

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

Том 6 | № 2 | 2020

Juvenis scientia

Медицина

2020 | Том 6 | № 2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Щеглов Д.А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абдули ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ.

Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др.

Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Статьям присваивается DOI.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2018: **0,290**Десятилетний индекс Хирша: **10**

Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.04.2020. Печать цифровая, Формат 70х100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2020 | Vol. 6 | No. 2

EDITOR-IN-CHIEF**Ivan Pchelin**, PhD in Medicine

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR**Dmitry Sheglov****EDITORIAL BOARD**

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC).

The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Socionet, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Registry of Open Access Repositories (ROAR) Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscentia.org | www.jscentia.org

Approved for print: 30.04.2020. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Редакционное сообщение*Пчелин И.Ю., Газизов Р.И.***ОБ ИЗМЕНЕНИИ РЕДАКЦИОННОЙ ПОЛИТИКИ ЖУРНАЛА 5****Обзорные статьи***Агаева Л.В., Башкатова А.А., Сарчук Е.В.***СОСТОЯНИЕ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИН ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ 6***Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю.***РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. 16****Оригинальные исследования***Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Байрашева В.К., Коротаева Л.Е., Ярец Ю.И., Шестовец О.Н., Боровец Я.А., Науменко Е.П.***ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. 35***Хаит Н., Сизова В.А., Сарчук Е.В.***ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МУЖЧИН ПРИ ОДНОКРАТНОМ ТАБАКОКУРЕНИИ 44***Хайрзаманова К.А., Аверьянов С.В., Гуляева О.А.***ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА 52****ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 61**

Editorial

Pchelin I.Yu., Gazizov R.I.

EDITORIAL POLICY UPDATE 5

Review articles

Agueva L.V., Bashkatova A.A., Sarchuk E.V.

NUTRITIONAL STATUS OF WOMEN BEFORE AND DURING PREGNANCY 6

Lukianets K.Yu., Pchelin I.Yu.

ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE: RISK FACTORS, MECHANISMS, DIAGNOSTIC TESTS . 16

Original articles

Vasilkova V.M., Mokhort T.V., Bayrasheva V.K., Korotaeva L.E., Yarets Yu.I., Shestovets O.N., Borovets Ya.A., Naumenko E.P.

EVALUATION OF THE LEVELS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-23) AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE 35

Hait N., Sizova V.A., Sarchuk E.V.

INFLUENCE OF TOBACCO INTOXICATION ON VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAC ACTIVITY IN MEN ONCE TOBACCO SMOKING 44

Khairzamanova K.A., Averyanov S.V., Gulyaeva O.A.

A STUDY OF THE EFFICACY OF A DENTAL FILM IN EXPERIMENTAL CONDITIONS 52

GUIDE FOR AUTHORS 61

Об изменении редакционной политики журнала

Уважаемые авторы и читатели!

Представляем вашему вниманию первый выпуск обновленного журнала.

Наш журнал создавался как мультидисциплинарная площадка, на которой молодые ученые могли бы обмениваться своими мыслями, работами и результатами перспективных исследований, а более опытные — делиться накопленным опытом. С момента своего создания в 2015 году мы поставили себе цель вывести журнал на качественно новый уровень, найти ту область, в которой наш журнал будет наиболее полезным. Основываясь на научных интересах наиболее активных членов нашей редакционной коллегии и анализе востребованности опубликованных ранее статей, мы решили сконцентрироваться на работах медицинской тематики.

С февраля 2020 года журнал принимает к рассмотрению и публикации статьи только по медицинским наукам и смежным разделам биологических наук. Связано это, в первую очередь, со стремлением повысить качество рецензирования публикуемых материалов. Мы обновили требования к рукописям и утвердили новый редакционный процесс, в значительной степени оптимизировав его. Мы поставили задачу создать платформу для обсуждения молодыми учёными наиболее актуальных вопросов терапевтической патологии с позиций фундаментальных дисциплин (биохимии, генетики, патофизиологии) и клинической медицины. Особое внимание в журнале будет уделяться современным научным исследованиям, посвященным изучению механизмов развития и возможностей лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения и других социально значимых заболеваний.

В планах на будущее — увеличение доли статей на английском языке и включение журнала в международные наукометрические базы данных. Индексация в DOAJ продолжится, и политика журнала в отношении открытости данных останется неизменной.

