средние значения концентрации бортезомиба статистически достоверно не различались для каждого момента времени.

Ключевые слова: бортезомиб, концентрация, ВЭЖХ, равновесная концентрация.

Множественная миелома (ММ) – самая частая опухоль из группы лимфом, секретирующих иммуноглобулины. ММ составляет 10-15% гематологических опухолей человека и характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими

поражениями костей [1]. Бортезомиб (Велкейд) относится к группе ингибиторов протеосом и является активным агентом в монотерапии ММ, что доказано рядом клинических исследований [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось определение концентрации бортезомиба в плазме крови после однократ-

ного приема препарата Велкейд, а также определение равновесной концентрации бортезомиба после курсового приема препарата.

Материалы и методы

В настоящее время в практике количественного определения содержания лекарственных веществ в биологических субстратах все большее применение находят так называемые «гибридные» методы. Под этим подразумевается сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами разделения. Как ВЭЖХ все больше вытесняет газовую хроматографию из фармацевтического анализа, так и в «гибридных» подходах сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) становится преобладающим методом анализа биологических образцов.

Концентрацию бортезомиба определяли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Препарат Велкейд («Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.», Бельгия) вводили пациентам путем в/в болюсной инъекции в дозе 3,5 мг через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывали 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Также у данных пациентов была определена равновесная концентрация бортезомиба на фоне курсового лечения на 4, 8, 11 день 1-го цикла и 1 день 2-го цикла через 2 ч. после введения очередной дозы препарата. Отбор проб проводили через определенные промежутки времени, в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали при 3000 об./мин. и полученную плазму хранили при -35°С до анализа.

Хроматографическое определение. Так как (по литературным данным) кон-

центрация бортезомиба в плазме мала, исследуемые пробы анализировали на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором (электроспрей + ионизация). Разделение проводилось на колонке Zorbax SB C18 (4,6×50мм; 1,8 мкм). Температура разделения – 30°С. Объем вводимой пробы – 30 мкл. Фрагментатор – 115В, температура азота – 400°С, расход газа – 3,0 л/мин., давление небулайзера 60 psig.

Результаты и их обсуждение

Максимальная концентрация бортезомиба после однократного в/в введения достигалась практически сразу и составляла $93,5 \pm 54,7$. Далее концентрация бортезомиба в плазме резко снижалась, переходя в более длительные фазы распределения и терминальную фазу. При этом наблюдался выраженный индивидуальный разброс значений (от 33 до 62%). Средние значения концентрации бортезомиба статистически достоверно не различались для каждого момента времени (для всех анализов результаты рассматривались как статистически достоверные, если уровень значимости по критерию F-Фишера был ниже 0,05). При курсовом введении препарата концентрация препарата через 2 ч. после приема была выше, чем при однократном введении. Для бортезомиба был характерен сравнительно высокий общий клиренс после однократного введения с высоким уровнем распределения, что свидетельствовало об интенсивном распределении препарата в периферических тканях. На фоне курсового введения отмечалось уменьшение клиренса и увеличение периода полувыведения, что связано с кумуляцией препарата в организме.

Выводы

1. Разработана высокочувствительная и селективная методика экстракции и количественного определения бортезомиба в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором.
2. Методика характеризуется воспроизводимостью и низким пределом обнаружения (0,5 нг/мл).
3. С помощью разработанной методики определены концентрации бортезомиба в плазме крови после однократного и многократного приема препарата.

Список литературы

1. **Бессмельцев С.С.** Новые противоопухолевые препараты в лечении множественной миеломы. // Вестн. гематол. 2006. 2 (2). С. 27-39.
2. **Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. // N.Engl.J.Med. 2003. V.348. P.2609-2617.
3. **Bross P.F., Kane R., Farrell A.T. et al.** Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. // Clin. Cancer Res. 2004. V.10. P.3954-3964.

Determination of concentration in blood plasma bortezomib with a method for LC/MS

T.D. Ismagilov, L.M. Krasnykh, G.F. Vasilenko, V.G. Kukes

The concentration of bortezomib in patients with multiple myeloma by method of liquid chromatography with mass spectrometric detection after a single i/o bolus injection at a dose of 3,5 mg via peripheral or central venous catheter venous drug Velcade ("Janssen-Cilag International NV" Belgium) was measured. It is shown that the maximum concentration of bortezomib after a single i/o administration is achieved almost immediately and becomes equal to $93,5 \pm 54,7$. After that the concentration of bortezomib in plasma decreases sharply, moving to longer distribution phases and the terminal phase. In this process a pronounced individual variation of values (33 to 62%) is registered. Average values of bortezomib concentration for each moments of time did not differ statistically significantly.

Key words: bortezomib, concentration, HPLC, the equilibrium concentration.

Фармакологическое preconditionирование эритропозтином при ишемии конечности

И.М. Колесник¹, М.В. Покровский², Т.Г. Покровская², О.С. Гудырев²,
Л.М. Даниленко², М.В. Корокин², С.А. Алехин¹, А.П. Григоренко²,
О.А. Старосельцева¹, И.Н. Должикова², О.И. Братчиков¹,
О.В. Молчанова², Д.А. Ефременкова², О.С. Полянская², В.А. Филимонов¹

¹ – Курский государственный медицинский университет, Курск

² – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Контактная информация: Колесник Инга Михайловна kolesnik_inga@mail.ru

Исследована возможность стимуляции неоваскулогенеза дистантным ишемическим preconditionированием и рекомбинантным эритропозтином в субэритростимулирующей дозе в ишемизированной мышце голени крыс. Выявлено, что дистантное preconditionирование и рекомбинантный эритропозтин равнозначно улучшают микроциркуляцию в применяемой модели за счет стимуляции неоваскулогенеза.

Ключевые слова: фармакологическое preconditionирование, рекомбинантный эритропозтин, дистантное preconditionирование, неоваскулогенез.

Перспектива применения рекомбинантного эритропозтина для фармакологического preconditionирования в настоящее время не вызывает сомнения. В ряде работ показана способность препарата активировать цитопротекторные механизмы [3, 5]. Исследования последних лет показали, что в результате preconditionирования не только снижается объем некротической зоны, но и стимулируются процессы восстановления ишемизированных тканей, важную роль в которых играет неоангиогенез [4]. Нами исследовано влияние дистантного ишемического preconditionирования и рекомбинантного эритропозтина в субэритростимулирующей дозе на неоангиогенез в ишемизированной мышце голени крысы.

Материалы и методы

Опыты проводили на половозрелых самках белых крыс линии *Wistar*, мас-

сой 250-300 г. Состояние микроциркуляторного русла мышц оценивали по результатам лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и гистологического исследования.

Ишемию мышц голени моделировали на правой задней конечности [1]. Дистантное ишемическое preconditionирование осуществляли десятиминутным пережатием левой бедренной артерии (наложением жгута на верхнюю треть бедра) с последующей тридцатиминутной реперфузией непосредственно перед моделированием патологии, на третьи и пятые сутки [2, 3]. Рекомбинантный эритропозтин вводили подкожно в субэритростимулирующей дозе 50 МЕ/кг на первые, третьи и пятые сутки эксперимента [2, 3]. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel версии 10.0. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среднее значение уровня микроциркуляции в интактной мышце голени крыс составляет 526 ± 34 ПЕ. После моделирования ишемии мышц голени уровень микроциркуляции в них резко снижается, восстановление его начинается лишь после 14-ти суток, однако до 90-х суток остается достоверно ниже значения, зарегистрированного в группе интактных животных. Учитывая это, а также литературные данные [1], как наиболее информативные рассмотрены 28-е сутки (361 ± 8 ПЕ), 21-е рассматривались как промежуточные (322 ± 6 ПЕ).

При оценке уровня микроциркуляции в опытных группах было выявлено, что проведение дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и введение рекомбинантного эритропозтина (ЕРО) способствуют эффективному и равнозначному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс. Показатели ЛДФ в этих группах достоверно выше таковых в контрольной группе на соответствующем сроке (ДИП: 21-е сутки – (450 ± 8 ПЕ) $p < 0,05$, 28-е сутки – (702 ± 23 ПЕ) $p < 0,05$; ЕРО: 21-е сутки – (441 ± 10 ПЕ) $p = 0,00065$, 28-е сутки – (753 ± 13 ПЕ) $p < 0,05$). Достоверных отличий между показателями в названных группах выявлено не было (21-е сутки: $p = 0,7$; 28-е сутки: $p = 0,08$). Сочетанное применение дистантного ишемического preconditionирования и рекомбинантного эритропозтина также привело к увеличению показателей ЛДФ до значений, достоверно отличающихся от таковых в контрольной группе на соответствующем сроке (21-е сутки – (461 ± 20 ПЕ) $p = 0,00003$; 28-е сутки – (725 ± 24 ПЕ) $p < 0,05$) и не имеющих достоверных отличий от показателей в группе с применением ДИП (21-е сутки:

$p = 0,53$; 28-е сутки: $p = 0,50$) и ЕРО (21-е сутки: $p = 0,62$; 28-е сутки: $p = 0,34$). Уровень микроциркуляции во всех опытных группах на 21-е сутки приближается к показателям в группе интактных животных, а на 28-е сутки значительно выше. Результаты гистологического исследования так же не выявили достоверных отличий между опытными группами, в ишемизированных мышцах голени крыс отмечено усиленное новообразование капилляров, более выраженное на 28-е сутки. То есть компенсаторное восстановление регионарного кровообращения в ишемизированных мышцах животных опытных групп произошло до 28-х суток эксперимента. В контрольной серии восстановление исходного значения наблюдается значительно позже (в срок до 3 мес.).

Выводы. В данном исследовании мы показали, что дистантное ишемическое preconditionирование и рекомбинантный эритропозтин оказывают равноценное стимулирующее влияние на неоваскулогенез в ишемизированной мышце голени крысы. Полученные результаты позволяют проводить дальнейшие экспериментальные исследования возможности фармакологического preconditionирования рекомбинантным эритропозтином.

Список литературы

1. Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакология. 2008. Т. 71. № 3. С. 23-25.
2. Колесник И.М., Покровский М.В., Лазаренко В.А. и др. / Влияние дистантного preconditionирования на выживаемость ишемизированных тка-

ней // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3. № 3. С. 214-217.

3. Колесник И.М., Покровский М.В., Лазаренко В.А. / Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином – новые возможности оптимизации выживаемости ишемизированных тканей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 3. С. 32-36.

4. Gustavsson M., Mallard C., Vannucci S.J. et al. Vascular response to hypoxic preconditioning in the immature brain // J Cereb Blood Flow Metab. 2007. Vol. 27. P. 928-938.

5. Moon C., Krawczyk M., Paik D. et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 316. P. 999-1005.

Pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia

I.M. Kolesnik, M.V. Pokrovskii, T.G. Pokrovskaya, O.S. Gudyrev,
L.M. Danilenko, M.V. Korokin, S.A. Alekhin, A.P. Grigorenko,
O.A. Staroseltseva, I.N. Dolgikova, O.I. Bratchikov, O.V. Molchanova,
D.A. Efremenkova, O.S. Polianskaia, V.A. Filimonov

The possibility of stimulation the neovaskulogenea by distant ischemic preconditioning and recombinant erythropoietin with a suberitrostimuliruyushey dose in the ischemic leg muscles of rats was studied. It was found that distant preconditioning and recombinant erythropoietin equally improve microcirculation in the equivalent model used due to the stimulation the neovascularogenesis.

Key words: pharmacological preconditioning, recombinant erythropoietin, distant preconditioning, neovascularogenesis.

«Стоимость болезни» и обоснование протоколов интенсивной фармакотерапии у пациентов с тяжелой термической травмой

Д.В. Кондрашова, Е.В. Елисеева, Б.И. Гельцер

Дальневосточный окружной медицинский центр, Владивосток
Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Контактная информация: Кондрашова Дарья Васильевна vl_medpharm@mail.ru

В результате исследования, на основании расчета «стоимости болезни», разработки комплексных медицинских услуг для оказания специализированной помощи пациентам с тяжелой ожоговой травмой на этапе интенсивной терапии, ЛПУ выступило инициатором оптимизации комплексных медицинских услуг и пересмотра тарифов на лекарственное обеспечение пациентов с термической травмой.

Ключевые слова: термическая травма, протоколы фармакотерапии.

Ожоговая травма остается одной из наиболее сложных проблем медицины ввиду массивного поражения тканей, тяжести шока и эндогенной интоксикации, частого развития полиорганной дисфункции, наличия местных и генерализованных инфекционных осложнений, высокого уровня летальности. Лекарственное обеспечение пациентов с ожоговой травмой является важной составляющей и требует значительных финансовых затрат, особое место в формуляре ожогового отделения занимают антибактериальные препараты. Стоимость койко-дня в ожоговом отделении является одной из наиболее высоких; при наличии такого отделения в хирургическом стационаре более 50% расходов приходится на содержание ожогового центра, что требует совершенствования эффективности использования имеющихся ресурсов.

Цель. Разработать протоколы интенсивной фармакотерапии пациентов с тяжелой термической травмой и рекомендации по совершенствованию лекарственного обеспечения ожогового отделения.

Материалы и методы

Ретроспективный и проспективный анализ «стоимости болезни», ABC-, VEN-, XYZ-, DDD-анализ.

Результаты и их обсуждение

Принимались во внимание все случаи, отвечающие критериям включения:

- возраст от 18 до 60 лет;
- ожоговая травма с глубиной ожога II – IIIБ степени;
- площадь поражения от 40 до 80% поверхности тела;
- индекс Франка > 60 единиц;
- непосредственное поступление в палату реанимации и интенсивной терапии.

При расчетах учитывались следующие затраты:

- использованные во время лечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой лекарственные препараты;
- компоненты крови;
- выполненные в период госпитализации медицинские услуги.

Сравнительная оценка затрат на медикаменты относительно существующего тарифа ОМС показала, что разница установленных тарифов и фактических затрат превышает 300%.

Средняя «стоимость заболевания» в выбранной группе пациентов с тяжелой ожоговой травмой, составила 249699,13±28455,85 руб. При наличии сопутствующей патологии (желудочное кровотечение из острых язв, пневмонии) затраты на лечение существенно возрастают. В структуре «стоимости заболевания» на лекарственную терапию в общей доле расходов пришлось 62,05% затрат, на компоненты крови – 21,49%, лечебные и диагностические процедуры – 16,46%.

Установлена тесная линейная связь между «стоимостью болезни» и тяжестью ожоговой травмы: $r = +0,94 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

ABC/VEN – анализ определил наиболее затратные ЛС в структуре лекарственного обеспечения: карбапенемы (43%), альбумин (18,3%), цефалоспорины (9,7%), парентеральное питание (7,8%), ванкомицин (5,4%), аprotинин (4,3%).

Результаты XYZ-анализа совместили с ABC- и VEN-анализом. В результате, наиболее потребляемыми (группа X) оказались: цефтриаксон, электролитные растворы, декстроза и антисептики (хлоргексидин).

В группу Y (стабильно потребляемые ЛС) вошли препараты, которые в основном применяются на этапе интенсивной терапии и при лечении осложнений: антибиотики, альбумин, эмульсии для парентерального питания, наркотические и ненаркотические анальгетики.

В группу Z вошли антибиотики резерва (карбапенемы, линезолид), иммуноглобулин, метопролол. Полученные

результаты позволяют унифицировать процесс прогнозирования потребления для каждой группы ЛС, распределить все используемые ЛС по степени потребления и формировать запасы.

Отдельно проведен анализ использования альбумина и аprotинина. Проанализирована 131 история болезни, рациональными считались назначения при исходном уровне альбумина в плазме < 25 г/л. Установлено, что рациональность назначения альбумина изменялась по годам и составила: в 2006 – 65,2%, в 2007 – 76,9%, в 2008 – 83%, в 2009 – 81,8%. При сопоставлении данных по динамике затрат и рациональности назначений можно сделать вывод, что к назначению альбумина врачи стали подходить более дифференцированно, вследствие чего затраты на альбумин сократились.

Аprotинин назначается всем пациентам с ожоговой травмой, поступающим в палату интенсивной терапии, нежелательных побочных реакций на аprotинин не зарегистрировано. Средний курс лечения аprotинином составил $7,05 \pm 0,63$; у 8% пациентов диагностированы признаки ДВС-синдрома, требующие отмены препарата. Сделать объективные выводы об эффективности препарата по динамике гемокоагуляционных показателей сложно, при расчетах показатели АПТВ, протромбинового времени, РФМК оказались статистически достоверными ($p < 0,01$), однако нужно принять во внимание, что пациентам проводится антикоагулянтная и инфузионная терапия. Несмотря на наличие показаний, зарегистрированных НПР, применение аprotинина у пациентов с ожоговой травмой оценили как относительно рациональное, однако для уточнения этого вопроса необходимо провести отдельное исследование по изучению коагулопатий у ожоговых пациентов.

При сравнительном DDD-анализе потребления АБП установлен прирост потребления следующих АБП: амикацин – 32,8%, амоксициллин/клавуланат – 55,2%, ванкомицин – 10,04%, имипенем/циластатин – 17%, линезолид – 51,4%, цефоперазон/сульбактам – 37,9%, цефтазидим – 97,8%, цефутоксим – 293,9%, флуконазол – 64%, линкомицин – 625%.

В результате фармакоэпидемиологического исследования выявлено, что в ожоговом отделении отмечается высокий уровень потребления АБП резерва (карбапенемы, ванкомицин), а также АБП, к которым имеется резистентность микроорганизмов (цефтриаксон). Продолжительность курса АБТ зависит от тяжести ожоговой травмы $r_s = +0,9$ ($p < 0,01$).

Полученные данные по структуре лекарственного обеспечения и потребления антибактериальных препаратов, а также по этиологии инфекционных осложнений позволили сформулировать предложения по оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с ожоговой травмой внутри ЛПУ.

В результате исследования, на основании расчета «стоимости болезни», разработки комплексных медицинских услуг для оказания специализированной помощи пациентам с тяжелой ожоговой травмой на этапе интенсивной терапии, ЛПУ выступило инициатором оптимизации комплексных медицинских услуг и пересмотра тарифов на лекарственное обеспечение пациентов с термической травмой.

«Cost of illness» records and rationale of intensive pharmacotherapy in patients with severe thermal injury

D.V. Kondrashov, E.V. Eliseeva, B.I. Geltzer

Using the results of the study, basing on the calculation of "cost of disease", the development of comprehensive health services aimed to provide specialized care to patients with severe burn injuries at the stage of intensive care, the health facilities have initiated a comprehensive optimization of complex medical services and the revision of tariffs for supply of drugs for patients with thermal injuries.

Key words: thermal injury, reports of pharmacotherapy.

Количественное определение клопидогрела в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором

Л.М. Красных, А.А. Карлицкая, Т.Д. Исмагилов, Салар Еиса задех ф.