Каждый научный журнал проходит несколько этапов своего развития, стремясь достигнуть уровня, необходимого для включения в международные наукометрические базы. Как говорится, «плох тот солдат, который не мечтает стать генералом», но мы знаем, что недостаточно лишь мечтать, нужно регулярно прилагать усилия для повышения качества контента, который мы предлагаем нашим читателям и коллегам. Мы не стоим на месте, наши авторы развиваются вместе с нами, поэтому мы ставим такие амбициозные цели и верим, что сможем их достичь.

Мы всегда рады новым друзьям и единомышленникам, поэтому приглашаем заинтересованных коллег к сотрудничеству в качестве авторов статей, а также рецензентов рукописей, поступающих в наш журнал.

Главный редактор «Juvenis scientia» к.м.н. Пчелин И. Ю.

Издатель «Juvenis scientia» Газизов Р. И.

СОСТОЯНИЕ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИН ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. В. Агаева , **А. А. Башкатова** , **Е. В. Сарчук** 

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (КФУ им. В.И. Вернадского)
Россия, 295051 г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

✉ Агаева Лилия Вадимовна – liya.agueva.2016@mail.ru

✉ Башкатова Анастасия Андреевна – nastya.bashkatova@yandex.ru

✉ Сарчук Елена Владимировна – sarchuk@rambler.ru

В обзоре рассмотрены вопросы о влиянии нутриентов на состояние здоровья женщины до наступления и во время беременности, а также на здоровье ребенка. Значительное внимание уделяется краткосрочным и долгосрочным последствиям недостаточного или избыточного питания беременных женщин. В статье также рассмотрены вопрос необходимости использования витаминно-минеральных комплексов во время беременности для восполнения дефицита соответствующих веществ. Без внимания не оставлен вопрос о взаимосвязи между рационом питания и ранними исходами беременности. В результате тщательного анализа сделаны выводы, что врач должен информировать будущих матерей о важности сбалансированного питания и дополнительного приема микроэлементов и витаминов. Данная тема изучена достаточно хорошо, однако требует дальнейших исследований и составления оптимальных клинических рекомендаций в отношении пищевого поведения беременных женщин.

Ключевые слова: питание беременных женщин, исходы беременности, здоровье плода, сбалансированная диета, витаминно-минеральные комплексы.

NUTRITIONAL STATUS OF WOMEN BEFORE AND DURING PREGNANCY

L. V. Agaeva , **A. A. Bashkatova** , **E. V. Sarchuk** 

Medical Academy named after S.I. Georgievsky (CFU named after V.I. Vernadsky)
5/7 Lenin Blvd, 295051 Simferopol, Russia

✉ Agaeva Liliya – liya.agueva.2016@mail.ru

✉ Bashkatova Anastasia – nastya.bashkatova@yandex.ru

✉ Sarchuk Elena – sarchuk@rambler.ru

The review discusses the impact of nutrients on women's health before and during pregnancy and on the health of their babies. Considerable attention is paid to the short-term and long-term effects of malnutrition or overeating of pregnant women. The article also discusses the need for the use of vitamin-mineral complexes during pregnancy to replenish nutrient stores. The issue of the relationships between the diet and early pregnancy outcomes is considered. Based on the conducted thorough analysis, it is concluded that doctors should inform future mothers about the importance of a balanced diet and additional intake of microelements and vitamins. Although this

topic has been extensively studied, it requires further research for working out optimal clinical recommendations regarding the nutritional behavior of pregnant women.

Keywords: nutrition of pregnant women, pregnancy outcomes, fetal health, balanced diet, vitamin-mineral complexes.

Введение. Здоровье будущей матери и ее питание привлекли к себе повышенное внимание в 80-х годах XX века, когда исследователи из Великобритании (*Barker D.J., Osmond C., 1986*) выдвинули гипотезу о здоровье и заболевании. Они высказали мнение, что недостаточное поступление питательных веществ может вызывать стрессовые реакции у плода, которые постоянно влияют на его рост и развитие, в том числе и в постнатальном периоде. Кроме того, возрастает риск мертворождения, а живорожденные дети более склонны к различным заболеваниям [1].

Адекватный рост и развитие ребенка закладывают основу его здоровья в будущем. Вес при рождении, срок беременности и рост младенца являются ключевыми параметрами, влияющими на его развитие в раннем возрасте. Низкая масса тела при рождении является важным фактором риска замедления роста и слабого когнитивного развития. Первые два года жизни малыша играют значительную роль в становлении нервной системы, поэтому исключительно важно в этот период обеспечить ребенка достаточным питанием и предоставить правильный уход. Однако не все женщины имеют правильные представления о том, каким должно быть питание во время беременности. Именно поэтому акушер-гинеколог, ведущий беременность, должен помочь женщине составить сбалансированную диету для обеспечения здоровья матери и ребенка [2, 3, 4, 5].

Основная часть. Беременность – это период, когда организм женщины нуждается в большом количестве питательных веществ. Состояние питания до беременности помогает будущей матери адаптироваться к наличию эмбриональных антигенов. Связь между им-

мунной системой и питанием осуществляется посредством адипокинов, сигнальных молекул, которые синтезируются жировой тканью и обеспечивают взаимосвязь между ней и другими органами [6].

Наиболее заметными среди адипокинов являются гормоны лептин и адипонектин, регулирующие антагонистическое воспаление, системный энергетический гомеостаз и чувствительность к инсулину. Различные классы иммунных клеток, в том числе NK, T и B-лимфоциты, чувствительны к лептину. При недостаточности питания (индекс массы тела – ИМТ – ниже 18,5) снижается его уровень. Дефицит лептина подавляет репродуктивные функции (задержка овуляции), приводит к снижению экспрессии GLUT-1 в T-клетках и впоследствии уменьшает метаболизм глюкозы, что способствует выработке клеток Treg при ослаблении ответов TH₁ и TH₁₇. Такой сдвиг T-клеток может значительно помешать имплантации бластоцисты [6].

Следовательно, иммунометаболическая дисфункция, вызванная низким уровнем лептина и высоким адипонектином, может объяснить бесплодие и потерю плода у женщин с низким ИМТ [6].

В свою очередь, женщины с избыточным питанием (ИМТ выше 25) или женщины с ожирением (ИМТ выше 30) могут столкнуться с другой проблемой. У них отмечается высокий уровень лептина наряду со снижением уровня адипонектина, что способствует иммунологическому сдвигу в сторону провоспаления и иммунной активации [6].

Таким образом, высокий уровень лептина может привести к нарушению материнской иммунной адаптации к беременности, что проявляется самопроизвольными абортами

и рецидивирующими выкидышами. К тому же, женщины с избыточным весом / ожирением могут подвергаться повышенному риску развития гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов. Гестационный сахарный диабет может быть причиной задержки или, наоборот, чрезмерного роста плода, нарушения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2 типа в будущем, метаболических расстройств у младенца и предрасполагать к ожирению на протяжении всей жизни [6, 7].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) женщины с нормальным ИМТ до беременности должны набрать 12,7-18 кг, женщины с избыточным весом / ожирением – 6,8-11,3 кг и 5,0-9,1 кг, соответственно [6].

Еще одним источником адипокинов является плацента, которая через плацентарный лептин может стимулировать секрецию IL-6, вызывая сокращение миометрия и начало родов [6].

Дополнительный прием макро- и микроэлементов также может модулировать материнскую иммунную систему. Это подтверждает исследование фармацевтической компании BeiLi Chemicals (Китай) в National Health and Nutrition Examination Survey (Национальное исследование в области здравоохранения и питания) 2001-2014 гг. В нем было выявлено, что у 48% беременных женщин был дефицит магния, у 46% – витамина D, у 43% – витамина E, у 36% – железа, у 16% – витамина A и фолиевой кислоты, у 13% – кальция, у 12% – витамина C, у 11% – витамина B₆ и цинка [8].

Koenig и соавторы выяснили, что у женщин, которые испытывали недостаток питательных веществ во время беременности, выявлялась ранняя перестройка шейки матки в середине беременности, а впоследствии – преждевременные роды. В частности, среднее потребление кальция, цинка и витамина E было самым низким у тех женщин, которые имели вышеописанную патологию [9].