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Исмагилов Тимур Дамирович elmed@yandex.ru

В настоящей публикации предложен метод количественного определения клопидогрела в плазме крови. Анализ проводился на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором. Разделение проводилось на колонке Zorbax SB C 18 (3,6×100 мм). Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрила/воды (15:85, v/v). Изучили фармакокинетику препарата Клофель в дозе 150 мг. Исследования показали, что после приема внутрь клопидогрел достаточно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация достигается через 1 час после приема и составляет 3185±1368 пг/мл.

Ключевые слова: клопидогрел, количественное определение, фармакокинетика, ВЭЖХ, масс-спектрометрия.

Целью настоящего исследования являлась разработка метода экстракции и количественного определения клопидогрела в плазме крови, фармакокинетическое исследование клопидогрела после однократного перорального применения.

Материалы и методы

В нашем исследовании определение концентрации клопидогрела проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Анализировали пробы на жидкостном

хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором (электроспрей). Разделение проводилось на колонке Zorbax SB C 18 (3,6×100 мм). Температура разделения 40°C. Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрила и деионизированной воды с 0,1% муравьиной кислоты (15:85, v/v). Скорость потока 0,8 мл/мин. Объем пробы 20 мкл.

Детектирование проводилось по протонированному молекулярному иону клопидогрел с m/z 322,2. Фрагментатор 35 В, температура азота – 300°C, расход газа – 3,0 л/мин., давление небулайзера – 35 psig.

Таблица

Фармакокинетические параметры клопидогрела после однократного приема 150 мг

Фармакокинетические параметры	Средняя±SD
С _{max} (пг/мл)	3185±1368
T _{max} (ч)	1,1±0,3
AUC _{0-t} (пг×ч/мл)	4268±2150
T _{1/2} (ч)	3,7±1,8
MRT (ч)	5,2±2,1

Результаты и их обсуждение

Исследование фармакокинетики Клофеля показало, что максимальная концентрация клопидогрела в крови составляет, в среднем, 3185±1368 пг/мл.

Препарат достаточно мало удерживается в организме, среднее время удерживания MRT составляет 5,2±2,1 ч. Значения всех фармакокинетических параметров после приема изучаемых препаратов статистически достоверно не различить.

Выводы

1. Разработана высокочувствительная и селективная методика экстракции и количественного определения клопидогрела в плазме крови с использованием ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией.

2. Методика характеризуется воспроизводимостью и низким пределом обнаружения (10 пг/мл).

3. С помощью разработанной методики изучена фармакокинетика клопидогрела после однократного приема внутрь в дозе 150 мг.

Quantitative determination of clopidogrel in plasma by HPLC with mass spectrometric detector

L.M. Krasnykh, A.A. Karlitskaya, T.D. Ismagilov, Salar Eisa zadeh f.

In this publication a method for quantitative determination of clopidogrel in plasma is descubed. The analysis was performed on the liquid chromatograph «Agilent 1100» (USA) with mass spectrometric detector. Separation was carried out on a column of Zorbax SB C 18 (3,6×100 mm). The mobile phase consisted of a mixture of acetonitrile/water (15:85, v/v). Studied the pharmacokinetics of the drug Klorele 150 mg. Studies have shown that after ingestion Clopidogrel quickly absorbed in the gastrointestinal tract, the maximum concentration is reached 1 hour after administration and was 3185±1368 pg/ml.

Key words: clopidogrel, quantification, pharmacokinetics, HPLC, mass spectrometry.

Неассоциированность полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин

В.Г. Кулес, Е.А. Сокова, И.В. Игнатъев, Р.Е. Казаков

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Казаков Роман Евгеньевич elmed@yandex.ru

Генетическое тестирование проведено у 64-х русских пациенток с ХАГ 1-й и 2-й степени, в возрасте 19-42 лет (Me 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности и в группе контроля, которую составили 88 практически здоровых русских женщин, в те же сроки беременности, в возрасте 19-37 лет. Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. В группе беременных с ХАГ 13 пациенток (20%) имели генотип 3435CC, 31 (48%) — гетерозиготный генотип 3435CT, генотип 3435TT (20%) выявлен у 20 беременных. В контрольной группе было 14 лиц с генотипом 3435CC (16%), 44 — с генотипом 3435CT (50%) и 30 пациенток с генотипом 3435TT (34%). Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было ($p=0,773$). Полученный результат по частотам генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных соответствовал диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия у беременных, генетический полиморфизм.

Известно, что беременные женщины с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) изначально имеют большой риск развития осложнений, угрожающих для жизни матери и плода, при этом патогенетические механизмы развития АГ до конца неясны. В последние несколько лет появились очевидные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие об участии протеинов множественной лекарственной устойчивости (MDR), в том числе и гликопротеина Р (MDR1) в развитии артериальной гипертензии [2, 4]. Известно, что гликопротеин Р осуществляет транспорт эндогенных субстратов, включая гормоны, и принимает участие в секреции ряда антигипертензивных лекарственных средств [4]. В ряде экспериментальных исследований было показано, что диета с высоким содержанием натрия снижает экспрессию MDR1 у крыс, а у

животных со спонтанной гипертензией описан феномен «down»-регуляции для MDR1 в периферических мононуклеарных клетках крови и в почках [5]. Последнее исследование Bochud M. с соавт. (2008) выявило, что некоторые полиморфизмы гена MDR1 взаимосвязаны с нарушением скорости гломерулярной фильтрации у европейцев, изменением почечной функции и гемодинамики у африканцев, что предполагает отношение гена MDR1 к ренальной функции у населения в целом [1]. Результаты исследований, полученные рядом авторов на животных и у человека, свидетельствуют о том, что вклад гликопротеина Р в регуляцию артериального давления происходит через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, через регуляцию распределения плазменных и тканевых уровней альдостерона [4]. Учитывая имеющиеся данные об уча-

стии гликопротеина Р в транспорте эндогенных веществ, которые могут быть задействованы в молекулярных механизмах развития ХАГ у беременных, данные о связи между экспрессией MDR1 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, значительный уровень полиморфизма гена MDR1, было предпринято настоящее исследование.

Целью работы было изучение взаимосвязи полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин.

Материалы и методы

Генетическое тестирование проведено у 64 русских пациенток с ХАГ 1-й и 2-й степени в возрасте 19-42 лет (Me 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности и в группе контроля, которую составили 88 практически здоровых русских женщин, в те же сроки беременности, в возрасте 19-37 лет (Me 27,0 лет (25%;75%:21,0;34,0)). Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании их устного опроса. Обследование и лечение пациенток с ХАГ проводилось на базе специализированного кардиологического отделения для беременных ГКБ № 67, группа практически здоровых беременных обследована на базе женской консультации ГКБ № 71. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Отбор пациенток для исследования проводился согласно критериям включения/невключения. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1. Образцы ДНК предварительно выделялись из лейкоцитов стандартным фенольным методом.

Результаты и их обсуждение

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. В группе беременных с ХАГ 13 пациенток (20%) имели генотип 3435CC, 31 (48%) — гетерозиготный генотип 3435CT, генотип 3435TT (20%) выявлен у 20 беременных. В контрольной группе было 14 лиц с генотипом 3435CC (16%), 44 — с генотипом 3435CT (50%) и 30 пациенток с генотипом 3435TT (34%). Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было ($p=0,773$). Сравнение частот аллелей полиморфного маркера C3435T гена MDR1 также не выявило достоверных различий ($p=0,608$). Таким образом, нам не удалось обнаружить ассоциации полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с ХАГ у беременных. Полученный результат по частотам генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных соответствовал диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах [3].

Выводы

В настоящее время вопрос об участии протеинов множественной лекарственной устойчивости, в том числе гликопротеина Р, в патогенезе, становлении и лечении артериальной гипертензии находится на стадии разработки. В предпринятом исследовании по изучению взаимосвязи полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин нам не удалось обнаружить ассоциации полиморфного

маркера C3435T гена *MDR1* в популяции беременных с ХАГ. Однако, учитывая немногочисленные данные о влиянии гена *MDR1* и его полиморфизмов на эффективность антигипертензивной терапии, в том числе и β -адреноблокаторами, которые являются препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у беременных, необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований с целью разработки индивидуализированных подходов их применения.

Список литературы

1. *Bochud M, Eap CB, Maillard M.* Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians// BMC Med Genomics. 2008. № 1. 21 p.
2. *Bochud M, Bovet P, Burnier M,*

Eap CB. CYP3A5 and ABCB1 Genes and Hypertension.//Pharmacogenomics. 2009. 10 (3). P.477-487.

3. *Cascorbi I., Gerloff T., John A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots I.* Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter *MDR1* gene in white subjects.// Clin Pharmacol Ther. 2001. Vol. 69 (3). P. 169-174.

4. *Marcos J.A. Delou, Anibal G. Lopes, Ma'rcia A.M. Capella.* Unveiling the Role of Multidrug Resistance Proteins in Hypertension.// Hypertension. 2009. 54. P. 210-216.

5. *Valente RC, Capella LS, Nascimento CR, Braga F.* ABCB1 (P-glycoprotein) but not ABCC1 (MRP1) is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of spontaneously hypertensive rats.// Pflugers Arch. 2008. 456. P. 359-368.

Markers in association of polymorphic C3435T *MDR1* gene with chronic hypertension in Russian pregnant women

V.G. Kukes, E.A. Sokov, I.V. Ignatiev, R. E. Kazakov

Genetic testing is conducted in 64 Russian patients with 1 and 2 degrees CAH with the age of 19-42 years (29.0 years old Me (25%, 75%: 22.5; 38.0)) in the II trimester of pregnancy and in the control group, which were 88 healthy Russian women in the same period of pregnancy, aged 19-37 years. Allele frequencies and genotypes of polymorphic markers C3435T *MDR1* gene in patients with CAH and the control group of healthy pregnant women were subordinate to the Hardy-Weinberg equilibrium. In the group of pregnant women with CAH 13 patients (20%) had genotype 3435SS, 31 (48%) – heterozygous genotype 3435ST, 3435TT genotype (20%) was diagnosed in 20 pregnant. In the control group were 14 individuals with genotype 3435SS (16%), 44 – 3435ST with genotype (50%) and 30 patients with genotype 3435TT (34%). No statistically significant differences between groups was observed ($p = 0.773$). The result obtained in genotype frequencies of polymorphic markers C3435T *MDR1* gene in patients with CAH and the control group of healthy pregnant women fits range found in other Caucasoid groups.

Key words: arterial hypertension in pregnant women, genetic polymorphism.

Разработка нового биологически активного материала для восстановления костной ткани и оценка его безопасности в применении

Л.П. Ларионов, Л.Ф. Королёва, Е.Ф. Гайсина, М.Н. Добринская

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург
Институт машиноведения УрО РАН, Екатеринбург

Контактная информация: Ларионов Леонид Петрович elmed@yandex.ru

Требования к материалам матрикса помимо биосовместимости с организмом включают также и согласованность во времени процессов его резорбции и образования новой ткани. Этому процессу должна предшествовать безопасность применения материалов для организма. В работе представлены данные о составе допированных композиций гидроксиапатитов и их влияние на организм экспериментальных животных.

Ключевые слова: допированные материалы гидроксиапатитов, мыши, крысы, острая токсичность.

В настоящее время наблюдается значительная распространённость дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и крупных суставов, увеличение количества больных с костными дефектами после травм, опухолей и других заболеваний опорно-двигательного аппарата, которая требует создания новых биодеструктурируемых материалов [1].

Большой теоретический и практический интерес представляет оценка степени биосовместимости таких материалов. Однако очень часто термин «нетоксичность» материалов отождествляется с термином «биосовместимость» или «биоинертность». Такой подход является упрощённым, так как не отражает всей многогранности взаимодействия с организмом. В связи с этим, весьма актуальным представляется исследование, позволяющее раскрыть взаимодействие биологически активных материалов с организмом. Что позволило нам определить цель – разработать новые допированные материалы, относящиеся к гидроксиапатитам.

Материалы и методы

В процессе выполнения данной работы Л.Ф. Королёвой было синтезировано пять композиций гидроксиапатитов в виде неразделённой кристаллической смеси полимерных фосфатов и карбонатов кальция, допированной микроэлементами и представляющей собой тонкодисперсный порошок белого или светло-кремового цвета [2, 3].

Массовая доля карбонатов в пересчёте на Ca, % 37-39

Массовая доля фосфатов в пересчёте на P, % 16-19

Мольное соотношение кальция и фосфора, Ca/P 1,5-1,67

Суммарная массовая доля микроэлементов, не более, % 1,5.

Полученные опытные образцы субстанций были подвергнуты оценке их безопасности в применении и возможного проявления токсичности в эксперименте на лабораторных животных. Для этой цели было сформировано шесть групп (по 10 особей в группе, массой 17-19 г, обоих полов) белых беспородных

мышей и такое же количество белых крыс линии *Wistar* массой 170-250 г.

Для оценки острой токсичности полученных композиций мышам и крысам вводили надосадочную жидкость и 10%-суспензию в желудок через зонд и внутривентриально (для мышей в объёме – 0,1 мл/10 г, а для крыс – 1 мл/100 г массы животного). Наблюдение за животными осуществляли в первые сутки ежедневно, а в последующие 14 дней – ежедневно.

Для исследования биосовместимости допированных гидроксиапатитов в процессе оперативного вмешательства изучаемые субстанции крысам подшивали подкожно и внутримышечно по 500 мг/г. Наблюдение за поведением животных осуществляли в течение 30 дней. В этот период кроме внешнего наблюдения, исследовали их ориентировочно-исследовательские реакции в тесте «Открытое поле» в течение трёх мин. При этом регистрировали уход животного с центрального круга (в сек.), количество пересечённых квадратов, вертикальных стоек, актов груминга и количество обследованных «нор».

Результаты и их обсуждение

В процессе изучения острой токсичности при максимально вводимых объёмах надосадочной жидкости и суспензий, с использованием различных путей введения, нам не удалось выявить LD₅₀, что является свидетельством отсутствия токсического проявления изучаемых субстанций.

После оперативного вмешательства подшивания порошков под кожу и в мышцу внешнее рубцевание на коже проходило без воспалительных процессов. К 18-25 суткам заживление ран завершалось рубцеванием первичного на-

тяжения. При этом шерстистый покров полностью перекрывал механически травмированные участки.

При вскрытии после 30-дневной экспозиции наблюдения за животными оказалось, что максимальная доза вшитых субстанций рассосалась у большинства крыс (в 96 %). Однако у 4% животных, у которых мы зарегистрировали не рассосавшийся порошок, выраженного воспалительного процесса не проявилось. Эти результаты дают нам возможность сделать заключение о биологической совместимости изучаемых допированных субстанций.

Согласно требованиям Руководства по доклиническим исследованиям необходимо было изучить новые композиционные материалы относительно их влияния на функциональное состояние центральной нервной системы, что было и выполнено при использовании теста «Открытое поле». Сравнивая показатели скорости реакции избегания опытных и контрольных крыс центрального круга арены, они оказались равными 8,21±2,00 сек, а у контрольной группы – 7,81±1,66 сек. Ориентировочно-исследовательская активность опытных групп животных также не отличалась от показателей контрольной группы крыс: количество пересечённых квадратов у опытных групп крыс за трехминутную экспозицию был равен 28,72±6,54; у контрольной – 29,31±5,86; количество вертикальных стоек у опытных животных – 13,22±3,88, а у контрольных – 11,21±2,99; число обследованных отверстий 9,32±2,44 и 7,99±2,66 соответственно группам животных. Не отличались показатели и в отношении груминга, то есть у опытных групп количество актов умыывания было зарегистрировано 16,31±4,12, а у контрольных – 13,22±3,89.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что полученные новые биологически активные вещества – допированные гидроксиапатиты – не вызывают токсических проявлений при различных путях введения и биологически совместимы с тканями экспериментальных животных. Это является основанием для дальнейших более углублённых научных исследований по изучению новых биологически активных материалов для восстановления костной ткани и упрочнения зубной эмали.

Список литературы

1. **Баринов С.М., Комлев В.С.** Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука. 2005. 206 с.
2. Патент РФ 2320353. Материал для медицинского применения/ Л.Ф.Королёва, Л.П.Ларионов. Приоритет от 31.07.2006 г. Опубл. 27.03. 2008 г.
3. **Королёва Л.Ф.** // Нанодисперсные дегидрированные карбонат-фосфаты кальция. Неорганические материалы. 2010. Т.10. № 4. С. 465-472.

Development of new biologically active material for bone reconstruction and evaluation of its application security

L.P. Larionov, L.F. Koroleva, E.F. Gaysina, M.N. Dobrinskaya

Requirements for matrix materials, other than biocompatibility with the body, include also the timing of the processes of its resorption and formation of new tissue. This process must be preceded by the safety of the products for the body. The paper presents data on the composition of doped hydroxyapatite compositions and their influence on the organism of experimental animals.

Key words: hydroxyapatite doped materials, mice, rats, acute toxicity.

Возможности определения генетических полиморфизмов гена аполипопротеина Е для прогнозирования эффективности и безопасности противовирусной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

О.Л. Лобанова¹, В.В. Рафальский¹, М.М. Храмцов¹,
Э.В. Генерозов², А.Г. Чоговадзе²

¹ – Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск

² – НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Контактная информация: Рафальский Владимир Викторович rafalskiy@mail.ru

Изучена возможность использования данных о генетических полиморфизмах гена аполипопротеина Е для прогнозирования исходов и развития нежелательных лекарственных реакций при проведении противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. В исследование было включено 52 пациента с хроническим гепатитом С (42 мужчины и 10 женщин, средний возраст – 34 ± 7,3 года), получавших комбинированную терапию пег-ИФН + рибавирин. Генотипирование проводили методом MALDI TOF минисеквенирования.

Не установлено корреляции между выявлением у пациентов с HCV-инфекцией отдельных генотипов АпоЕ и эффективностью противовирусной терапии пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Выявлена достоверная корреляция между встречаемостью отдельных генотипов АпоЕ и развитием некоторых нежелательных реакций ПБТ – снижением массы тела (АпоЕ (2/3)), развитием аллергического дерматита (АпоЕ (2/3)), возникновением тромбоцитопении (АпоЕ (2/3)).

Ключевые слова: хронический гепатит С, аполипопротеин Е, предикторы эффективности противовирусной терапии, генетические полиморфизмы.

Хронический гепатит С (ХГС) по своей медицинской и социально-экономической значимости занимает одно из ведущих мест среди заболеваний человека [1, 5]. В настоящее время особую ценность приобретает информация о наличии условий и факторов (предикторов), предопределяющих успех противовирусной терапии, целесообразность её проведения. Данная информация помогает подобрать оптимальную лечебную схему и прогнозировать результаты терапии.

В настоящее время изучается ряд аллельных полиморфизмов, предположительно влияющих на результаты противовирусной терапии ХГС [2]. Многие

из них посвящены исследованию полиморфизма гена аполипопротеина Е [3, 4]. Известны 3 аллельных варианта гена апопротеина Е, кодирующими изоформами которого являются: ε2, ε3 и ε4.