Ряд исследователей высказывает мнение о том, что йод является важным микроэлементом, необходимым для биосинтеза гормонов щитовидной железы, тироксина (T₄) и трийодтиронина (T₃), которые отвечают за регулирование роста, развития и обмена веществ. На протяжении всей беременности происходят серьезные изменения в функции щитовидной железы, что проявляется повышенной потребностью в данном микроэлементе. Помимо этого, йод из организма матери проходит через плаценту для синтеза гормонов щитовидной железы у плода. Гормоны щитовидной железы матери и растущего организма играют важную роль в регулировании развития мозга и нервной системы плода, включая процессы пролиферации и дифференцировки нервных клеток, образования синапсов, миелинизации. Тяжелый дефицит йода во время беременности оказывает разрушительное влияние на интеллектуальную функцию у потомства. Доказательством служат исследования, проведенные в Китае несколько десятилетий назад. Было установлено, что люди, родившиеся и продолжающие жить в регионах с дефицитом йода, значительно отстают в интеллектуальном и нейромоторном развитии. В дополнение к этому многие испытуемые имели признаки глухоты, связанной с нарушением нервной проводимости, и двигательных расстройств [10, 11].

Следует также подчеркнуть, что дефицит йода в гестационном периоде от умеренного до тяжелого повышает риск самопроизвольного аборта и рождения младенцев с низкой массой тела [11].

Общеизвестно, что формирование нервной системы плода начинается на 2 неделе эмбрионального развития, поэтому йодный статус женщины до беременности играет ключевую роль [10].

Существуют разные мнения по поводу необходимой суточной дозы йода для беременных и кормящих женщин. Однако она всегда находится в диапазоне от 150 мкг до

290 мкг в сутки. Так, Международный совет по борьбе с йододефицитными заболеваниями (ICCIDD), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рекомендовали суточное потребление йода в дозе 250 мкг для беременных и кормящих женщин (ВОЗ / ЮНИСЕФ / ICCIDD, 2007). Институт медицины США установил необходимую дозу микроэлемента в 220 мкг/сутки для беременных женщин и 290 мкг/сутки для женщин в период лактации (IOM, 2001). Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов установило адекватный уровень потребления йода беременными и женщинами, кормящими грудью, на уровне 200 мкг/сутки (EFSA, 2014) [10].

Следует подчеркнуть и тот факт, что удовлетворить потребности беременной женщины в данном микроэлементе может быть сложно. Содержание природного йода в большинстве продуктов питания и напитков низкое, за исключением морепродуктов. Для многих людей основным источником пищевого йода является йодированная соль. В некоторых странах йод добавляют в корм для животных, чтобы повысить его содержание в молочных продуктах. Тем не менее, очевидно, что будущая мать нуждается в дополнительном приеме минерального комплекса, содержащего этот важный микроэлемент [10].

Peña-Rosas J.P. et al. сходятся во мнении, что одним из наиболее частых заболеваний во время беременности является анемия. Она представляет собой состояние, при котором количество эритроцитов или их способность переносить кислород недостаточны для удовлетворения физиологических потребностей. Предполагается, что 50% случаев анемий обусловлено дефицитом железа. Другие состояния, такие как дефицит фолиевой кислоты, витамина B₁₂, витамина А, хронические воспалительные процессы, паразитарные инфекции и наследственные заболевания, также могут быть причиной анемий. Во всем мире распространенность этого заболевания сни-

зилась на 12% в период с 1995 по 2011 год, что свидетельствует о совершенствовании тактики введения больных. Среди всего населения женщины репродуктивного возраста подвергаются более высокому риску железодефицитной анемии из-за физиологических процессов, таких как частая кровопотеря (менструации), а также из-за их повышенной потребности в железе вследствие беременности и кормления грудью. Таким образом, анемия во время беременности является серьезной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ, 38,2% будущих матерей страдают данным заболеванием во всем мире. Особенно часто анемия развивается среди беременных женщин из стран с низким и средним уровнем дохода, которые не получают достаточное количество железа с пищей. В связи с хронической гипоксией это приводит к нарушениям когнитивного и моторного развития, работоспособности и производительности, а также к снижению общей резистентности организма матери и плода. Низкие уровни гемоглобина (Hb) во время беременности, свидетельствующие об умеренной или тяжелой анемии, связаны с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела, материнской и детской смертности и инфекционных заболеваний. Дети, чьи матери имели анемию, с большей вероятностью страдают этим заболеванием в раннем возрасте [12].