Материалы и методы

В исследование было включено 52 пациента с подтверждённым диагнозом ХГС, получавших комбинированную терапию пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Генотипирование проводили методом MALDI TOF минисеквенирования. Эффективность противовирусной терапии (ПБТ) оценивалась по доле пациентов, у ко-

торых не определялась HCV RNA в сыворотке крови: на 12-ой нед. лечения – ранний вирусологический ответ (РВО), на 24 нед. (для 2,3 генотипов HCV) и на 48 нед. (для 1 генотипа HCV) – вирусологический ответ (ВО) и на 24-ой нед. после окончания ПБТ – стойкий вирусологический ответ (СВО). Для гистологического исследования печени использовали биопсийный фрагмент печеночной паренхимы. Оценка ИГА проводилась согласно системе Knodell. Расчёт статистических данных выполнен программой Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

Наиболее распространенным генотипом являлся АпоЕ (3/3) (63,5%), что совпадает с данными литературы. При распределении генотипов среди мужчин и женщин не было выявлено достоверных различий. Также не было установлено достоверных различий по достижению ВО, РВО и СВО при различных генотипах АпоЕ. Выявлена тенденция к более частому достижению СВО (87,9%) при генотипе АпоЕ (3/3) по сравнению с формированием СВО при других генотипах АпоЕ. Помимо оценки эффективности противовирусной терапии проводилось изучение ряда параметров безопасности. Исследовались нежелательные лекарственные реакции со стороны показателей периферической крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Данные показатели фиксировались с учётом степени выраженности, продолжительности и периода возникновения, в зависимости от сроков терапии. Установлены достоверные корреляции по критериям безопасности ПБТ: более частое развитие лейкопении у пациентов с генотипом АпоЕ (4/4) – в 100%, тромбоцитопении – (в 28,6% случаев) и аллерги-

ческого дерматита – в 28,6% случаев – на поздних сроках ПБТ при генотипе АпоЕ (2/3). При генотипе АпоЕ (3/3) не отмечалось снижение массы тела при проведении ПБТ (в 100% случаев), а при генотипе АпоЕ (2/3) в 42,9% случаев было выявлено снижение массы тела ($p < 0,05$).

Выводы

1. Наиболее распространенным генотипом у пациентов с HCV-инфекцией является генотип АпоЕ (3/3).
2. Выявлена достоверная корреляция между встречаемостью отдельных генотипов АпоЕ и развитием некоторых нежелательных реакций ПБТ – снижения массы тела (АпоЕ(2/3)), развитие аллергического дерматита (АпоЕ(2/3)), возникновение тромбоцитопении (АпоЕ (2/3)) и лейкопении (АпоЕ (4/4)). Не установлена корреляция между выявлением у пациентов с HCV-инфекцией отдельных генотипов АпоЕ и эффективностью ПБТ ПЕГ-ИФН + рибавирин.

Список литературы

1. **Катикова О.Ю.** Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение // Клин. геронтол. 2004. № 7. С. 22-27.
2. **Bataller R., North K.E. et al.** Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. // Hepatology. 2003. Mar. 37 (3):493-503
3. **Fabris C., Toniutto P. et al.** Low fibrosis progression of recurrent hepatitis C in apolipoprotein E epsilon4 carriers: relationship with the blood lipid profile. // Liver Int. 2005. Dec. 25(6):1128-35.
4. **Gochee P.A., Powell E.E. et al.** Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for

chronic hepatitis C. Psychosomatics. // Fibrosis and disease progression in hepatitis 2004. Jan-Feb. 45(1):49-57. C // Hepatology. 2002. Vol. 36 (suppl. 1).
5. Marcellin P., Asselah T., Boyer N. P. 47-57.

Genetic polymorphisms of apolipoprotein E gene as predictors of the efficacy and safety of antiviral therapy of chronic HCV infection

O.L. Lobanova, V.V. Rafalskiy, M.M. Khramsov,
E.V. Generezov, A.G. Chogovadze

To investigate the possibility to use the identification of genetic polymorphisms of apolipoprotein E (ApoE) gene in patients with chronic HCV infections for prediction of efficacy and safety of antiviral therapy. Weight loss during antiviral therapy appeared more often in patients with ApoE (2/3) and nave in patients with genotype of ApoE (3/3). During antiviral therapy allergic dermatitis and thrombocytopenia develop more often in patients with ApoE (2/3).

Key words: chronic HCV infections, apolipoprotein E, prediction of efficacy and safety of antiviral therapy, genetic polymorphisms.

Приверженность к антиретровирусной терапии и факторы, ее определяющие

А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов, С.А. Байкова

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Контактная информация: Хохлов Александр Леонидович alekskhokhlov@yandex.ru

Важным результатом работы является выявление высокой приверженности только у 33,3% пациентов, тогда как низкой – у 34,5% пациентов, что, учитывая высокую способность ВИЧ к мутациям и развитию резистентности, а также довольно ограниченный арсенал АРВ-препаратов, указывает о неблагоприятном прогнозе заболевания в группе пациентов с низкой приверженностью.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия.

Приверженность – способность пациента стабильно и четко выполнять лечебный режим, предписанный врачом. Она является одним из основных критериев, определяющих максимальное подавление репликации ВИЧ и длительность вирусной супрессии; при этом частота обусловленных ВИЧ-инфекцией заболеваний и смертность резко падают.

Для успешного лечения ВИЧ-инфекции необходимо, чтобы приверженность была более 95%, что значительно больше, чем необходимо для лечения других заболеваний; при этом прием менее 95% доз ассоциируется со слабым вирусологическим и иммунологическим ответом, а прием 100% доз позволяет достичь еще большей эффективности.

Цель. Оценить приверженность пациентов к антиретровирусной терапии (АРВТ) и определить факторы, влияющие на нее.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 87 пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, находящиеся на диспансерном учете в ГУЗ ЯО Центр СПИД. Была оценена приверженность пациентов к АРВТ. Были установлены следующие критерии приверженности: высокая ($\geq 95\%$), средняя ($\geq 85\%$), низкая ($< 85\%$). Для оценки приверженности использовали:

- опросники, в которых пациенты отмечали выполнение врачебных рекомендаций (всегда, не всегда);
- подсчет количества посещений Центра СПИД (кратность посещения – не менее 1 раза в месяц);
- подсчет количества выданных упаковок антиретровирусных (АРВ) препаратов (согласно предписанным дозировкам и кратности приема).

Результаты и их обсуждение

При анкетировании 13 пациентов (14,9%) отказались отвечать на вопросы, обосновывая это отсутствием времени или просто нежеланием. Часть пациентов – 4 (4,6%) не всегда выполняли назначения врача. Большая часть опрошенных респондентов – 70 человек (80,5%) ответили, что всегда выполняют назначения, предписанные врачом.

Среднее количество посещений врача-инфекциониста составило $12,02 \pm 4,09$ раза в год. При сопоставлении результатов расчета количества посещений Центра СПИД с данными по

анкетированию пациентов выяснилось, что лица, всегда выполняющие назначения врача, посещают Центр $12,61 \pm 3,52$ раза в год; не всегда – $11,25 \pm 2,63$ раза в год; лица, отказавшиеся участвовать в опросе, – $9,07 \pm 5,87$ раза в год ($p > 0,05$). Однако и этот способ определения приверженности обладает значительной долей субъективизма, т.к. посещение больным врача еще не значит выполнение предписаний дома. Поэтому данный тип оценки может позволить выявить лишь грубые нарушения режима лечения.

Следующим этапом исследования стала оценка приверженности пациентов к лечению путем подсчета выданных упаковок АРВ-препаратов. Данный способ позволяет более точно определить выполнение пациентом предписаний врача, чем предыдущие. В соответствии с рекомендациями по применению тех или иных препаратов было установлено то количество упаковок ЛС, которое необходимо пациенту на 12 мес. лечения; данная цифра была сопоставлена с реальными цифрами, согласно медицинской документации.

Средняя приверженность пациентов к лечению составила 74,2%, что соответствует критерию низкого комплаенса. По этой цифре уже можно делать некоторые отрицательные прогнозы относительно дальнейшего течения заболевания, так как при несоблюдении режима приема препаратов быстро развивается резистентность к АРВ-препаратам. При этом высокая приверженность отмечалась у 33,3% пациентов, средняя – у 32,2% и низкая – у 34,5% пациентов. Таким образом, практически половина пациентов не соблюдала режим приема АРВТ, предписанный врачом. Учитывая высокую способность ВИЧ к мутациям и развитию резистентности, а также довольно ограниченный арсенал АРВ-препаратов,

можно говорить о неблагоприятном прогнозе заболевания в группе пациентов с низкой приверженностью.

Также были оценены факторы, влияющие на приверженность к лечению (управляемые и неуправляемые).

Таблица

Факторы, влияющие на приверженность к лечению

Фактор	Приверженность, %		
	высокая (>95)	средняя (85-95)	низкая (<85)
Всего больных	29 (33,33%)	28 (32,18%)	30 (34,48%)
Возраст:			
- до 30 лет	52,63%	21,05%	26,31%
- более 30 лет	46,94%	20,41%	32,65%
Пол:			
- мужской	44,19%	13,95%	41,86%
- женский	54,54%	27,27%	18,19%
Социальное положение:			
- работающие	53,06%*	28,58%**	18,36%***
- неработающие	44,74%*	10,53%**	44,74%***
Семейное положение:			
- женат/замужем	47,50%	30,00%	22,50%
- холост/не замужем	51,06%	12,76%	36,18%
Употребление алкоголя:			
- нет	50,00%	33,33%	16,67%
- иногда	53,19%	17,02%	29,79%
- часто	31,58%	10,53%	57,89%
Употребление наркотических веществ:			
- да	25,00%*	0,00%**	75,00%***
- нет	53,33%*	24,00%**	22,66%***
Стаж заболевания:			
- до 10 лет	52,94%	11,76%	35,29%
- 10 и более лет	36,36%	30,30%	33,33%
Стадия заболевания:			
- 3	50,00%	25,00%	25,00%
- 4А	42,22%	22,22%	35,55%
- 4Б	71,43%	9,52%	19,05%
- 4В	40,00%	40,00%	20,00%
Вирусный гепатит:			
- да	47,62%	16,66%	35,71%
- нет	51,11%	24,44%	24,44%
Кратность приема АРВ-препаратов:			
- 1-2 раза в сутки	56,00%*	20,00%**	24,00%***
- более 2 раз в сутки	8,34%*	25,00%**	66,66%***

Примечание: *, **, *** – $p < 0,05$

Достоверно более высокая приверженность была отмечена у работающих пациентов, у лиц, не употребляющих

наркотические вещества, и пациентов, принимающих АРВ-препараты не более 2 раз в сутки.

Выводы

1. Только 33,3% пациентов имеют достаточный уровень приверженности к АРВТ.

2. К факторам, снижающим приверженность к АРВТ, относятся отсутствие работы, употребление наркотических веществ и кратность приема АРВ-препаратов более 2-х раз в сутки.

Adherence to antiretroviral therapy and the factors that determine it

A.E. Miroshnikov, A.L. Khokhlov, S.A. Baykova

An important result of the investigation is the identification of a high commitment in 33.3% of patients only, whereas low – in 34.5% of patients, given that the high ability of HIV to mutation and development of resistance, as well as a very limited arsenal of antiretroviral drugs, indicates a poor disease prognosis in patients with low adherence.

Key words: antiretrovirus therapy.

Полиморфизм гена MDR1 и риск развития острого инфаркта миокарда у больных ИБС

О.В. Муслимова, Д.А. Сычев, Е.В. Ших, Р. Е. Козаков

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Муслимова Ольга Валерьевна elmed@yandex.ru

Статья посвящена возможности раннего прогнозирования неблагоприятных исходов ИБС с помощью инновационных методов диагностики, выявляющих генетические различия между людьми. В фокусе – исследования генотипирования больных ИБС по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, методом ПЦР-ПДРФ. Впервые выявлена ассоциация между носительством генотипов данного маркера и риском развития инфаркта миокарда. Генотипирование рассматривается с точки зрения современных принципов персонализированной медицины с целью индивидуализации подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, MDR1, полиморфный маркер С3435Т, гликопротеин Р, ИБС, инфаркт миокарда.

ИБС является основной причиной летальности в промышленно развитых странах мира. Инфаркт миокарда – полигенное заболевание, с многими факторами риска. Наряду с модифицируемыми факторами риска существуют такие, воздействие на

которые не выполнимо: возраст, пол, генетическая предрасположенность. Поэтому одной из актуальных проблем последних лет является выяснение молекулярно-генетических основ развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для прогнозирования заболеваемости ИБС в первую очередь исследуются гены, продукты которых вовлечены в липидный гомеостаз, в систему свертывания крови или влияют на физиологию стенки сосудов.

Гликопротеин *P* – продукт гена *MDR1* – представляет собой насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток. Он осуществляет выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, препятствует их всасыванию и способствует скорейшему выведению [1]. Гликопротеин *P* обнаруживают в опухолевых клетках и в нормальных тканях организма человека, в том числе и в кардиомиоцитах. Субстратами гликопротеина *P* являются широко применяемые лекарственные средства, использующиеся и для лечения ИБС. В ряде работ указывается на то, что субстратом гликопротеина *P* также является и альдостерон [5].

Активность гликопротеина *P* зависит от множества факторов, основным из которых является полиморфизм гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин *P*. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер *C3435T*, представляющий собой замену нуклеотидной последовательности в 3435-положении цитозинового нуклеотида на тимидиновый. В мире проведен ряд исследований, доказывающих, что концентрация гликопротеина *P* повышается в ишемизированных тканях и в ответ на оксидативный стресс в том числе и в миокарде [2, 3, 4]. Носительство разных генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* влечет за собой разнообразие активности и количества гликопротеина *P*, а, следовательно, может быть ассоциировано с разнообразными формами ИБС и тяжестью их течения.

Целью работы явилось изучение ассоциации между носительством генотипов по полиморфному маркеру гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин *P*, с особенностями течения ИБС (риском развития острого инфаркта миокарда).

Материалы и методы

Критерием отбора было наличие любой формы ишемической болезни сердца у пациента. В группу обследованных больных вошло 100 чел. (64 женщины, 36 мужчин). Средний возраст больных составил $73,16 \pm 7,21$ лет.

Все больные были разделены на две группы: имевшие ОИМ и не имевшие ОИМ в анамнезе. ОИМ перенесли 36% больных (36% чел.).

У всех больных собирался тщательный анамнез, включавший в себя выяснение возраста возникновения первых симптомов ИБС, характера течения заболевания, осложнений, обострений, возможный семейный анамнез ИБС. Проводился ряд обязательных исследований для диагностики формы ИБС и ее осложнений.

Эхокардиографическое обследование проводилось на ультразвуковых аппаратах *GE«Logic 400»* (США) по стандартному протоколу.

ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях.

Перенесенный инфаркт миокарда диагностировался по анализу серии ЭКГ и/или по данным ЭхоКГ, а также по данным медицинской документации.

Исследование полиморфизма *C3435T* гена *MDR1*. У каждого больного брали 100 мкл венозной крови. ДНК выделяли стандартным фенольным методом с протеинкиназой *K*. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерного пакета статистических программ «*INSTAT*». Для определения статистической значимости частот аллелей и генотипов в группах больных применялся критерий χ^2 или точный тест Фишера.

Результаты и их обсуждение

По результатам генотипирования по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* 11 пациентов оказались носителями *CC* генотипа (11%); 65 пациентов – *CT* генотипа (65%); 24 – *TT* генотипа (24%). Частота аллеля *C* составила 43,5%, аллеля *T* – 56,5%.

Изученная выборка адекватно отражает частоты генотипов в реальных популяциях, рассчитанных по соотношению Харди-Вайнберга: уровень значимости p был больше 0,05 ($p=0,06$, $\chi^2=5,529$).

В группе пациентов, перенесших ОИМ, частота генотипа *CC* составила 19,44%, частота генотипа *CT* – 38,8%, а частота *TT*-генотипа – 41,66%. Распределение частот генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* в группах больных, перенесших ОИМ, и в группе больных, не перенесших инфаркт миокарда, статистически достоверно различается ($p=0,0002$, $\chi^2=16,862$).

Для того, чтобы оценить вклад каждого из генотипов в риск развития ОИМ, было решено объединить пациентов, имеющих генотипы *CT* и *TT* в одну группу и сравнить частоту генотипа *CC* против *CT+TT*. Генотип *CC* чаще встречался в группе пациентов, перенесших ОИМ, по сравнению с группой больных, не перенесших ОИМ ($p=0,053$ – точный тест Фишера), различия статистически не значимы.

Мы объединили пациентов, имеющих генотипы *CT* и *CC*, в одну группу

и сравнили частоту генотипа *TT* против *CT+CC*. Генотип *TT* достоверно чаще встречался среди пациентов, перенесших ОИМ, по сравнению с группой без ОИМ в анамнезе ($p=0,0043$ – точный тест Фишера). Это позволяет говорить об ассоциации между полиморфным маркером *C3435T* гена *MDR1* и развитием ОИМ, т.е. генотип *TT* является фактором риска, предрасполагающим к развитию ОИМ у больных ИБС: $p=0,0043$, $\chi^2=8,171$, $RR=2,262$, 95% *ID*: 1,402 to 3,64.

Для того, чтобы выяснить, ассоциирован ли аллель *T* или *C* с риском развития ОИМ, мы сопоставили частоты аллелей *C* и *T* в группах больных, перенесших ОИМ и не перенесших ОИМ. Выяснилось, что аллель *T* чаще встречался в группе пациентов, перенесших ОИМ (61%>54%), а аллель *C* чаще встречался в группе пациентов, не перенесших ОИМ (46%>39%). Однако частоты аллелей *C* и *T* достоверно не различались в вышеуказанных группах ($p=0,402$, $\chi^2=0,7022$). Таким образом, ни аллель *T*, ни аллель *C* полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* не ассоциированы с развитием ОИМ.

Для того, чтобы оценить вклад генотипа *CT* в риск развития ОИМ было решено объединить пациентов, имеющих генотипы *CC* и *TT*, в одну группу и сравнить частоту генотипа *CT* против *CC+TT*. Генотип *CT* достоверно чаще встречался среди пациентов, не перенесших ОИМ, по сравнению с группой без ОИМ в анамнезе (79,7%>32,6%, $p<0,0001$ – точный тест Фишера). Это позволяет говорить об ассоциации между полиморфным маркером *C3435T* гена *MDR1* и развитием ОИМ, т.е. риск возникновения ОИМ у больных ИБС достоверно меньше среди носителей генотипа *CT* по сравнению с лицами-носителями

генотипов *CC* и *TT*: $p < 0,0001$, $\chi^2 = 22,022$, $RR = 0,3119$, 95% ID: 0,1880 to 0,5176.

В результате проведенного исследования выявлена ассоциация между полиморфным маркером *C3435T* гена *MDR1* и развитием ОИМ: 1. Генотип *TT* является фактором риска, предрасполагающим к развитию ОИМ у больных ИБС: $p = 0,0043$, $\chi^2 = 8,171$, $RR = 2,262$, 95% ID: 1,402 to 3,648). 2. Риск возникновения ОИМ у больных ИБС достоверно меньше среди носителей генотипа *CT* по сравнению с лицами-носителями генотипов *CC* и *TT*: $p < 0,0001$, $\chi^2 = 22,022$, $RR = 0,3119$, 95% ID: 0,1880 to 0,5176. Т.е. носительство генотипа *CT* является протективным в отношении риска развития ОИМ у больных ИБС. 3. Аллель *T* и/или *C* полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* не ассоциированы с развитием ОИМ у больных ИБС ($p = 0,402$, $\chi^2 = 0,7022$).

Выводы

Таким образом, предположение о том, что экспрессия гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин P, может оказывать влияние на риск развития ИБС, а носительство генотипов полиморфного маркера *C3435T* данного гена может влиять на различный характер ее течения, нашло свое подтверждение в проведенном исследовании. Выявлен еще один генетический фактор предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Polymorphism in MDR1 gene and the risk of acute myocardial infarction development

O.V. Muslimova, D.A. Sichev, E.V. Shikh, R.E. Kosakov

The article is devoted to possibility of early forecasting of Coronary Heart Disease (CHD) failures by using the innovative methods of diagnostics revealing genetic distinctions between people. In this research focus is revealing of the genotype of patients with CHD on *C3435T* polymorphism in *MDR1* gene, expressing

Список литературы

1. **Кукес В.Г.** Клиническая фармакология. Москва, Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2008. 1056 с.
2. **Flens M.J., Zaman G.J., van der Valk P., Izquierdo M.A., Schroeijers A.B., Scheffer G.L., van der Groep P., de Haas M., Meijer C.J., Scheper R.** Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *J. Am J Pathol.* 1996. Apr;148(4):1237-47.
3. **Laguens R.P., Lazarowski A.J., Cuniberti L.A., Vera Janavel G.L., Cabeza Meckert P.M., Yannarelli G.G., del Valle H.F., Lascano E.C., Negroni J.A., Crottogini A.J.J.** Expression of the MDR-1 gene-encoded P-glycoprotein in cardiomyocytes of conscious sheep undergoing acute myocardial ischemia followed by reperfusion *Histochem Cytochem.* 2007. Feb;55(2):191-7. Epub. 2006. Nov 13.
4. **Robertson S.J., Kania K.D., Hladky S.B., Barrand MAJ.** P-glycoprotein expression in immortalised rat brain endothelial cells: comparisons following exogenously applied hydrogen peroxide and after hypoxia-reoxygenation. *Neurochem.* 2009. Oct;111(1):132-41. Epub. 2009. Jul 25.
5. **Uhr M., Holsboer E., Müller M.B.** Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol.* 2002. Sep;14(9):753-9.

glycoprotein P, by PCR-PLRF. The association between carriers of genotypes of the given polymorphism and risk of development of acute myocardial infarction is revealed for the first time. Revealing of the genotype is considered from the point of view of modern principles of the personalized medicine for the purpose of an individualization of approaches to preventive maintenance and treatment of diseases.

Key words: genetic polymorphism, MDR1, polymorphic marker *C3435T*, glycoprotein P, CHD, acute myocardial infarction, aldosterone.

Условия хромато-масс-спектрометрического определения десмопрессина в биологических образцах

Нгуен Чи Тхань

Первый МГМУ им. Сеченова, Москва

Контактная информация: Нгуен Чи Тхань E-mail: elmed@yandex.ru

Хроматографическое разделение проводили при постоянной температуре 30°C на колонке Phenomenex Luna C18. При хромато-масс-спектрометрическом анализе ионизация осуществлялась электрораспылением при атмосферном давлении в режиме регистрации положительных ионов. Детектирование проводилось в режиме регистрации селективных реакций (SRM). Извлечение десмопрессина из биологических образцов плазмы человека проводили методом твердофазной экстракции. Предел детектирования десмопрессина в плазме человека составил 1,0 пг/мл, а предел количественного определения десмопрессина в плазме человека – 2,0 пг/мл.

Ключевые слова: десмопрессин, ВЭЖХ.

В 1974 г. был создан синтетический аналог природного аргинин вазопрессина – десмопрессин (1-деаино-8-D-агинин вазопрессин), специфический агонист рецепторов V2. Десмопрессин получен в результате изменений в строении молекулы вазопрессина – дезаминирование 1-цистеина и замещение 8-L-аргинина на 8-D-аргинин.

В 1977 г. после клинических испытаний, выполненных в Италии, десмопрессин стал использоваться во многих других странах, и Всемирная организация здравоохранения включила этот препарат в список основных лекарственных средств для лечения больных гемофилии и болезнью Виллебранда, наиболее рас-

пространенных нарушений свертываемости крови. Несмотря на 20 лет клинического использования десмопрессина, механизмы действия все еще не полностью исследованы.

Целью настоящего исследования явились разработка метода экстракции и количественного определения изучаемого препарата в плазме крови человека.

Хроматографическое разделение проводили при постоянной температуре 30°C на колонке Phenomenex Luna C18 (150×2 мм, размер частиц – 5 мкм, размер пор – 100 Å) фирмы «Phenomenex» (Torrance, CA, США). В качестве мобильной фазы использовали 0,05% раствор муравьиной кислоты (pH=3) (А) и

90% раствор метанола (В). Постоянная скорость потока составляла 0,2 мл/мин. ВЭЖХ-МС анализ проводился в режиме градиентного элюирования: 0 мин. – (В) 40%; 8 мин. – (В) 90%; 9 мин. – (В) 90%; 12 мин. – (В) 40%; 18 мин. – (В) 40%; общее время анализа составляло 18 мин.

При хромато-масс-спектрометрическом анализе ионизация осуществлялась электрораспылением при атмосферном давлении в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на капилляре – 4,0 кВ; температура капилляра – 245°C; скорость потока, осушающего газа (азот) – 0,45 л/мин.; скорость потока газа (аргон) в камере соударения – 0,075 л/мин.; температура в камере ионизации – 200°C; давление на распылителе – 2,0 атм.

Детектирование проводилось в режиме регистрации селективных реакций (SRM).

Извлечение десмопрессина из биологических образцов плазмы человека проводили методом твердофазной экстракции. Твердофазную экстракцию осуществляли на колонках Strata-X 8B-S100-TAK C18-E (33 мкм, 30 мг) фирмы «Phenomenex» (Torrance, CA, США). Кондиционирование колонки проводили путем последовательного пропускания через нее 3,0 мл метано-

ла с последующим кондиционированием 3,0 мл 0,1 М фосфатного буферного раствора (рН= 6,0). Далее через колонку медленно (1-2 мл/мин) пропускали образец плазмы, затем колонку промывали 3,0 мл воды деионизованной со скоростью 3-5 мл/мин. и подкисляли 2,0 мл 1М раствора уксусной кислоты. После колонку просушивали в токе азота при 20 psi в течение 2 мин. Далее через колонку последовательно пропускали 3,0 мл гексана и 1,7 мл смеси, состоящей из метилхлорида, изопропилового спирта и гидроксида аммония (78:20:2) со скоростью 3-5 мл/мин.

Элюирование десмопрессина проводили 1,7 мл смеси гексан-этилацетат (1:1) при скорости потока 1-2 мл/мин. Собранный элюат высушивали в токе азота при комнатной температуре и перерастворяли в 100 мкл подвижной фазы. Образец объемом 50 мкл вводили в ВЭЖХ-МС систему.

Предел детектирования десмопрессина в плазме человека составил 1,0 пг/мл, а предел количественного определения десмопрессина в плазме человека – 2,0 пг/мл.

Таким образом, подобраны условия хромато-масс-спектрометрического определения десмопрессина в плазме крови человека.

Determination of concentration in biological samples desmopressin with a method for LC/MS

Nguyen Chi Thanh

Chromatographic separation was performed at a constant temperature of 30°C on a column Phenomenex Luna C18. With gas chromatography-mass spectrometry analysis was carried out electrospray ionization at atmospheric pressure in the learning mode of positive ions. Detection was carried out in the learning mode selective reactions (SRM). Extraction of desmopressin from biological samples of human plasma was performed by solid-phase extraction. Detection limit of desmopressin in human plasma was 1,0 pg/ml and limit of quantification in human plasma desmopressin – 2,0 pg/ml.

Key words: desmopressin, method for LC/MS.

Фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинин/eNOS/NO

М.В. Покровский², М.В. Корокин², Т.Г. Покровская², Л.В. Корокина², Е.Н. Пашин¹, О.С. Гудырев², А.П. Григоренко², Ю.А. Хощенко², Т.П. Голивец², В.В. Гуреев¹, В.И. Кочкаров², А.В. Файтельсон¹, А.А. Арустамова²

¹ – Курский государственный медицинский университет, Курск

² – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Контактная информация: Покровский Михаил Владимирович mpokrovskiy@yandex.ru

Проведено изучение возможности коррекции метаболического пути L-аргинин/eNOS/NO при L-NAME-индуцированной ADMA-ассоциированной эндотелиальной дисфункции с помощью внутрибрюшинного введения тетрагидробиоптерина (BH4) в дозе 10 мг/кг, L-аргинина в дозе 200 мг/кг, L-норвалина в дозе 10 мг/кг и комбинаций L-аргинина с BH4 и L-норвалином. Выявлено, что исследованные препараты по отдельности, оказывая эндотелиопротективное действие при ADMA-ассоциированной патологии, и при сочетанном применении проявляют положительное фармакодинамическое взаимодействие.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, тетрагидробиоптерин, L-аргинин, L-норвалин, ADMA.

Появление в последние годы понятий «эндогенного ингибирования» эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и «разобщение eNOS» привело к интенсификации исследований, направленных на предотвращение указанных процессов, как ключевых звеньев в коррекции эндотелиальной дисфункции. При этом на ключевую роль в регуляции функции eNOS выдвигается кофактор птерина – тетрагидробиоптерин (BH4) [2, 3]. Для обеспечения оптимальной активности eNOS предложены две стратегии – экзогенное введение L-аргинина и L-норвалина [4] для преодоления ингибирования e-NOS и тетрагидробиоптерина (BH4) – для преодоления разобщения e-NOS.

Материалы и методы

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г.

Блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут., один раз в сутки, в течение семи дней. Животные были разделены на группы (n=10): 1-я – интактные; 2-я – с введением L-NAME; 3-я – L-NAME + L-аргинин (200 мг/кг/сут. внутрибрюшинно 7 дней); 4-я – L-NAME+L-норвалин (10 мг/кг/сут. внутривенно 7 дней); 5-я – L-NAME+BH4 (10 мг/кг/сут. внутрибрюшинно 7 дней); 6-я – L-NAME+ L-аргинин 200 мг/кг + BH4 10 мг/кг в течение семи дней; 7-я – L-NAME+L-аргинин 200 мг/кг + L-норвалин 10 мг/кг в течение семи дней.

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов

осуществляли в бедренную вену. Систolicкое артериальное давление (САД) и диastolicкое артериальное давление (ДАД) измеряли посредством аппаратно-программного комплекса «Віорас». Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (в/в введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг). 2. Проба на эндотелий-независимое расслабление сосудов (в/в введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) [1]. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД). Данный коэффициент рассчитывался по формуле: $KЭД = \frac{САД_{НП} - САД_{АХ}}{САД_{АХ}}$, где САД_{НП} – площадь треугольника над кривой восстановления АД в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия, САД_{АХ} – площадь треугольника над кривой восстановления АД в ответ на внутривенное введение ацетилхолина [1].

Результаты и их обсуждение

Блокада NO-синтетазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к выраженной артериальной гипертензии (САД – 190,3±6,7, ДАД – 145,0±3,9, $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных) и увеличению КЭД до 5,4±0,6, в то время как в группе интактных животных КЭД составлял 1,1±0,1. При монотерапии исследуемыми препаратами статистически значимого снижения артериального давления в экспериментальных группах не обнаружено, а значения САД и ДАД в группах животных, получав-

ших тетрагидробиоптерин, L-аргинин и L-норвалин, соответственно составили: 170,3±6,7 и 128,8±5,2, 173,3±8,3 и 137,3±9,4, 180 ± 4,7 и 144,6 ± 10,2 мм рт.ст. При анализе функциональных проб с внутривенным введением ацетилхолина и нитропруссид натрия и последующем расчете коэффициента эндотелиальной дисфункции обнаружено выраженное эндотелиопротективное действие тетрагидробиоптерина, L-норвалина и L-аргинина в качестве монотерапии, а КЭД в данных группах составил 2,8±0,4, 2,5±0,05, 2,1±0,2 ($p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME). При комбинированном использовании L-аргинина с тетрагидробиоптерином и L-аргинина с L-норвалином обнаружено положительное фармакодинамическое взаимодействие выразившееся в статистически значимом ($p < 0,05$) снижении САД и ДАД (149,1±4,1 и 112,4±5,1 мм рт.ст. – в группе животных, получавших ВН4+L-аргинин; 135,6±10,1 и 102,5±5,8 мм рт.ст. – в группе животных, получавших L-норвалин+L-аргинин) и максимальном приближении коэффициента эндотелиальной дисфункции к уровню интактных животных. Так, КЭД в группе животных, получавших ВН4+L-аргинин, составил 1,6±0,3 усл.ед.; в группе животных получавших L-норвалин+L-аргинин, – 1,7±0,2 усл.ед.

Выводы

Таким образом, реализация стратегий фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/eNOS/NO, направленных на предотвращение разобщения eNOS с субстратом, влияние на метаболизм оксида азота и его биодоступность по отдельности позволяют добиться выраженной коррекции функционирования сосудистого эндотелия.

Реализация комбинированного подхода к коррекции эндотелиальной дисфункций позволяет обнаружить положительное фармакодинамическое взаимодействие, обусловленное влиянием изучаемых препаратов на разные патогенетические звенья развития эндотелиальной дисфункции и нарушений метаболизма оксида азота.

Список литературы

1. **М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, и др.** Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели

дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 10. С. 72-77.

2. **Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ.** The L-arginine paradox: importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther.* 2007. 114:295-306.

3. **Porkert M, et al.** Tetrahydrobiopterin: a novel antihypertensive therapy. *J Human Hyperten.* 2008. 22:401-407.

4. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat isolated aorta and mesenteric arteries / N.N. Huynh, E.E. Harris, J.F.Chin-Dusting, K.L. Andrews // *British Journal of Pharmacology.* 2009. №156. P. 84-93.

Pharmacological correction of metabolic pathway L-arginine/eNOS/NO

M.V. Pokrovskiy, M.V.Korokin, T.G.Pokrovskaya, L.V.Korokina, E.N. Pashin, O.S.Gudyrev, A.P. Grigorenko, Yu.A. Hoschenko, T.P. Golivets, V.V. Gureev, V.I. Kochkarov, A.V. Faitelson, A.A. Arustamova

The study of the possibility of correcting metabolic pathway L-arginin/eNOS/NO with L-NAME-induced ADMA-associated endothelial dysfunction by means of intraperitoneal introduction tetrahydrobiopterine (ВН4) in a dose of 10 mg/kg, L-arginine at a dose of 200 mg/kg, L-norvalin at a dose of 10 mg/kg and combinations of L-arginine with tetrahydrobiopterine and L-norvaline is spent. Revealed that the studied drugs separately providing endothelioprotective action at ADMA associated pathology, with the concomitant use of pharmacodynamic interaction exhibit positive.

Key words: endothelial dysfunction, tetrahydrobiopterine, L-arginine, L-norvaline, ADMA.

Влияние периодической барокамерной гипоксии на показатели эхокардиографии у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности

А.Б. Прокофьев¹, М.К. Дмитриева², А.Д. Булатова²

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург

Контактная информация: Прокофьев Алексей Борисович elmed@yandex.ru

В работе исследована динамика показателей эхокардиографии под влиянием адаптации к периодической барокамерной гипоксии у 100 мужчин с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности. Получена более выраженная положительная динамика систолической и диастолической функции сердца на фоне месячного курса АПБГ в сравнении с методом физической реабилитации. При этом более значимый эффект наблюдался у больных с ХСН IА.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, реабилитация.

Широкая распространенность, прогрессирующий характер и крайне неблагоприятный прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) делают ее одним из краеугольных камней современной медицины [1]. Большую роль в улучшении прогноза и качества жизни больных сердечной недостаточностью играет физическая реабилитация [2]. Альтернативным методом реабилитации больных с ХСН может являться применение адаптации организма к периодическому гипоксическому воздействию (АПБГ) [3].

В связи с этим, целью данной работы стало: определение влияния АПБГ на динамику эхокардиографических показателей у больных ХСН.

Материал и методы исследования

Обследовано 100 мужчин в возрасте от 40 до 65-ти лет, средний возраст которых составил $51,12 \pm 6,97$ лет, с I и IА стадиями ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза. Все пациенты получали стандартную медикаментозную

терапию (β-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, дезагреганты).

В основной группе больных, состоящей из 70-ти человек (47 с ХСН I стадии и 23-х с ХСН IА стадии), применяли метод адаптации к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ) в барокамере «Урал-1». Курс адаптации состоял из 22 ежедневных трехчасовых сеансов на «высоте» 3500 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 2-3 м/с. Допуск к бароадаптации осуществляла специальная отборочная комиссия.

У 30-ти человек контрольной группы (15 человек с ХСН I и 15 – с ХСН IА) проводилась физические тренировки по общепринятым режимам физической активности [6]. Всем больным проводилась эхокардиография (ЭХО КГ) на аппарате «Vivid-3» в В-, М- и доплеровском режимах. Оценка показателей проводилась у больных до и сразу после завершения курса реабилитации (4-5 недель).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы в основной группе произошло статистически значимое увеличение ФВ% и уменьшение конечносистолических размера и объема (КСР, КСО) и времени изоволюмического расслабления (ВИВР). В контрольной

группе получено статистически значимое снижение ВИВР и увеличение КДО, при этом рост ФВ% был недостоверным. Возможно, улучшение показателя диастолической функции в контрольной группе связано с расширением полости левого желудочка (КДО), что говорит об отрицательной динамике.

Таблица

Динамика показателей ЭХО КГ

Пок-ли	Основная группа (n=70)			Контрольная группа (n=30)		
	до АПБГ	после АПБГ	p	до лечения	после лечения	p
ФВ (%)	60,95±9,09	63,9±9,09*	0,004	56,44±8,03	58,55±9,43	0,17
КДР(см)	5,23±0,6	5,16±0,52	0,24	5,3±0,6	5,45±0,67	0,12
КДО(см3)	133,56±34,98	130,36±32,88	0,38	137,47±38,32	150,28±44,54*	0,03
КСР(см)	3,49±0,6	3,34±0,59*	0,006	3,69±0,59	3,75±0,72 (0,13)	0,48
КСО(см3)	53,34±23,75	48,29±23,71*	0,018	61,03±27,24	65,26±33,07	0,24
Е/А	1,05±0,38	1,11±0,52	0,31	1,08±0,34	1,14±0,39	0,28
ВИВР	122,18±25,14	111,32±20,94*	0,001	121,42±17,72	108,07±16,84*	0,01

Примечание: * - различия с исходными данными статистически значимы

В связи с тем, что в группах были пациенты с разными стадиями ХСН, данные ЭХО КГ оценивались отдельно у больных с ХСН I и ХСН IА стадий.