Диагноз анемии во время беременности выставляется, если концентрация гемоглобина у женщины ниже 110 г/л. Однако допускается, что во втором триместре беременности концентрация Hb может уменьшаться примерно на 5 г/л. В том случае, если выявлены низкие концентрации ферритина в сыворотке крови, говорят о железодефицитной анемии [12].

Эксперты ВОЗ считают, что, начиная со второго триместра, все беременные женщины должны дополнительно получать не менее 60 мг железа в сутки, а при наличии анемии его потребление должно увеличиться вдвое [13].

Ежедневный прием пероральных форм железа является действенным способом предотвратить его дефицит. Тем не менее, непрерывное применение минеральных комплексов часто вызывает побочные эффекты. Результаты обновленного Кокрейновского обзора (*Peña-Rosas J.P. et al., 2015*) говорят о том, что интервальные схемы лечения железом и фолиевой кислотой приводят к таким же исходам для матери и новорожденного, что и ежедневный прием, но связаны с меньшим количеством побочных эффектов [12].

Из поступившего с пищей железа человеческий организм способен усвоить не более 50%. При этом из овощей и фруктов оно всасывается намного хуже, чем из продуктов животного происхождения. В растениях железо находится в трехвалентной форме – Fe^{3+} , но всасываться в кишечнике оно может только в двухвалентной – Fe^{2+} . Для трансформации одной формы в другую необходима аскорбиновая кислота. Следовательно, железо в продуктах растительного происхождения биологически доступно только в случае, если в том же продукте содержится витамин С. Аскорбиновая кислота разрушается при термообработке, а значит, овощи и фрукты нужно употреблять свежими. В мясе и рыбе железо изначально двухвалентное, поэтому легко всасывается. В связи с этим врачи утверждают, что не менее 75% поступающего в организм железа должно быть животного происхождения. Таким образом, лечение железодефицитной анемии во время беременности должно носить комплексный характер [13, 14, 15].

Европейские исследователи (*Hosnedlova B. et al.*) не подвергают сомнению тот факт, что селен является важным микроэлементом для беременной женщины. Селен проявляет антиоксидантную активность и обладает противовоспалительным, антимутагенным, антиканцерогенным, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым и противопаразитарным действием. Кроме того, он является неотъемлемым компонентом селенопротеинов, участвующих в целом ряде

физиологически важных процессов. Первым доказанным селеноферментом была глутатионпероксидаза, которая является неотъемлемым компонентом антиоксидантной системы. Селен необходим для синтеза гормонов щитовидной железы, которые являются важнейшими регуляторами развития, роста и дифференцировки. Этот микроэлемент является компонентом ферментов деионидаз, которые подразделяются на три типа (D_1 , D_2 и D_3) и имеют различное тканевое распределение, осуществляя регуляцию экспрессии генов и функции. D_1 в первую очередь экспрессируется в печени, почках и щитовидной железе и способен деиодировать тироксин (T_4). D_2 экспрессируется в большом количестве в скелетных мышцах, костях, гипофизе, сетчатке, улитке внутреннего уха, ЦНС, щитовидной железе и бурой жировой ткани. Он превращает тироксин в более активный трийодтиронин (T_3). Напротив, D_3 инактивирует T_3 и, в меньшей степени, предотвращает активацию T_4 . Уровень тироксина в крови увеличивается с увеличением потребления селена. Тиреоидные гормоны, с другой стороны, напрямую влияют на метаболизм селена и его сыровороточный статус, а также регулируют экспрессию некоторых селенопротеинов [16].

Селен также важен для регуляции функций иммунной системы, играет ключевую роль в неспецифическом иммунном ответе, а его низкий уровень связан с ослаблением иммунитета. При воспалительных заболеваниях концентрация селена снижается и нарушается биосинтез селенопротеинов. К тому же, селен обеспечивает хемотаксическую и фагоцитарную активность иммунокомпетентных клеток. Дефицит данного микроэлемента приводит к снижению активности фермента глутатионпероксидазы и подавлению функции нейтрофилов, а также к тому, что клетки становятся более восприимчивыми к окислительным повреждениям [16].