Для больных с I-й стадией получено статистически значимое увеличение ФВ и ВИВР, а также уменьшение КСР и КСО, что может быть признаками «обратного» ремоделирования миокарда левого желудочка, ведущего к нормализации систолической и диастолической дисфункций миокарда на фоне баротерапии.

У пациентов с ХСН IА стадии получено статистически значимое увеличение ФВ левого желудочка и уменьшение ИКДР и размера левого предсердия, а также выраженная тенденция к уменьшению КСР, ВИВР против недостоверного изменения этих показателей у больных контрольной группы.

Рост сократимости миокарда под влиянием АПБГ обусловлен активацией синтеза РНК и белка в сердце и ростом концентрации миоглобина в сердечной мышце [3]. На этом фоне происходит нарастание количества митохондрий и увеличение активности ферментов дыхательной цепи, а также повышается эффективность утилизации энергии в тканях [3]. На фоне описанных перестроек в миокарде развивается умеренная гипертрофия и увеличение функциональных возможностей сердца в целом, и сократительной его способности в частности [4, 5].

Отсутствие значимого улучшения в контрольной группе следует, вероятно, связать с малым временем воздействия этого фактора, за которое ЭХО-параметры еще не успели измениться. Тогда как влияние АПБГ оказалось более быстрым и эффективным.

Выводы

Достоверные положительные сдвиги геометрии сердца по данным ЭХО КГ позволяют предположить влияние АПБГ на «обратное» ремоделирование его, способствующее улучшению систолической и диастолической функций миокарда. При этом более значимый эффект на систолическую функцию наблюдался у больных с ХСН IА, т.е. при большей выраженности ремоделирования сердца.

Список литературы

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010. Т.11. № 1. С. 3-62.

2. **Рылова А.К.** Физическая реабилитация больных с ХСН. Анализ результатов клинических исследований. // Сердечная недостаточность. 2005. № 5(33). С. 199-203.

3. **Меерсон Ф.З.** Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical, 1993. 332 с.

4. **Стрелков Р.Б., Чижов А.Я.** Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации // Екатеринбург: «Уральский рабочий». 2001. 400 с.

5. **Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О.** Гипокситерапия. СПб.: ООО «Элби-СПб. 2003. 535 с.

6. Рекомендации по физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: Методические рекомендации / МЗ РСФСР. М. 1986. 47 с.

Effect of hypoxia on the periodic barocamera indicators echocardiography in patients with early-stage chronic heart failure

A.B. Prokofyev, M.K. Dmitrieva, A.D. Bulatov

The dynamics of echocardiography indicators for 100 men with early-stage chronic heart failure under the influence of adaptation to periodic hypoxia in pressure chamber was studied. In comparison with the method of physical rehabilitation a more expressed positive dynamics of systolic and diastolic cardiac function under the monthly APBG course was registered. Also a more significant effect was observed in patients with CHF IА.

Key words: brain natriuretic peptide, heart failure, rehabilitation.

Патогенетические особенности стенокардии в зависимости от степени поражения коронарного русла как одна из основ персонализации фармакотерапии

О.В. Ромашенко, В.Г. Кукес, А.Ю. Третьяков, П.К. Алфёров, Л.И. Кузубова, Е.Г. Рыкова, Н.Д. Грищенко, Г.Н. Ключкова, Л.Н. Ничикова

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

Контактная информация: Кукес Владимир Григорьевич elmed@yandex.ru

Изучались патогенетические особенности стенокардии напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла у 36-ти пациентов. Полученные данные свидетельствуют о более тяжёлом клиническом состоянии пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и их более старшим возрастом. Нарушений локальной сократимости миокарда по данным эходоплерографии у пациентов с поражением одного и двух сосудов не было обнаружено, а у пациентов с поражением трех и более сосудов оно определялось в 64% случаев ($p < 0,1$).

Ключевые слова: поражение коронарного русла, персонализированная фармакотерапия.

Целью настоящего исследования являлось изучение патогенетических особенностей стенокардии напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла, как одной из основ персонализации фармакотерапии.

Материалы и методы

Нами было проведено клиническое исследование 36-ти пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (у 69% пациентов) в сочетании с гипертонической болезнью II-III стадии, 2-3-й степени, осложнившийся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-II стадий, I-III ФК по NYHA. У 33% больных со-

путствующим явился сахарный диабет II типа различной степени тяжести. Все пациенты были обследованы и получали комплексное лечение согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК (2008), дополнительно было проведено психологическое тестирование на определение уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д.Спилбергер, Ю.Л.Ханин), стрессоустойчивости, качества жизни SF-36. Каждому пациенту была выполнена коронароангиография, и, в зависимости от количества поражённых атеросклерозом коронарных артерий, мы поделили больных на две группы: 1-ю составили 10 человек с поражением 1-2-х сосудов, 2-ю – 26 человек с поражением 3-х и более сосудов. Проводили статистический анализ данных с определением достоверности различий по t-критерию Стьюдента и выполнением корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Обнаружили ряд достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп. Так, у больных 1-й группы средний возраст составил $50,3 \pm 2,3$ лет, а у пациентов 2-й группы – $58,4 \pm 1,81$ лет ($p < 0,05$); ФК стенокардии у больных 1-й группы = $2,0 \pm 0,2$, а у больных 2-й группы = $2,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$); стадия ХСН у больных 1-й группы = $1,4 \pm 0,2$, а у больных 2-й группы = $1,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Сахарный диабет у пациентов 1-й группы встречался в 10% случаев, у пациентов 2-й группы – в 42% случаев ($p < 0,001$). Представленные данные свидетельствуют о более тяжёлом клиническом состоянии пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и их более старшим возрастом, что согласуется с логикой развития патологического процесса.

Несмотря на то, что инфаркт миокарда встречался в анамнезе пациентов 1-й и 2-й групп практически в одинаковом количестве случаев (60% и 73% соответственно, ($p > 0,05$)), нарушений локальной сократимости миокарда по данным эходоплерографии у пациентов с поражением одного и двух сосудов не было обнаружено, а у пациентов с поражением трех и более сосудов оно определялось в 64% случаев ($p < 0,1$). Это может свидетельствовать о более тяжёлом течении инфаркта при многососудистом поражении коронарного русла, с преимущественно трансмуральным повреждением миокарда, в то время как при одно- и двухсосудистом поражении инфаркт протекает легче, без последующих нарушений локальной сократимости. Индекс Соколова по данным ЭКГ (суммарный вольтаж зубца R в стандартных отведениях) в 1-й группе пациентов составил $15,5 \pm 0,5$ мм, а во 2-й группе – $9,6 \pm 1,3$ мм ($p < 0,01$), что свидетельствует о сохран-

ности толщи миокарда в 1-м случае и о развитии дистрофических процессов в сердечной мышце во 2-м случае.

При одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла стенозируются, прежде всего, передняя межжелудочковая (в 70% случаев) и огибающая артерии (в 30% случаев), другие бассейны повреждаются реже. При многососудистом поражении стенозируются сосуды в следующей последовательности: передняя межжелудочковая артерия (в 100% случаев), огибающая артерия (в 96% случаев), ствол левой коронарной артерии (в 73% случаев), задняя межжелудочковая артерия (в 42% случаев) и другие бассейны.

Пациенты различались между собой по уровню тревожности и стрессоустойчивости. Так, у пациентов 2-й группы отмечался повышенный уровень личностной тревожности – $48,4 \pm 2,2$ баллов в сравнении с больными 1-й группы – $40,9 \pm 1,9$ баллов ($p < 0,05$) и более высокие числовые показатели теста на стрессоустойчивость – $37,5 \pm 1,9$ баллов по сравнению с пациентами 1-й группы – $26,0 \pm 3,3$ баллов ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении психологического статуса больных с многососудистым поражением коронарного русла в сторону увеличения внутренней тревожности и ослабления стрессоустойчивости.

Обнаружили различный характер корреляционных взаимосвязей в группах больных. Так, зависимость количества поражённых сосудов от длительности артериальной гипертензии имела значение только у пациентов с одно- и двухсосудистым повреждением (коэффициент корреляции $r = 0,52$, $p < 0,05$), в то время как у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла данный показатель утрачивал связь. То же касается и ряда иных показателей, с

которыми обнаруживалась корреляционная взаимосвязь, только среди пациентов 1-й группы: уровень калия в крови ($r = -0,85$, $p < 0,05$), уровень липопротеидов низкой плотности в крови ($r = 0,55$, $p < 0,05$), индекс атерогенности ($r = 0,32$, $p < 0,05$), уровень реактивной тревожности ($r = 0,60$, $p < 0,05$), психический компонент здоровья ($r = -0,79$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о значимости приведенных факторов в патогенезе ИБС преимущественно на ранних этапах. По ряду показателей обнаружили разнонаправленный характер связей. Так, количество поражённых атеросклерозом сосудов зависело от уровня лейкоцитов крови (в 1-й группе $r = -0,37$, $p < 0,05$; во 2-й группе $r = 0,55$, $p < 0,05$), сегментоядерных нейтрофилов (в 1-й группе $r = -0,75$, $p < 0,05$; во 2-й группе

$r = 0,26$, $p > 0,05$), лимфоцитов (в 1-й группе $r = 0,64$, $p < 0,05$; во 2-й группе $r = -0,23$, $p > 0,05$). Эффективность антиангинальной терапии по показателю снижения ФК стенокардии зависела от количества поражённых коронарных сосудов в 1-й группе ($r = -0,87$, $p < 0,05$) и во 2-й ($r = 0,45$, $p < 0,05$) противоположным образом.

Выводы

Приведенные данные свидетельствуют о наличии патогенетических особенностей стенокардии напряжения в зависимости от степени поражения коронарного русла, что влечёт за собой необходимость персонализации фармакотерапии в группах больных с одно-, двух- и многососудистым поражением сердца.

Pathogenetic features of angina pectoris according to the degree of coronary channel as a basis of personalization pharmacotherapy

O.V. Romashchenko, V.G. Kukes, A.Yu. Tretyakov, P.K. Alferov, L.I. Kuzubova,
E.G. Rykova, N.D. Grishchenko, G.N. Klochkova, L.N. Nichikova

We studied the pathogenetic features of angina, depending on the degree of coronary lesions in 36 patients. The data indicate a more severe clinical condition of patients with multivessel coronary lesions and their older age. Violations of local myocardial according echodopplerografi in patients with lesions 1 and 2 vessels were found, and patients with lesions of 3 or more vessels, it was determined in 64% ($p < 0,1$).

Key words: coronary artery lesion, personalized pharmacotherapy.

Влияние пегилированных интерферонов при терапии хронического вирусного гепатита С на щитовидную железу у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Д.К. Садыкова, Е.Н. Смирнова

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, Пермь

Контактная информация: Садыкова Динара Камильевна dinara-sadykova@yandex.ru

Изучали влияние интерферонотерапии при лечении хронического гепатита С на тиреоидную функцию у 101-го пациента с ВИЧ-инфекцией. Группу сравнения составили 30 пациентов, не получающих интерферонотерапию. Пациенты, получающие интерферонотерапию, имеют риск развития тиреоидной дисфункции выше, чем в среднем в популяции в 11,7 раз. Достоверной разницы частоты развития патологии щитовидной железы в зависимости от назначенного препарата выявлено не было.

Ключевые слова: интерферонотерапия, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С.

В настоящее время пегированные интерфероны активно используются в современной гепатологии для элиминации вирусов хронических гепатитов (ХВГ). Известно, что эти препараты могут вызывать различные осложнения, в том числе и со стороны щитовидной железы (ЩЖ). Однако работ, в том числе и в международных изданиях, посвященных данной проблеме, немного, и они не дают исчерпывающей информации по ряду вопросов – частоте возникновения тиреоидной дисфункции, характере данных изменений, в том числе и у пациентов с иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция), корреляции с возникновением других интерферониндуцированных осложнений, тактики ведения данных пациентов, возможной отмены интерферонотерапии (ИФТ).

Цель. Изучить влияние интерферонотерапии при лечении хронического гепатита С на тиреоидную функцию у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Определить тактику ведения пациентов при возникновении тиреоидной дисфункции и решить вопрос о необходимости отмены интерферонов.

Материалы и методы

Обследован 131 пациент с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией. В качестве противовирусной терапии пациентам назначались пролонгированные формы интерферонов-пегинтерферон-альфа-2а (Пегасис) 180 мкг и пегинтерферон-альфа-2b (Пегинтрон) 1,5 мкг/кг массы, 1 раз в неделю, совместно с препаратом рибавирин, 800-1200 мг по весу ежедневно, в течение 48 недель. Основную группу составили 101 пациент, которым проводилась стандартная противовирусная терапия гепатита С с включением интерферонов пролонгированного действия. Группа сравнения – 30 пациентов, не получающих интерферонотерапию. Пациенты обеих когорт были сопоставимы по полу, возрасту и длительности ХВГС. Всем пациентам в обеих группах наблюдения помимо стандартного клиничко-лабораторного обследования, проводилось исследование гормонов щитовидной железы (исходно и каждые 2 мес.) и УЗИ щитовидной железы (исходно и по окончании терапии). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета при-

кладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6,0).

Результаты и обсуждение

Развитие тиреоидной дисфункции от субклинических до манифестных форм было зафиксировано при динамическом наблюдении у 39-ти пациентов основной группы (38,6%), а в группе сравнения у 1-го пациента ($\chi^2=13,57$; $df=1$; $p=0,0002$). При составлении таблиц сопряженности было выявлено, что относительный риск развития тиреоидной дисфункции в основной группе был выше в 11,7 раз (ДИ 11,04; 12,2), а отношение шансов равно 18,5. Чаще возникновение тиреоидной дисфункции отмечалось у пациентов, получающих препарат пегинтерферон-альфа-2b (Пегинтрон) (64%; $n=25$), чем пегинтерферон-альфа-2а (Пегасис) (36%; $n=14$), однако в общей структуре пациентов достоверной разницы выявлено не было ($p=0,06$). Выявленные изменения тиреоидной функции сопровождались колебаниями титра АТ-ТПО от референсных значений. При изучении этой связи методом Кендалла была выявлена достоверная положительная сильная корреляция между уровнем ТТГ и АТ-ТПО в течение всего периода наблюдения ($p<0,05$; $r\geq 0,75$). При ультразвуковом исследовании ЩЖ, при выявлении тиреоидной дисфункции отмечалось значительное увеличение от исходных значений титра АТ-ТПО, увеличение объема щитовидной железы и изменение ее структуры по типу тиреоидита с появлением участков различной эхогенности, васкуляризации. Чаще появление тиреоидной дисфункции наблюдалось на 4 мес. терапии – у 41% ($n=16$) пациентов и 6 мес. – у 33% ($n=13$). Однако у 3% изменения были выявлены на 2 мес., у 18% – на 8-м и у 5% – на 10-м мес. Исходно у

подавляющего большинства пациентов (69%, $n=27$) было зафиксировано возникновение гиперфункции щитовидной железы, причем у большинства из них ($n=21$) – субклинической. При последующем наблюдении без назначения тиреостатиков у 13-ти чел. из них развился гипотиреоз, а у остальных тиреоидный статус вернулся к референсному значению нормы. У 12-ти пациентов исходно было зафиксировано возникновение гипотиреоза. Всем пациентам с гипотиреозом был назначен левотироксин в полной заместительной дозе с последующей титрацией по ТТГ. После завершения ИФТ у пациентов с возникшим гипотиреозом сохранялась необходимость в приеме левотироксина натрия. При дальнейшем исследовании – в среднем, через 4-6 мес. отмечалось снижение титра АТ-ТПО. При этом у 11-ти пациентов возникла необходимость в титрации дозы тироксина на снижении вплоть до полной отмены. Остальные пациенты, не смотря на снижение уровня АТ-ТПО, в том числе и до нормального диапазона, продолжили прием левотироксина. Наблюдение за этими пациентами продолжается. Ни в одном случае развития тиреоидной дисфункции интерферонотерапии необходимости в отмене интерферонотерапии не потребовалось.

Выводы

Пациенты, получающие интерферонотерапию по поводу ХВГС, имеют риск развития тиреоидной дисфункции выше, чем в среднем в популяции в 11,7 раз. Достоверной разницы частоты развития патологии ЩЖ в зависимости от назначенного препарата выявлено не было. Данное исследование позволяет высказать предположение о развитии интерферониндуцированного тиреоиди-

та и объяснить выявленные изменения развитием деструктивного тиреоидита с фазами гипер- и гипотиреоза. В ситуациях, когда отсутствует одна из фаз, это можно объяснить быстрой динамикой процесса. Поэтому пациентам, получающим интерферонотерапию, необходимо проводить динамическое мониторирование функции ЩЖ и титра АТ-ТПО

независимо от исходных факторов риска и чаще, чем в обычной практике (1 раз в 2 мес.). В фазе гипертиреоза не следует назначать тиреостатики, а при возникновении гипотиреоза необходимо сразу назначать L-тироксин в полной заместительной дозе. При возникновении патологии ЩЖ интерферонотерапия может быть продолжена.

Effect of pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C on the thyroid gland in patients with hiv infection

D.K. Sadykova, E.N. Smirnova

We studied the effects of interferon in the treatment of chronic hepatitis C in thyroid function in 101 patients with HIV – infection. The comparison group consisted of 30 patients not receiving interferon. Patients receiving interferon have a risk of thyroid dysfunction is higher than the average population of 11.7 times. No significant difference in the incidence of thyroid disease, depending on the assigned drug were detected.

Key words: interferon, HIV, viral hepatitis C.

Оценка фармакологической активности новых фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, в условиях эксперимента

Е.К. Серёгина, И.М. Фатихов, Ю.С. Неволин

Свердловский областной медицинский колледж, Екатеринбург
Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Контактная информация: Фатихов Ильсур ilsurfm@mail.ru

Работа посвящена изучению общефармакологического действия фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, на белых крысах среднего возраста линии *Wistar* обоих полов. В ходе нашей работы мы выяснили, что применение таких препаратов, как настойки коры осины и сирени и экстракта элеутерококка, эффективно стимулирует двигательную активность и, следовательно, деятельность ЦНС, функциональных изменений со стороны сердечной деятельности и дыхательной системы не наблюдалось.

Ключевые слова: сироп шиповника, адаптогены, настойки, эксперимент.

В настоящее время имеется довольно много информации о фармакологи-

ческом действии таких адаптогенных растений как женьшень, элеутерококк

колючий, родиола розовая (золотой корень). Но на сегодняшний день недостаточно изучены водно-спиртовые жидкие лекарственные формы из коры осины и сирени, в литературе очень мало сведений об использовании и действии на организм данных экстрактов. Также недостаточно изучен вопрос о действии адаптогенов на детский организм. Учитывая, что настойки и экстракты готовятся на основе этилового спирта, который обладает выраженным токсическим действием на детский организм, особенно на ЦНС, целесообразно использовать данные препараты с веществами, смягчающими этот побочный эффект. В качестве такого вещества в нашей работе мы воспользовались сиропом шиповника, который в настоящее время широко применяется в педиатрической практике. На основании вышеизложенного, была определена **цель:** в условиях эксперимента на белых крысах популяции *Wistar* и кроликах изучить влияние фармацевтических композиций, содержащих адаптогены на основе сиропа шиповника.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых крысах линии *Wistar* и кроликах породы Шиншилла. В процессе исследований для создания лекарственных форм были использованы сироп шиповника и фармакопейный экстракт элеутерококка. Для сравнительной оценки действия использованы экстракт коры осины и настойка коры сирени, полученные в условиях лаборатории. Приготовленные композиции вводили белым крысам линии *Wistar* однократно внутривенно по 1 мл и в течение 10 дней. После определения и получения положительных результатов совместимости новых

композиций оценивали токсичность и их безопасность применения и общефармакологическую активность. В ходе эксперимента использовались следующие методы исследования: при оценке функционального состояния центральной нервной системы – тест «открытое поле»; методика оценки функционального состояния сердечной деятельности и системы внешнего дыхания (ЧДД, ЧСС и ЭКГ).

Результаты и их обсуждение

В процессе проведенных исследований нам не удалось выявить токсического проявления и LD_{50} изучаемых фармацевтических композиций, как при однократном, так и длительном (30-ти дневном) применении, что является подтверждением безопасности применяемых лекарственных форм. При исследовании влияния композиций на функциональное состояние ЦНС крыс с использованием теста «открытое поле» получено увеличение у них показателей горизонтальной и вертикальной активности на 30-60% в зависимости от адаптогена. У молодых крыс, принимавших настойку коры осины, достоверно уменьшалось время нахождения в центре круга и увеличивалось количество пройденных квадратов. У молодых крыс, принимавших настойку коры сирени, достоверно уменьшилось время нахождения в центре круга и увеличилось количество пройденных квадратов.

В результате проведенных исследований было рассмотрено влияние фармацевтических композиций на функциональное состояние сердечной деятельности при использовании метода ЭКГ. Различий по структуре, амплитуде зубцов и по частоте сердечных сокращений на электрокардиограмме

кроликов не определялось, что является свидетельством отсутствия токсичного действия лекарственных композиций на изучаемую систему.

При этом также установлено, что функция внешнего дыхания не изменялась как по частоте дыхательных движений, так и по амплитуде глубины дыхания.

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено:

– отсутствие токсического проявления водно-спиртовых экстрактов адаптогенов, приготовленных на основе сиропа шиповника;

– выявлены некоторые особенности тонизирующего влияния на этологические процессы крыс в зависимости от возраста;

– при определении функционального состояния сердечной деятельности, внешнего дыхания не было зарегистрировано каких-либо отрицательных проявлений у кроликов на фоне изучаемых композиций.

Список литературы

1. **Астахова А.В.** Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо. 2008. 256 с. (Профессиональная медицина).

Evaluation of new pharmacological activity of a pharmaceutical composition comprising an adaptogen, in the experiment

E.K. Seregina, I.M. Fatihov, Yu.S. Nevolin

This is a study of pharmaceutical compositions general actions containing adaptogens, the white middle-aged rats *Wistar* subtype populations of both sex. In the course of our work, we found that the use of drugs such as tincture of aspen bark extract, and lilac and *Eleutherococcus*, effectively stimulates locomotor activity and, consequently, the activity of the CNS, there were no functional changes from cardiac and respiratory system.

Key words: syrup, rosehip, adaptogens and herbal teas, experiment.

Полиморфный маркер Arg16Gly гена ADRB2 не ассоциирован с хронической артериальной гипертонией у русских беременных женщин

Е.А. Сокова

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Сокова Елена Андреевна elmed@yandex.ru

Изучена взаимосвязь полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин. Не обнаружили значимых различий ни по частотам генотипов, ни по частотам аллелей полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2*, поэтому можно сделать вывод, что полиморфизм *Arg16Gly* гена *ADRB2* не ассоциирован у беременных с хронической артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия у беременных, генетический полиморфизм.

Известно, что генетические факторы играют важную роль в развитии и/или становлении артериального давления при эссенциальной гипертензии [1]. Большое количество исследований посвящено изучению различных генетических полиморфизмов бета2-адренорецепторов ($\beta 2$ -АР) в качестве генов-кандидатов артериальной гипертензии, учитывая роль $\beta 2$ -АР в вазодилатирующей физиологической регуляции артериального давления (АД), а их полиморфизмов – в модулировании десенситизации этих рецепторов и, соответственно, изменении вазодилатации [6]. Однако результаты проведенных исследований на больших этнических популяциях в Европе, Америке, Японии по выявлению ассоциаций достаточно противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии ассоциации различных полиморфизмов $\beta 2$ -АР (это, прежде всего, *Arg16Gly* и *Gln27Glu* – полиморфизмы, а также их гаплотипы) и артериальной гипертензии [3, 5, 6]. По мнению большинства авторов, частично это может быть объяснено этническими раз-

личиями, популяционно-специфической ролью определенной аллели, различными взаимодействиями гена с факторами окружающей среды [1, 4]. В литературе есть указания на то, что плотность и функция $\beta 2$ -АР различаются у женщин с нормально протекающей беременностью и у беременных с артериальной гипертензией – соответственно, может быть изменена их вазодилатирующая функция, а наличие полиморфизмов $\beta 2$ -АР может способствовать этим изменениям, нарушая физиологическую регуляцию АД.

Целью работы было изучение взаимосвязи полиморфного маркера *Arg16Gly* гена *ADRB2* с хронической артериальной гипертензией у русских беременных женщин.

Материалы и методы

Генетическое тестирование проведено у 64 русских пациенток с ХАГ 1-й и 2-й, степени в возрасте 19-42 года (в среднем 29,0 лет (25%;75%: 22,5;38,0)) во II триместре беременности и в груп-

пе контроля, которую составили 88 практически здоровых русских женщин, в те же сроки беременности, в возрасте 19-37 лет (в среднем 27,0 лет (25%;75%:21,0;34,0)). Национальность обследованных женщин устанавливалась на основании их устного опроса. Обследование и лечение пациенток с ХАГ проводилось на базе специализированного кардиологического отделения для беременных ГКБ № 67, группа практически здоровых беременных обследована на базе женской консультации ГКБ № 71. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Отбор пациенток для исследования проводился согласно критериям включения/исключения. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ по полиморфному маркеру Arg16Gly гена ADRB2. Образцы ДНК предварительно выделялись из лейкоцитов стандартным фенольным методом.

Результаты и их обсуждение

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 у пациенток с ХАГ и в контрольной группе здоровых беременных подчинялись закону Харди-Вайнберга. В группе беременных с ХАГ 29-ти пациенток (45%) имели гомозиготный генотип 16GlyGly, 26-ти пациенток (41%) – гетерозиготный генотип 16ArgGly, генотип 16ArgArg (14%) выявлен у 9-ти беременных. В контрольной группе было 35 беременных с генотипом 16GlyGly (40%), 37-ми пациенток – с генотипом 16ArgGly (42%) и 16-ти пациенток с генотипом 16ArgArg (18%). Следует отметить, что в клинической и контрольной группах отмечалось практически одинаковое распределение генотипов по полиморфному маркеру

Arg16Gly гена ADRB2, в то же время у пациенток с ХАГ незначительно преобладал гомозиготный генотип 16GlyGly (45% и 41% соответственно). Наиболее редким был генотип 16ArgArg (14% и 18% соответственно). Статистически значимых различий по частотам генотипов полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 между группами обнаружено не было ($p=0,715$). Сравнение частот аллелей полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 также не выявило значимых различий ($p=0,459$). Частоты минорного аллеля Arg16 в контрольной группе (0,381) соответствовали диапазону, обнаруживаемому в других европеоидных группах (0,38-0,46) [1]. В группе беременных с ХАГ частота минорного аллеля Arg16 была ниже (0,344), соответственно преобладали пациентки носители Gly16-аллелей. Учитывая этот факт, мы проанализировали частоты аллелей у пациенток в зависимости от уровня АД (мягкая и умеренная АГ). Частота аллелей Gly16 у беременных с мягкой АГ составила 0,63, у пациенток с умеренной АГ – 0,71, что почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (0,381). Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что аллели Gly16 гена ADRB2 могут нести риск ($RR=1,85$) развития 2 стадии АГ. Аналогичные результаты были получены учеными на популяции северных китайцев с АГ [2].

Выводы

В нашей работе мы не обнаружили значимых различий ни по частотам генотипов, ни по частотам аллелей полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2, поэтому можно сделать вывод, что полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 не ассоциирован у беременных с ХАГ. Однако, полученные нами результа-

ты свидетельствуют о том, что аллели Gly16 гена ADRB2 могут нести риск развития 2 стадии АГ у беременных, а это, возможно, может явиться значимым при разработке предиктивных индивидуализированных подходов эффективной и безопасной фармакотерапии агонистами и антагонистами β_2 -АР в этой популяции.

Список литературы

1. Brodde O-E. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses// Pharmacol Ther. 2008. 117. p.1-29.
2. Ge D, Huang J, He J, Li B, Duan X, Chen R, Gu D. beta2-Adrenergic receptor gene variations associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese// Ann

Hum Genet. 2005. Jan;69(Pt 1). P. 36-44.

3. Hahntow I.N., Koopmans R.P., Michel M.C. The β_2 -adrenoceptor gene and hypertension: is it the promoter or the coding region or neither? //J. Hypertens. 2006. 24. p.1003-1007.

4. Kirsten Leineweber* and Gerd Heusch. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases//Br J Pharmacol. 2009. 158. 1. P. 61-69.

5. Pereira AC, Floriano MS, Mota GFA et al. β_2 Adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population.// Hypertension. 2003. 42. P. 685-692.

6. Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ. et al. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis.//Hypertension. 2002. 40. P. 286-291.

Polymorphic markers Arg16Gly gene ADRB2 not associated with chronic hypertension in Russian pregnant women

Е.А. Сокова

The relationship of the polymorphic marker gene ADRB2 Arg16Gly with chronic hypertension from Russian pregnant women are studied. Significant differences either in genotype frequencies or allele frequencies of polymorphic marker gene Arg16Gly ADRB2 is not found, so it can be concluded that the polymorphism of ADRB2 gene Arg16Gly not associated in women with chronic hypertension.

Key words: hypertension in pregnancy, genetic polymorphism.

Анализ рекомендаций по практическому использованию фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств

Д.А. Сычев, И.А. Захарова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Сычев Дмитрий Алексеевич dimasychev@mail.ru

Авторами проведен анализ существующих в настоящее время практических рекомендаций международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, инструкций по медицинскому применению, в которых регламентируется использование фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств. При анализе материалов было выявлено 10 противоопухолевых лекарственных средств, для персонализации применения которых регламентировано использование фармакогенетического тестирования: тамоксифен, иринотекан, 6-меркаптопурин, фторурацил, капецитабин, gefitinib, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, химиотерапия, фармакогенетическое тестирование.

В настоящее время более чем 1000 различных лекарственных средств (ЛС) имеют «генетическую информацию», т.е. проведены исследования, оценивающие ассоциации между полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом (высокая эффективность, резистентность, нежелательные реакции). Подобные ассоциации лежат в основе фармакогенетического тестирования, которое позволяет прогнозировать фармакологический ответ и персонализированно подойти к выбору ЛС и их режимов дозирования. Это особенно актуально для ЛС с узким терапевтическим диапазоном и с большим спектром нежелательных реакций, к которым относятся противоопухолевые ЛС. Поэтому общепринято, что персонализированная химиотерапия онкологических заболеваний является наиболее перспективной областью для внедрения фармакогенетического тестирования. Однако

в настоящее время для персонализации применения небольшого числа противоопухолевых ЛС рекомендуется применение фармакогенетического тестирования, что связано с тем, что для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику необходимо выполнение проспективных исследований, результаты которых учитываются при регламентации использования фармакогенетических тестов в инструкциях по медицинскому применению, практических рекомендаций различных международных и национальных профессиональных научных общественных организаций.

Цель. Проанализировать существующие в настоящее время практические рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, инструкции по медицинскому применению противоопухолевых ЛС в которых ре-

гламентируется использование фармакогенетического тестирования.

Материалы и методы

Были проанализированы следующие материалы:

1. Инструкции по медицинскому применению противоопухолевых ЛС (по торговым названиям оригинальных препаратов), утвержденные Американским агентством по пищевым продуктам и лекарствам (FDA, <http://www.fda.gov>), Европейским медицинским агентством (EMA, <http://www.ema.org>), Минздравсоцразвития РФ (МЗ и СР, <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

2. Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, поиск которых осуществлялся в поисковой системе Google (<http://www.google.org>) по ключевым словам: «practical recommendations», «guidelines», «pharmacogenetics», «pharmacogenomics»:

• Рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), об-

сужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 г. (опубликовано в марте 2011 г.).

• Рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (RDAP, опубликовано в марте 2011 г.).

• Рекомендации Консультативного комитета по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) (опубликованы в сентябре 2010 г.).

Результаты и их обсуждение

При анализе материалов было выявлено 10 противоопухолевых ЛС (по международным непатентованным названиям (МНН)), для персонализации применения которых регламентировано использование фармакогенетического тестирования (табл.). При этом 5 из 10 противоопухолевых ЛС являются препаратами таргетной терапии онкологических заболеваний.

Таблица
Регламентация использования фармакогенетического тестирования для персонализации противоопухолевых ЛС

МНН ЛС	Тест	FDA	EMA	МЗ и СР	ESF	RDAP	ОНТАС
Тамоксифен	Полиморфные маркеры гена <i>CYP2D6</i>	+	-	-	+	+	-
Иринотекан	<i>UGT1A1*28</i>	+	-	-	-	+	-
6-меркаптопурин	Полиморфные маркеры гена <i>TPMT</i>	+	-	+	+	+	+
Фторурацил	<i>G735A</i> гена <i>DPYD</i>	+	-	-	-	+	-
Капецитабин	<i>G735A</i> гена <i>DPYD</i>	+	-	+	-	+	-
Гефитиниб	Мутации в гене <i>EGFR</i>	+	+	-	+	+	-
Эрлотиниб	Мутации в гене <i>EGFR</i>	+	+	-	+	+	-
Цетуксимаб	<i>KRAS</i> мутации	+	+	+	+	+	-
Панитумумаб	<i>KRAS</i> мутации	+	+	+	+	+	-
Трастузумаб	<i>HER2</i> -статус	+	+	+	-	-	+

Примечание: «+» – информация о фармакогенетическом тестировании в инструкциях/рекомендациях присутствует; «-» – информация о фармакогенетическом тестировании в инструкциях/рекомендациях отсутствует.

Выводы

В настоящее время только для 10 противоопухолевых ЛС имеется регламентация для персонализации их применения, на основе результатов фармакогенетического тестирования, в инструкциях по медицинскому применению международных и национальных профессиональных научных общественных организаций. По мере появления

большого числа клинических исследований, подтверждающих преимущества фармакогенетического подхода к применению противоопухолевых ЛС в т.ч. и экономические, количество фармакогенетических тестов, рекомендованных для клинической практики, будет расти.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых – докторов наук № МД-533.2010.7.

Analysis of recommendations on the practical use of testing for personalization pharmacogenetic of anticancer drugs

D.A. Sychev, I.A. Zakharov

The authors analyze the currently existing best practices of international and national professional scientific community organizations, instructions for medical use in which regulated the use of pharmacogenetic testing for the personalization of protivopuholevyh medicines. In the analysis of materials have been identified 10 anticancer drugs for personalized use of which is regulated by the use of pharmacogenetic testing: tamoxifen, irinotecan, 6-mercaptopurine, fluorouracil, capecitabine, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, trastuzumab.

Key words: pharmacogenetics, personalized medicine, chemotherapy, pharmacogenetic testing.

Частота генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5, ассоциированному в высоком риском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями

Д.А. Сычев^{1,2}, А.В. Корж², А.В. Грачев², Г.П. Князева²

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – СМ-Клиника, Москва

Контактная информация: Дмитрий Алексеевич Сычев dimasychev@mail.ru

Носительство аллельного варианта *SLCO1B1**5 ассоциировано с высоким риском развития миопатий при применении статинов. Определены частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5 у 45 российских пациентов с гиперлипидемиями, которые составили: генотип ТТ – 44%, СТ – 44%, СС – 12%. Это свидетельствует о высокой распространенности у российских пациентов с генетически детерминированным средним и высоким риском развития миопатий при применении статинов.

Ключевые слова: фармакогенетика, статины, транспортер органических анионов, миопатия.

Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов. Ген *SLCO1B1* кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы и участвующий в выведении статинов печенью в желчь. В настоящее время стало известно, что носительство аллельного варианта *SLCO1B1**5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симва-статина, аторвастатина, правастатина, розувастатина. У пациентов-носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта *SLCO1B1**5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаев [1].

Материалы и методы

В исследование включили 45 пациентов в возрасте 58±13 лет (17 мужчин, 28 женщин с гиперлипидемиями Па и Пб типов по Фредриксону), которым планировалось назначение статинов. Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (с.521T>C, rs4149056) методом Real-Time PCR после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови.

Результаты и их обсуждение

В результате генотипирования по аллельному варианту *SLCO1B1**5, из 45 пациентов 20 человек имели генотип ТТ (44%), 20 – генотип ТС (44%) и 5 – генотип СС (12%). При выявлении генотипа ТТ генетически детерминированный риск развития миопатий при применении расценивался как низкий, ТС – как средний и СС – как высокий. При этом применялась схема выбора максималь-

ной дозы статинов в процессе титрования, в зависимости от генотипа по

*SLCO1B1**5, на основании уже имеющихся рекомендаций [2] (табл.).

Таблица

Выбор максимально допустимой дозы статина в зависимости от генотипа по аллельному варианту *SLCO1B1**5

	c.521TT	c.521TC	c.521CC
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Полученные частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5 у российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показано применение статинов, были сопоставимы с частотами в европейских этнических группах [1].

Выводы

В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5, уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF). При этом данный фармакогенетический тест показан для развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов с гиперлипидемиями, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов [2]. Полученные нами результаты показывают, что среди российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показан прием статинов, часто встречаются генотипы СТ и СС по аллельному варианту *SLCO1B1**5, ассоциированные со средним и высоким риском развития

миопатий соответственно. Можно предположить, что фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора режимов дозирования статинов может способствовать снижению риска миопатий при применении статинов, однако это необходимо доказать при проведении проспективных исследований.

Список литературы

1. *Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.*: *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359(8). 789-799.
2. *Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitlandvan der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK.* Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010. Jan;12(1):113-24.