Организм беременной женщины нуждается в дополнительном потреблении селена для того, чтобы максимально повысить актив-

ность антиоксидантной глутатионпероксидазы [16].

Немаловажна роль селена в регуляции репродуктивной функции организма. Во время беременности концентрация селена в женском организме падает: в I триместре – 65 мкг/л, III триместре – 50 мкг/л. Установлено, что плод, как правило, имеет более низкую концентрацию селена по сравнению с матерью (концентрация селена в крови матери – 58,4 мкг/л, в пуповинной крови – 42,1 мкг/л). На фоне снижения концентрации данного микроэлемента в плазме периферической крови будущих матерей происходит окислительная модификация белков в мембранах эритроцитов и изменение активности ферментов антиоксидантной системы. Параллельно с уменьшением уровня селена наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах. Следовательно, дефицит селена у беременных женщин может приводить к воспалительным процессам половых органов и молочных желез, самопроизвольным абортam, синдрому внутриутробной задержки развития плода, преэклампсии [17, 18, 19].

Согласно данным CSS (Совет здравоохранения Бельгии) рекомендуемая суточная доза селена для беременных женщин составляет до 65 мкг и до 75 мкг для кормящих матерей [20].

В организм человека селен поступает с разнообразными продуктами питания. Однако животные источники, богатые белком, содержат более высокие уровни этого микроэлемента по сравнению с растительной пищей. Основными источниками селена в рационе являются мясо и молочные продукты, рыба, морепродукты, молоко, орехи, крупы. Много микроэлемента содержится в морской соли, яйцах, потрохах, дрожжах, хлебе, грибах, чесноке, спарже, кольраби. Фрукты и овощи характеризуются относительно низким содержанием селена. Биодоступность микроэлемента зависит от многих факторов, основной из которых связан с химической формой

этого элемента. Селен легче всего усваивается в виде органических соединений и в присутствии витаминов А, D и Е [21].

Фолиевая кислота представляет собой синтетическую и наиболее стабильную форму фолата (витамин группы В), биодоступность которой в витаминно-минеральных комплексах примерно на 70% выше, чем в естественных продуктах питания. Основная функция фолата заключается в синтезе нуклеиновых кислот. Фолат также играет важную роль в синтезе и метаболизме белка и других процессах, связанных с размножением клеток и ростом тканей. Основным последствием дефицита фолата у плода является развитие дефектов нервной трубки (ДНТ), а у взрослых – мегалобластная анемия [22].

В реакции метилирования гомоцистеина с образованием метионина 5-МТГФ (5-метилтетрагидрофолат) фолат используется в качестве метильного донора. При дефиците фолиевой кислоты гомоцистеин накапливается в сыворотке, что приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, ДНТ [22].

Оптимальный уровень фолиевой кислоты, связанный с наименьшим риском развития ДНТ у плода, составляет 906 нмоль/л или выше. На сегодняшний день, женщинам рекомендуется принимать 400 мкг (0,4 мг) фолиевой кислоты с момента планирования и до 12 недель беременности. Для женщин, у которых в прошлом были случаи родов с ДНТ, сахарный диабет или они получали противосудорожное лечение, рекомендуемая суточная доза составляет 5000 мкг (5 мг) фолиевой кислоты [22].

Более 40% беременных женщин, потребляющих витаминно-минеральные комплексы, превысили допустимый верхний предел потребления в исследовании 2001-2014 гг. (Lamers Y. et al., 2018). Однако последствия большого потребления фолиевой кислоты во время беременности на развитие плода остаются в основном неизвестными [22].

Пищевыми источниками фолиевой кислоты являются бобовые, листовые зеленые овощи и цитрусовые [22].

Таким образом, прием фолиевой кислоты во время беременности предотвращает развитие дефектов нервной трубки у плода, однако достоверно неизвестно, влияет ли данный витамин на другие неонатальные исходы [23].