The frequency of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1**5, an associate at a high risk of statins myopathy, at the Russian patients with hyperlipidemia

D.A. Sychev, A.V. Korzh, A.V. Grachev, G.P. Knyazeva

The carrier status of allelic variants of *SLCO1B1**5 is associated with a high risk of myopathy with statins. The frequencies of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1* * 5, 45 Russian patients with hyperlipidemia, which were as follows: TT genotype 44%, ST 44%, 12% of the SS. This indicates a high prevalence in Russian patients with genetically determined moderate and high risk of myopathy with statins.

Key words: pharmacogenetics, statins, transporter of organic anions, myopathy.

Изучение информированности пациентов по вопросам эффективности и безопасности лекарственных препаратов

Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Морозова Татьяна Евгеньевна elmed@yandex.ru

В работе достоверно показано, что пациенты хотели бы иметь ответы на вопросы эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии в открытом доступе, из официальных источников. Большинство пациентов хотели бы видеть инструкции по медицинскому применению препаратов, изложенные на «доступном» для них языке. Пациенты сообщают врачу о развитии у них побочных эффектах в 75% случаев, однако врачи крайне не активно извещают службы фармаконадзора о выявленных реакциях.

Ключевые слова: информация для пациентов, эффективность и безопасность лекарственных средств.

Проблемы безопасности лекарственной терапии особо актуальны в настоящее время как в России, так и за рубежом. Это обусловлено внедрением в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, нерациональным использованием лекарственных средств (ЛС), полипрагмазией, медицинскими ошибками, а также применением недоброкачественных и фальсифицированных

препаратов. Пациенты, как субъекты обращения ЛС, являются важным звеном системы фармаконадзора.

Цель. Изучить информированность пациентов по вопросам эффективности и безопасности ЛС.

Материалы и методы

Проведено фармакоэпидемиологическое исследование методом опроса

пациентов, находящихся на лечении в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) г. Москвы. Всего в анкетировании приняли участие 125 пациентов (32 мужчины и 93 женщины), в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст – 44,0±18,42 года), из них 67 человек находились на стационарном лечении в НИИ Фтизиопульмонологии по поводу туберкулеза, 58 – в ЛПУ поликлинического профиля по поводу бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринологической патологии и других нозологий. Специально разработанная анкета содержала 25 вопросов, позволяющих оценить мнение потребителей относительно отпуска ЛП в аптеках, инструкций по медицинскому применению ЛС, эффективности и безопасности лекарственной терапии. Опрос проводился в период с апреля по июнь 2011 г.

Результаты и их обсуждение

Первый блок вопросов был связан с аптечным отпуском ЛС. Из числа опрошенных, 60% посещают аптеки довольно часто (2 и более раз в мес.). При этом 72% потребителей положительно относятся к тому, что в аптеках можно купить практически все лекарства без рецепта врача – «нет необходимости идти в поликлинику и выписывать рецепт», «сложно попасть на прием к врачу», «можно купить все», «свобода выбора», «доступность». Однако треть пациентов отрицательно относится к бесконтрольному отпуску лекарств, указывая на то, что «самолечение опасно, могут развиваться побочные эффекты», «легко доступны спиртосодержащие и наркотические препараты», «препарат может попасть не в те руки – детям или преступникам, что очень опасно», «неконтролируемый прием сильнодей-

ствующих лекарств может привести к осложнениям», «часто рекомендуют более дорогие лекарства». Приобретая ЛП в аптеке, 89% опрошенных прислушиваются к рекомендациям врача, 31% – к советам работников аптек, четверть доверяют информации в рекламе, передачах о здоровье на телевидении, в интернет-ресурсах, около 20% – интересуются мнением родственников и знакомых относительно лечения. Основными важными характеристиками ЛС потребители считают качество (68%), эффективность (64%), безопасность (46%) и стоимость (38%). При покупке лекарств 26% респондентов отдают предпочтение препаратам отечественного производства, около 20% – зарубежным, для остальных производителей значения не имеет.

Второй блок вопросов был связан с инструкциями по медицинскому применению ЛП. Около 75% пациентов всегда читают инструкцию, которая находится в упаковке, 22% – читают иногда, 3% – никогда. Интересно, что это соотносится с результатами ответов на вопрос «Читаете ли Вы в инструкции раздел «Побочные эффекты» всегда – 73%, иногда – 21%, никогда – 4, только если развился побочный эффект – 2%. Из результатов видно, что для тех потребителей, кто интересуется информацией о препарате, важна безопасность лечения. К сожалению, только для половины (48%) опрошенных понятна информация, изложенная в инструкции. На вопрос «Хотели бы Вы, чтобы в упаковке к лекарству была одна инструкция для потребителя на «доступном» языке, а вторая для специалистов (врачей, фармацевтов)?» 83% потребителей ответили утвердительно, 17% – отрицательно.

Третий блок вопросов был связан с оценкой эффективности и безопасно-

сти лекарственной терапии, которую получали анкетированные пациенты по поводу хронических заболеваний. Из числа опрошенных в последние 3-6 мес. 53,6% получали лечение антибиотиками по поводу туберкулеза различных локализаций; 43% – препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ); 18% – ЖКТ (гастрит, ЯБ, холецистит, панкреатит); 10% – бронхиальной астмы и хронического бронхита; по 7% – сахарного диабета, заболеваний мочевыделительной системы и варикозной болезни нижних конечностей; по 5% – заболеваний щитовидной железы и опорно-двигательного аппарата.

Важно отметить, что 42% пациентов, постоянно принимающих ЛП для лечения хронических заболеваний, отмечали у себя побочные эффекты (ПЭ). Наиболее часто ПЭ развивались со стороны ЦНС (28%) – головокружение, сонливость, нарушение сна; со стороны ЖКТ (27%) – тошнота, рвота, расстройства стула; другие проявления ПЭ развивались у 14% опрошенных. У пациентов, получающих схемы химиотерапии по поводу туберкулеза в 30% случаев развивались множественные ПЭ в виде головокружения, тошноты, рвоты, расстройства стула, нарушения сна.

При развитии ПЭ 75% пациентов сообщают об этом врачу, 36% отменяют лекарство сами, 8% уменьшают дозу и количество приемов, около 2% решают обратиться в аптеку и 2% отдают ЛП родным и знакомым («мне не подошло – может, другому подойдет»). Опрошенные пациенты отмечали случаи, когда принимаемое лекарство не оказывало лечебного эффекта, при этом 78% говорили об этом врачу, 14% продолжали принимать препарат, 13% сами отменяли и 5% сами меняли дозировки. Около 4% респондентов отмечали случаи тера-

певтической неэффективности при замене одного, постоянно принимаемого препарата, на другой.

Большинство пациентов (64%), страдающих хроническими заболеваниями, предпочитают принимать ЛП одних и тех же производителей, и при отсутствии такового в одной аптеке – обратиться в другую. Четверть опрошенных купят «аналог», потому что «работник аптеки сказал, что это то же самое», и каждый десятый больной решает «купить аналог, потому что он дешевле».

Необходимо отметить тот факт, что только 64% пациентов, из всех лекарств, назначенных на приеме у врача, будут их принимать; 14% сами решают, что принимать, а что – нет; и 6% из-за недостатка денежных средств, решают купить что-то наиболее важное на их взгляд.

На вопрос «Как Вы думаете, должна ли быть доступна для пациентов информация о лекарствах (качество, эффективность, безопасность, фальсификат) на сайте Министерства здравоохранения?» – подавляющее большинство (88%) потребителей ЛС ответили утвердительно, около 10% затруднились с ответом и только 2% ответили отрицательно.

Выводы

Вопросы качества, эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии актуальны для потребителей ЛС, и они хотели бы иметь ответы на них в открытом доступе, из официальных источников в лице Министерства здравоохранения. Большинство пациентов хотели бы видеть инструкции по медицинскому применению препаратов, изложенные на «доступном» для них языке.

В широкой клинической практике довольно часто развиваются побочные эффекты и отмечаются случаи терапев-

тической неэффективности ЛП, которые пациенты вынуждены принимать длительное время, иногда по жизненным показаниям. Пациенты сообщают врачам

о развитии у них ПЭ в 75% случаев, однако врачи крайне не активно извещают службы фармаконадзора о выявленных реакциях.

Study of awareness of the patients on the effectiveness and safety of drugs

E.N. Hoseva, T.E. Morozova, T.B. Andruschishina

We demonstrated unambiguously that the patients would like to have answers to the questions of efficacy, safety and cost of drug treatment in publicly available from official sources. Most patients would like to see instructions on medical use of drugs, as set out on «understandable» for them language. Patients report a doctor about the development of their side effects in 75% of cases, but doctors are not very actively notify the service of pharmacovigilance identified reactions.

Key words: information for patients, the efficacy and safety of medicines.

Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина

В.М. Цветов¹, Д.А. Сычев^{2,3}, И.В. Игнатьев³, И.М. Антонов³, Г.Г. Кетова⁴

¹ – Клиника Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск

² – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

³ – Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

⁴ – Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

Контактная информация: Сычев Дмитрий Алексеевич dimasychev@mail.ru

Проведен корреляционный анализ между дозировками варфарина, полученными при подборе пациенту по традиционной схеме и вычисленными компьютерной программой по алгоритму Gage B.F. Найдена сильная, прямая зависимость данных показателей с коэффициентом корреляции 0,815. Наибольшая зависимость получена у пациентов с гомозиготными аллелями CYP2C9 *1/*1. Таким образом, фармакогенетический модуль программы Pharm Suite можно применять для расчета первичной дозировки варфарина с последующим контролем МНО, что минимизирует риск осложнений фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, CYP2C9, VKORC1, Pharm Suite.

Заболевания, которые требуют лечения и профилактики тромбоза и тромбоэмболии сосудов, подразумевают назначение препаратов из группы непрямых антикоагулянтов. Наиболее известный

препарат из группы – варфарин. Несмотря на разработанные схемы подбора дозы варфарина под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО), главной опасностью

при назначении ЛС из этой группы остается возможность развития кровотечений, которые развиваются с частотой до 26%, из них «большие» (т.е. приводящие к смерти, госпитализации или ее продлению) в т.ч. фатальные – до 4,2% [1, 2, 5]. Риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждыми 0,5 ед. его повышения [3]. В настоящий момент набирает популярность раздел медицинской науки – клиническая фармакогенетика. Есть данные, что фармакогенетический подход к дозированию варфарина снижает риск развития кровотечений в 3,5 раза, а его применение в клинической практике является экономически оправданным [4, 5]. Одним из таких тестов является фармакогенетический тест с использованием алгоритма Gage B.F. для индивидуализированного выбора режима дозирования орального антикоагулянта варфарина: выявление у пациента полиморфизмов генов CYP2C9 (фермент биотрансформации варфарина) и VKORC1 (полиморфный маркер G3673A, витамин К эпиксидредуктаза – молекула-мишень для варфарина) методом полимеразной цепной реакции ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови [6]. Однако использование фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике было затруднено из-за недоступности данных тестов и сложности интерпретации их результатов. В настоящее время ряд коммерческих лабораторий по всей стране уже выполняют фармакогенетическое тестирование, однако качество интерпретации результатов данных тестов оставляет желать лучшего. Проблема осложняется еще и тем, что, получив ответ из лаборатории, лечащий врач не знает, что делать с результатом данного фармакогенетического тестирования. За рубежом имеются

единичные компьютерные программы по интерпретации данных ответов из лабораторий, однако они либо представляют собой отдельные on-line калькуляторы расчета доз лекарственных средств (www.warfarindosing.org), либо не доступны для свободного пользования.

В этой связи, нами была поставлена задача создать, апробировать компьютерный фармакогенетический модуль подбора начальной дозы варфарина на основе алгоритма Gage и сравнить с дозами, полученными в реальной клинической практике.

Автоматизированное рабочее место (АРМ) клинического фармаколога Pharm Suite – это комплексный программный продукт. Он состоит из различных модулей, включая модуль «Фармакогенетика». Данный модуль предназначен для практической интерпретации результатов, полученных в ходе фармакогенетического тестирования. Он содержит два основных раздела (рис. 1):

– индивидуализированный выбор лекарственных средств и режимов их дозирования;

– прогнозирование профиля эффективности / безопасности лекарственных средств.

Фармакогенетический подход к дозированию препарата варфарин находится в первом разделе. Для анализа данных использовался алгоритм Gage B.F.. Основная математическая формула, описывающая алгоритм:

$$\text{доза Варфарина (мг/день)} = \exp[0,9751 - 0,3238 \times \text{VKOR3673G} > \text{A} + 0,4317 \times \text{BSA} - 0,4008 \times \text{CYP2C9} * 3 - 0,00745 \times \text{age} - 0,2066 \times \text{CYP2C9} * 2 + 0,2029 \times \text{target INR} - 0,2538 \times \text{amiodarone} + 0,0922 \times \text{smokes} - 0,0901 \times \text{African-American race} + 0,0664 \times \text{DVT/PE}].$$

Таким образом, для расчета по алгоритму надо знать десять параметров: воз-

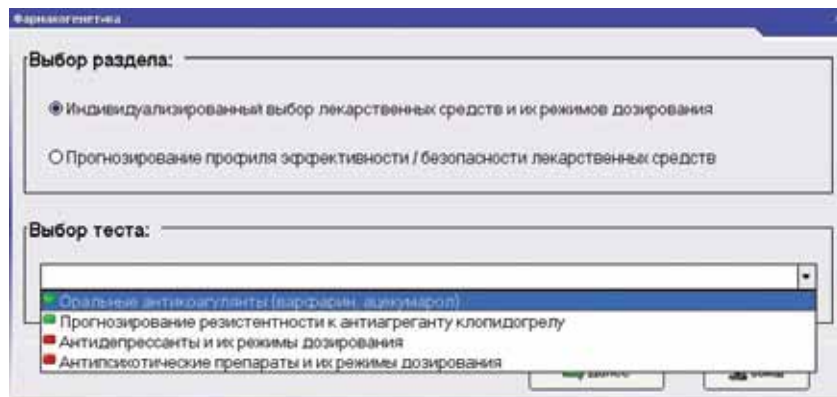


Рис. 1. Выбор теста «Фармакогенетический подход к дозированию препарата варфарин».

раст, рост, вес, «целевое» МНО, курение (да/нет), расовая принадлежность (европеоидная, монголоидная, негроидная); из анамнеза – наличие тромбоза, прием амиодарона (да/нет). И два последних

критерия – это полиморфизмы определяемых генов (CYP2C9 и VKORC1). Программа, после выбора теста на варфарин, самостоятельно предлагает ввести нужные данные для расчета (рис. 2).

Рис. 2. Параметры ввода для алгоритма Gage.

Часть данных вводятся в обычные поля типа Edit, а часть с элементами выбора типа Combobox. Таким образом, программа контролирует пользователя и спасает от ошибочного введения данных.

Анализировались больные, участвовавшие в проведенном ранее проспек-

тивном исследовании, с диагнозами: постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, наличие протезов клапанов сердца, у которых отсутствуют противопоказания к применению варфарина [5]. Данная когорта пациентов наблюдалась

6 мес. в течение которых варфарин назначался по традиционной схеме, начиная с дозы 5 мг/сут. Определение МНО в исследовании производилось в образцах капиллярной крови на приборе CoaguChekXS («Roche», Швейцария). Всем больным перед началом терапии варфарином проводилось фармакогенетическое тестирование и исследовались полиморфизмы генов изофермента цитохрома P-450 CYP2C9 и 1-й субъединицы витамин-К-эпоксидредуктазы VKORC1. Идентификацию генотипов проводили на амплификаторе «Терцик ТП4-ПЦР01» («ДНК-Технология», Россия) методом ПЦР-ПДРФ. Всем больным назначался варфарин («Никомед», Дания), коррекция дозы осуществлялась по показателям МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и его типовой клинико-фармакологической статьей в Государственном реестре лекарственных средств. Анализ результатов выполнен методами параметрической статистики, с помощью статистических функций, встроенных в программу Excel. Компьютерное программирование осуществлялось на языке Object Pascal в среде визуального программирования Delphi2010 Professional (именная коммерческая лицензия) корпорации Embarcadero.

После проведения расчета по алгоритму Gage были получены цифры начальной дозы варфарина. Эти дозы сравнивались с дозами, которые подбирались по традиционной схеме в течение 6-ти мес. Коэффициент корреляции, полученный при анализе всех пациентов, равнялся 0,815, что говорит об очень сильной, прямой зависимости сравниваемых показателей. Если проанализировать корреляционную зависимость отдельно, в группах пациентов с различными гено-

типами по CYP2C9, то прослеживается следующая тенденция: у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 самая сильная корреляционная зависимость – 0,791. У гетерозиготных вариантов CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 – 0,662 и 0,689 соответственно. Возможно, это связано с дополнительными этническими особенностями, которые не учитываются в алгоритме Gage, но должны существовать, т.к. данный алгоритм разрабатывался на североамериканской популяции. При учете терапевтического коридора МНО (2-3 для большинства пациентов и 3-4 для пациентов с протезированными клапанами) у 39-ти (50,6%) пациентов отмечено «полное попадание» расчетных значений начальной дозировки варфарина. То есть при использовании компьютерного подбора начальной дозировки варфарина каждый второй пациент «попадает» в искомый коридор МНО, что значительно уменьшает риск чрезмерной гипокоагуляции и, соответственно, осложнений фармакотерапии.

Список литературы

1. *Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH.* Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. // Ann Intern Med. 1993. Apr 1;118(7):511-20.
2. *Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Атауллаханова Д.М.* Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. // Клиническая медицина. 2005. Том 83. № 1. С. 24-27.
3. *Gorter JW.* Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention

In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. // Neurology. 1999. Oct 12;53(6):1319-27.

4. **Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, Gage BF.** Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2009. Jan 20;150(2):73-83.

5. **Sychev D., Antonov I., Ignatev I., Kasakov R., Gerasimova K., Dmitriev V., Kukes V.** Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for

Russian patients with contestant form atrial fibrillation. // J Basic and Clinical Pharmacology. 2009. V.105. P. 73-74.

6. **Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, Aquilante CL, Grosso L, Marsh S, Langae T, Farnett LE, Voora D, Veenstra DL, Glynn RJ, Barrett A, McLeod HL.** Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. // Clin Pharmacol Ther. 2008. Sep;84(3):326-31.

The first experience of information pharmacogenetic testing to predict the dose of warfarin

V.M. Tsvetov, D.A. Sychev, I.V. Ignatiev, I.M. Antonov, G.G. Ketova

A correlation analysis between the dose of warfarin in the selection of patients received the traditional scheme and calculated by computer program algorithm Gage V.F. We find a strong, direct correlation of these indices with correlation coefficients 0.815. Most of the dependence obtained in patients with homozygous alleles SYP2S9 *1/*1. Thus, pharmacogenetic software module Pharm Suite can be used to calculate the initial dose of warfarin with an INR subsequent control that minimizes the risk of complications of drug therapy.

Key words: pharmacogenetics, CYP2C9, VKORC1, Pharm Suite.

Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией

Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, А.М. Проскурено, Т.Е. Котельникова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Контактная информация: Батищева Галина Александровна bat13@mail.ru

Проведён ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу лекарственной аллергии. В зависимости от причины госпитализации, пациенты составили две группы: 1-я группа (n=18) – больные острой крапивницей, возникшей в результате лекарственной аллергии, 2-я группа (n=22) – пациенты с крапивницей на пищевые и бытовые аллергены. Установлено, что клиника острой крапивницы при лекарственной аллергии имеет более тяжелое течение, приводя к повышению сроков госпитализации в 1,3 раза, увеличению дозы кортикостероидов и более частому использованию плазмафереза, по сравнению с пациентами, страдающими крапивницей, вызванной пищевой аллергией.

Ключевые слова: острая крапивница, лекарственная аллергия, пищевая аллергия.

Лекарственная аллергия – специфическая повышенная вторичная иммунная реакция, которая может возникать на значительное число лекарственных препаратов. Рост в популяции аллергических заболеваний, вызванных аллергенами иного происхождения (продукты питания, бытовые химические соединения, насекомые, домашняя пыль, шерсть животных, пыльца растений и др.) создают аллергическую предрасположенность при назначении лекарственных препаратов (ЛП). Актуальное значение имеет исследование особенностей клинических проявлений реакции немедленного типа (острая крапивница) в различных условиях формирования – при лекарственной и пищевой аллергии.

Цель. Определить характер проявлений иммунологически опосредованной реакции организма при возникновении крапивницы на прием лекарственных препаратов и продукты питания.

Результаты и обсуждение

В группе больных лекарственной аллергией в 78% случаев крапивница возникла впервые, только 4 чел. имели в анамнезе сведения об аллергической реакции на препараты близкой химической структуры (пенициллин, амоксилав), либо данные о поливалентной аллергии на лекарственные средства различного химического строения (инсулины, новокаин, витамины группы В, левомецетин, сафродекс), двое больных обладали повышенной чувствительностью одновременно к ЛП и аллергенам другого происхождения (шерсть животных, домашняя пыль).

Среди препаратов, ставших причиной крапивницы у госпитализированных пациентов, были антимикробные средства (амоксилав, метрогил, кларитромицин), НПВП (нурофен, нимесулид), антирабическая сыворотка, лекарственные средства других фармакологических групп

(лазолван, панангин, анаприлин, фор-транс, септолете, ингалипт). В 1-м случае у больной в возрасте 62 лет аллергическая реакция возникла на препарат амоксилав, через 39 лет после аналогичной тяжелой реакции на пенициллин в 1972 г.

В обеих группах пациентов достаточно часто встречалась сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта – для больных с пищевой аллергией у 50% пациентов, включая хронический гастродуоденит (45%), хронический панкреатит (36%), стеатогепатоз и дискинезию желчевыводящих путей (27%). Для пациентов с лекарственной аллергией – в 45% случаев, при высокой частоте выявления хронического панкреатита (44%) и хронического гастродуоденита (22%).

Клинико-экспертный анализ показал, что для больных с лекарственной аллергией тяжелое течение заболевания отмечено в 44% случаев, крапивница во всех случаях возникала в первые 12 ч. после приема препарата, в 50% случаев сочетаясь с отеком Квинке.

В группе пациентов с пищевой аллергией тяжелое течение крапивницы было не характерно, клинический характер заболевания у 45% больных отличался рецидивирующим течением крапивницы с достаточно частым (64% случаев) сочетанием с отеком Квинке.

Более тяжелое течение острой крапивницы при лекарственной аллергии приводило к увеличению длительности пребывания пациентов в стационаре до $10 \pm 1,2$ дней, достоверно превышая сроки госпитализации больных с аллергией на пищевые продукты – $7,5 \pm 1,1$ дней ($p < 0,05$).

Оценка результатов лабораторных анализов показала, что реактивный тип иммунологического ответа был под-

твержден высокими значениями IgE у 55% больных с лекарственной аллергией (210-1596 МЕ/л) и у 54% пациентов с пищевой аллергией (183-551 МЕ/л). Однако низкий уровень IgE у 45-46% больных обеих групп наблюдения указывает на возможность развития псевдоаллергической реакции при отсутствии первой фазы аллергического ответа.

Для лечения крапивницы у больных обеих групп использовались антигистаминные средства (тавегил, супрастин, кестин, эриус), кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), H₂--гистаминоблокаторы (фамотидин), сорбенты (полисорб, энтеросгель, карбонен), десенсибилизирующие препараты (тиосульфат натрия, глюконат кальция), инфузионная терапия, однако имелись различия в тактике ведения пациентов и режиме дозирования препаратов.

Для больных лекарственной аллергией суточная доза кортикостероидов была более высокой (90-160 мг/сут.), длительность приема до 6-8 дней, в отличие от пациентов пищевой аллергией, у которых средняя доза преднизолона составила 60-90 мг/сут., а продолжительность терапии была менее длительной – 3-4 дня. Кроме того, у больных, имевших аллергию на пищевые продукты, часто были жалобы диспепсического характера, что потребовало включения в терапию ферментных препаратов и ингибиторов протонной помпы.

В комплексном лечении больных крапивницей, с целью элиминации аллергенов из организма, назначался плазмаферез, частота использования которого при лекарственной аллергии составила 44% случаев, тогда как для пациентов, страдавших пищевой аллергией, только в 18% случаев. В выделенных группах наблюдения также отличалось количество процедур плазмафереза: в группе

больных с лекарственной аллергией – 3-5; при пищевой аллергии достаточным было 1-3 процедуры.

Гетерогенность механизмов формирования гиперергической реакции немедленного типа может включать множество факторов. Развитие крапивницы предполагает возможность возникновения реакции I типа (реагиновый), либо псевдоаллергической реакции. Полученные данные клинико-экспертного анализа историй болезни подтверждают различный механизм развития крапивницы у пациентов с лекарственной аллергией.

Применение более высоких суточных доз кортикостероидов у больных с аллергической реакцией на ЛП является необходимым условием терапии, в связи с тяжелым клиническим течением заболевания и необходимо-

стью ограничения патохимической и патофизиологической фазы реакции. В свою очередь, широкое использование в клинической практике плазмафереза у больных лекарственной аллергией обеспечивает ускоренную элиминацию из организма препаратов и их метаболитов, играющих пусковую роль в патогенезе развития гиперергического ответа.

Выводы

Клиника острой крапивницы при лекарственной аллергии имеет более тяжелое течение, приводя к повышению сроков госпитализации в 1,3 раза, увеличению дозы кортикостероидов и более частому использованию плазмафереза, по сравнению с пациентами, страдающими крапивницей, вызванной пищевой аллергией.

Clinical features of acute urticaria of food and drug allergy patients

J.N. Chernov, G.A. Batishcheva, A.M. Proskurenko, T.E. Kotelnikova

A retrospective analysis of 40 case histories of patients, hospitalized about drug allergies. Depending on the cause of hospitalization of patients comprised two groups: Group 1 (n=18) patients with acute urticaria resulting from drug allergy, group 2 (n=22) – patients with urticaria to food and household allergens. Established that acute urticaria clinic in drug allergy is more severe, leading to an increase in length of hospitalization by 1.3 times, increasing doses of corticosteroids and more frequent use of plasmapheresis, in comparison with patients suffering from urticaria caused by food allergies.

Key words: acute urticaria, drug allergy, food allergy.



О комплексной пищевой добавке «LAR-M»

И.Ф. Горлов, М.К. Чугреев, А.А. Мосолов

Поволжский НИИ производства и переработки мясомолочной продукции РАСХН,
Волгоград

Контактная информация: Чугреев Михаил Константинович paradocs2004@mail.ru

В качестве сырья для алкогольной промышленности используется комплексная пищевая добавка «LAR-M». Мед и лактулоза придают напитку, кроме лечебно-профилактических качеств, еще специфический тонкий аромат.

Ключевые слова: мед, пыльца, витамины, минеральные элементы, белки.

Все продукты пчеловодства представляют собой биологически активные комплексы веществ с разнообразными свойствами, оказывающими положительное физиологическое воздействие на организм человека [2]. Нами разработан новый продукт, который может применяться как биологически активная или пищевая добавка, – «LAR-M» (ТУ 9229 – 010 – 57770545 – 02), представляющий собой комплекс, вырабатываемый из натурального цветочного пчелиного меда светлых сортов, концентрата лактулозы, коллоидного серебра и воды. Этот продукт представляет собой сироп с содержанием сухих веществ не менее 55%, имеет цвет от янтарного до бесцветного, вкус – сладкий с кислинкой, специфический запах сиропа лактулозы с легким медовым ароматом. Пищевая добавка «LAR-M» стимулирует развитие бифидо- и лактобактерий в толстом отделе кишечника, обеспечивает предохранение печени от вредного воздействия токсичных веществ и алкоголя, стиму-

лирует работу желудочно-кишечного тракта. Пищевая добавка «LAR-M» может помочь организму справиться с дисбактериозом, она эффективна в терапии хронических запоров.

Во ВНИИ пищевой биотехнологии РАСХН, в соответствии с нашим патентом на изобретение RU № 2304613, разрабатываются рецептуры напитков с использованием пищевой добавки «LAR-M». Добавка «LAR-M» позволяет снизить до минимума изменение вкуса и аромата напитков при их транспортировке и хранении, повышает ее прозрачность в процессе микрофильтрации.

Разработан метод получения биологически активной добавки (патент на изобретение RU 2223112), применяющейся в качестве профилактического средства при заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ. В данном методе настаивание грецких орехов молочно-восковой спелости в меде ведут отдельно, и дополнительно вводят

водно-спиртовой экстракт цветочной пыльцы и 10%-водный раствор глицина.

Водно-спиртовой экстракт грецких орехов молочно-восковой спелости готовят в соотношении: орехи и 60%-водно-спиртовой раствор 1:3 и настаивают 20 суток. Водно-спиртовой экстракт цветочной пыльцы получают экстракцией 40%-водно-спиртовым раствором измельченной цветочной пыльцы в соотношении – пыльца: водно-спиртовой раствор 1:10, выдерживают 5 суток, затем фильтруют. Предлагаемая технология позволяет извлечь из орехового сырья максимальное количество биологически активных веществ и получить препарат с содержанием целого комплекса ценных компонентов из меда, пыльцы и зеленых грецких орехов, в том числе: каротинов, витаминов С, Е, РР, В1, В2, В6, В12, каротиноидов, флавоноидов, органических кислот, стероидов, растительных фенолов, природных нафтохинонов, макро- и микроэлементов (кальция, магния, фосфора, железа, йода, меди, марганца, фтора, никеля, кобальта), органических кислот, углеводов, пектинов, дубильных веществ. Важным экстрагируемым веществом из орехового сырья является йод, поэтому препарат эффективен при заболеваниях, связанных с йододефицитом в организме. Мед – прекрасная среда для сохранения витаминов в препарате, к тому же он является быстродействующим лечебным средством, так как легко и полностью усваивается организмом. Цветочная пыльца представляет собой комплекс биологически активных веществ, созданный природой [1, 2]. Разработан способ получения экстракта на основе меда, грецких орехов и цветочной пыльцы, направленный на повышение биологической ценности препарата и на расширение показаний к его применению

(Патент на изобретение RU 2228189), который дополнительно содержит березовый гриб-чагу. Разработан способ, позволяющий использовать продукты пчеловодства и ценное растительное сырье (грецкие орехи молочно-восковой спелости) круглогодично (Патент на изобретение RU 2201760). Разработан способ приготовления молочных напитков с использованием цветочной пыльцы (Патент на изобретение RU 2218799). Разработан способ получения биологически активной добавки к пище (Патент на изобретение RU 2220616), включающий внесение в цветочную пыльцу физиологически ценного, технологичного наполнителя и разрушение наружной оболочки ее пыльцевых зерен для лучшей усвояемости организмом. Разработана новая технология производства детского паштета на основе медового экстракта грецких орехов молочно-восковой спелости с целью повышения биологической ценности продукта, увеличения срока его хранения и расширения ассортимента (Патент на изобретение RU 2220616).

Таким образом, новые подходы к вопросам использования в пищевой промышленности биологически активных продуктов пчеловодства, позволяют получать новые эффективные профилактические препараты и функциональные продукты питания, а также значительно расширить ассортимент имеющихся.

Список литературы

1. Буйя Л., Барак И., Кэлэяну Г. и др. Апитерапия сегодня. Бухарест. Апиомондия. 1982. С. 28-32.
2. Харнаж В. Продукты пчеловодства – пища, здоровье, красота. Бухарест. Апиомондия. 1982. С. 41-47.

About complex food supplement «LAR-M»

I.F. Gorlov, M.K. Chugreev, A.A. Mosolov

Complex food supplement «LAR-M» are being used as a raw material for the production of alcoholic beverages. Besides the therapeutic and preventive properties, honey and lactulose gives the beverage a specific fine bouquet.

Key words: honey, pollen, vitamins, mineral elements, protein.

Современные подходы к доклинической оценке безопасности лекарственных средств растительного происхождения

Л.В. Крепкова

ВНИИ лекарственных и ароматических растений РАСХН, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Лекарственные средства природного происхождения широко используются в современной медицине, в терапии различных заболеваний. Отличительной особенностью является их сложный химический состав и возможность загрязнения лекарственного сырья природного происхождения нитратами, микотоксинами, радионуклидами, пестицидами, тяжелыми металлами, оказывающими негативное влияние на организм человека. Необходимым условием получения высококачественной продукции является использование качественного стандартизованного природного сырья и её обязательная доклиническая оценка безопасности. В статье предложена программа экспериментальных токсикологических исследований для всех новых лекарственных средств из растений, объем которых включает изучение общетоксического действия и специфических видов токсичности.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, безопасность, токсикологическое изучение.

История традиционного лечения лекарственными растениями и продуктами природного происхождения исчисляется тысячелетиями. В настоящее время, несмотря на большие успехи, достигнутые в медицине, растения продолжают играть важную роль в поддержании здоровья населения.

За последние 20 лет наблюдается быстрый рост популярности фитотерапии в развитых странах, в первую очередь в Германии, Франции, Италии, Великобритании, США и России. Большинство

фармацевтических компаний проявляют интерес к растительному сырью, как источнику новых биологически активных компонентов лекарственных средств, а также для получения стандартизованных фитотерапевтических средств с доказанной эффективностью, безопасностью и качеством. Популярность использования лекарственных растений и приготовленных из них лекарственных средств связана с мнением об их высокой эффективности и безопасности. Однако имеется относительно мало лекар-

ственных растений, для которых научно доказана их безопасность, потенциальная польза и эффективность.

Цель. Гармонизировать российские методические подходы по экспериментальному изучению лекарственных средств, созданных на основе растительного сырья, с европейскими требованиями.

Материалы и методы

Анализ программ регулирования в отношении лекарственных средств растительного происхождения в развитых странах.

Результаты и их обсуждение

Источником получения фитопрепаратов служит лекарственное растительное сырье, важной и отличительной особенностью которого является непостоянство состава. Растения содержат много активных ингредиентов, которые могут спровоцировать нежелательные реакции при их неправильном применении.

Лекарственные растения являлись часто первоначальным источником большинства лекарственных средств. В одних странах их классифицируют как БАДы (биологически активные добавки) и их применение объясняется длительным традиционным использованием, в других они являются лекарственными средствами наравне с другими, для которых доказана эффективность и безопасность применения.

Правовой процесс по распространению, применению, безопасности и эффективности продуктов растительного происхождения различен в каждой стране. Во многих странах Европейского союза уже имеется хорошо сложившаяся политика и программа регулирования в отношении лекарственных средств

растительного происхождения; разработаны собственные национальные монографии в рамках национальных фармакопей, либо справочников.

В 2004 г. Европейским Парламентом и Советом Европы принята Европейская Директива 2004/24/ЕС [3], которая обеспечивает основу для использования растительных лекарственных средств в Европе. Указанная Директива облегчает регистрацию и продажу лекарственного растительного сырья и продуктов из него в каждой европейской стране, при наличии доказательств длительного опыта их безопасного применения. Согласно принятым критериям безопасности и эффективности, всё лекарственное растительное сырье и продукция на его основе разделена на 2 вида: лекарственное растительное сырье и препараты на его основе с научно-установленной эффективностью и безопасностью, а также традиционные лекарственные растения и продукты из них, не имеющие научного подтверждения эффективности, но малотоксичные. Для регистрации последних, которые будут использоваться без медицинского наблюдения, не требуется подтверждения их эффективности, если они имеют 30-летнее традиционное использование, из которых не менее 15 лет в пределах ЕС. Безопасность же этих растительных продуктов должна базироваться на данных литературы (обзоры статей, монографий, публикации результатов научно-исследовательских работ, отчеты врачей, сообщения пациентов), объем которых может быть разным, но они должны соответствовать качественным стандартам, как и лицензионные растительные лекарственные средства. Это позволит гармонизировать рынок растительных препаратов в странах европейского сообщества, поддерживать свободное их передвижение внут-

ри сообщества и повысит надежность их использования [1, 2].

В России доклинические исследования обязательны для всех новых лекарственных средств растительного происхождения, независимо от источника и способа получения, а также для препаратов с измененным количественным и качественным составом, в том числе за счет вспомогательных веществ, и для новых лекарственных форм. Объем таких исследований включает изучение общетоксического действия (острая и хронической токсичность), а также специфических видов токсичности: аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность и репродуктивная токсичность.

Программа экспериментального токсикологического исследования лекарственного растительного сырья, производимого для приготовления настоев и отваров в домашних условиях, составляется с учетом сведений о безопасности его применения, имеющих в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы по доклиническому и клиническому изучению), химическом составе, регистрации в зарубежных странах, наличии в Европейской и других фармакопеях.

Вывод

Сформулирован отечественный методологический подход к изучению лекарственных средств растительного происхождения в соответствии с европейскими критериями.

Список литературы

1. *Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Арзамасцев Е.В., Сокольская Т.А.* Некоторые особенности токсикологического изучения лекарственных препаратов из растений // Ж. Вопр. биол., мед. и фарм. Химии. 2009. № 5. С.75-78.
2. *Самылина И.А., В.М. Булаев* // Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. Фармация. 2009. № 3. С. 6-8.
3. 12. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Union. 30.4.2004. L 136/85-L 136/90.

Modern accesses to preclinical evaluation of natural safety medicinals

L.V. Krepkova

Natural remedies are widely used in modern medicine in therapy of various pathologies. Natural substances as a rule are multicomponent in composition demanding specific accesses in biological study and chemical evaluation. The negative peculiarity of medicinal crude drugs are possibility of finding impurities from the polluted environment (nitrates, micotoxins, pesticides, heavy metals, etc.) producing negative effects on human organisms. Thus using high quality crude drug and its preclinical evaluation is of compulsory demand. There are described modern demands to preclinical evaluations of specific toxicity tests for all new natural remedies and proposed the program of experimental toxicological studies in this work.

Key words: natural remedies, safety, toxicological studies.