Витамин D является необходимым компонентом питания любого человека. В период беременности потребность в кальцифероле возрастает, так как он необходим плоду для роста и развития костной системы, сокращения мышц, нервной проводимости и модулирования иммунного ответа. Обновленный Кокрейновский обзор 2016 года показал, что дополнительное применение витамина D во время беременности, вероятно, снижает риск преэклампсии, гестационного диабета, послеродового маточного кровотечения, рождения ребенка с низкой массой тела. Однако данный факт не влияет или влияет незначительно на риск преждевременных родов. Добавление в рацион будущей матери витамина D совместно с кальцием, возможно, снижает риск преэклампсии, но может увеличивать риск преждевременных родов [23, 24].

Значительна роль витамина D в отношении Т-клеток. Это подтверждается тем фактом, что кальциферол влияет на фенотип Т-клеток, а они, в свою очередь, экспрессируют рецепторы к данному витамину [8].

Thiele, Ralph, El-Masri, Anderson (Thiele et al., 2017) изучали влияние комбинированного пренатального и постнатального приема кальциферола на содержание витамина D в организме беременных и кормящих женщин, грудных детей. Дефицит витамина D регистрировался практически у всех младенцев на грудном вскармливании, которые не получали пероральные препараты кальциферола. Американские исследователи (Oregon Health & Science University) также обнаружили, что дети, чьи матери принимали высокие дозы витамина D (3800 ME) во время беременно-

сти, имели более высокий уровень кальциферола при рождении и клинически значимое его увеличение в возрасте от 4 до 6 недель. Таким образом, ученые пришли к выводу, что пренатальный прием кальциферола является эффективным способом профилактики его дефицита у беременной женщины и плода [9].

По рекомендациям ВОЗ витамин D нужно принимать беременным женщинам в дозе 5 мкг в день, особенно в зимние месяцы, поскольку дефицит витамина D в целом увеличился за последние 50 лет. Низкие концентрации данного витамина в крови матери неизбежно ведут к осложнениям беременности [23].

Лишь очень немногие источники питания содержат витамин D. Среди них лосось, скумбрия и сельдь, печень трески и яичный желток. Кроме того, в некоторых странах производится добавление витамина D, например, в молоко или маргарин [23].

Таким образом, дефицит витамина D во время беременности может негативно повлиять на поддержание толерантности по отношению к плоду и формирование опорно-двигательного аппарата, нервной системы у ребенка. Серьезность дефицита витамина D еще больше увеличивается у женщин с ожирением, так как жировые отложения являются ключевым хранилищем витамина D [6].

В то время как среди беременных женщин часто возникает дефицит фолиевой кислоты и витамина D, который может негативно повлиять на поддержание иммунной толерантности к плоду, потенциальная роль метаболизма L-аргинина в регуляции иммунной системы во время беременности все еще в значительной степени неизвестна [6].

L-аргинин является условно необходимой аминокислотой. В макрофагах L-аргинин в основном метаболизируется двумя конкурирующими путями: фермент аргиназа гидролизует L-аргинин в мочевины и L-орнитин, а синтаза оксида азота преобразует его в L-цитруллин и оксид азота. В результате образуется две различные популяции ма-

крофагов, называемые M_1 и M_2 . Хотя это потенциально может быть полезным для поддержания иммунной толерантности к плоду, но необходимость NO для роста плаценты и ангиогенеза очевидна. Сообщается, что ингибирование синтеза NO приводит к задержке внутриутробного развития, преэклампсии и преждевременным родам, однако дополнительный прием L-аргинина в дозировке 2-4 г в сутки снижает выраженность этих патологических состояний [6].

Тем не менее, общие рекомендации по добавке L-аргинина в рацион беременной женщины нуждаются в дальнейшем обсуждении. Основные пищевые продукты, содержащие L-аргинин, – это морепродукты, орехи, семена, водоросли и мясо [6].

Уже сейчас можно с уверенностью говорить о том, что аспекты питания во время беременности влияют не только на иммунометаболизм женщин, но также воздействуют на развитие органов и обмен веществ у потомства, тем самым модулируя риски для здоровья и болезней в дальнейшей жизни [6].

Многочисленные исследования подчеркивают влияние нутриентов на фертильность, гаметогенез, эмбриональное развитие и потерю плода. Но в настоящее время мало изучен вопрос о связи между рационом питания и ранними исходами беременности. Например, в отличие от прерывания беременности на позднем сроке, большинство выкидышей в первом триместре происходят дома, и о них не сообщают врачу. Это и затрудняет проведение крупномасштабных проспективных исследований [25].

На сегодняшний день только три достоверных исследования оценили взаимосвязь между питанием женщин и риском прерывания беременности. Самый масштабный обзор был проведен в ходе программы “Nurses’ Health Study II” (*Gaskins A.J., et al, 2015*), в котором рацион питания до зачатия и исходы беременности были оценены среди 11072 родивших женщин и 15959 беременных в течение 18 лет наблюдения. *Gaskins A.J. и со-*

авторы обнаружили, что потребление цельного зерна, мононенасыщенных или полиненасыщенных масел, овощей, фруктов, мяса и рыбы до беременности было связано с низким риском потери беременности. В свою очередь, *Di Cintio E. и соавторы* выявили взаимосвязь между высоким риском самопроизвольного преждевременного аборта и недостаточным потреблением зеленых овощей, фруктов, молочных продуктов, а также высоким потреблением жира. Аналогичным образом, *Maconochie N., Doyle P., Prior S., Simmons R.* показали, что снижение потребления свежих фруктов и овощей, молочных продуктов и шоколада было связано с увеличением вероятности самопроизвольного аборта [25].

Два исследования, проведенных среди женщин после ЭКО, также показывают, что сбалансированный рацион питания может оказывать положительное влияние на вероятность имплантации и клинической беременности. В обоих исследованиях (*Twigt J.M. et al., 2012; Vujkovic M. et al., 2010*) сообщается, что высокое потребление зерновых, мясных, рыбных продуктов и овощей среди женщин, перенесших ЭКО, увеличило вероятность наступления беременности. Эти данные позволили предположить, что благоприятные эффекты такого рациона питания были, вероятно, связаны с состоянием эндометрия [25].

Заключение. Организация рационального питания женщины во время беременности играет важную роль в росте и развитии плода, состоянии матери, течении и исходах беременности. Многие исследования подтверждают и тот факт, что питание беременной женщины оказывает прямое влияние на здоровье ребенка в постнатальном периоде. Питание будущей матери должно обеспечивать удовлетворение физиологических потребностей женщин во всех необходимых нутриентах и энергии. Тем не менее, данные Национального исследования в области здравоохранения и питания за 2001-2014 годы позволяют сделать вывод о том, что

значительная доля (более 10%) будущих матерей потребляют недостаточное количество витаминов А, В₆, С, D и Е, фолиевой кислоты, кальция, железа, магния и цинка, хотя 70% из них сообщили об использовании витаминно-минеральных комплексов.

Таким образом, дополнительный прием нутриентов должен быть тщательно спланирован, чтобы компенсировать недостаток питательных веществ, а также избежать превышения допустимого верхнего уровня по-

требления. Ведь неправильно подобранная схема приема витаминно-минеральных комплексов или доза могут не оказать ожидаемого биологического эффекта или даже навредить организму матери и ребенка.

Поэтому информирование будущих матерей о необходимости сбалансированного питания является важной мерой для профилактики неблагоприятных исходов беременности и негативного влияния дефицита нутриентов на здоровье ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Symington EA, Baumgartner J, Malan L, et al. *Nutrition during pregnancy and early development (NuPED) in urban South Africa: a study protocol for a prospective cohort*. BMC Pregnancy and Childbirth. **2018**;18:308. DOI: 10.1186/s12884-018-1943-6.
2. Martorell R. *Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health*. American Journal of Human Biology. **2017**;29(2):1-12. DOI: 10.1002/ajhb.22952.
3. Sudfeld CR, McCoy DC, Danaei G, et al. *Linear growth and child development in low- and middle-income countries: a meta-analysis*. Pediatrics. **2015**;135(5):1266-1275. DOI: 10.1542/peds.2014-3111.
4. Christian P, Lee SE, Donahue AM, et al. *Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries*. International Journal of Epidemiology. **2013**;42(5):1340-1355. DOI: 10.1093/ije/dyt109.
5. Danaei G, Andrews KG, Sudfeld CR, et al. *Risk factors for childhood stunting in 137 developing countries: a comparative risk assessment analysis at global, regional, and country levels*. PLOS Medicine. **2016**;13(11):1-18. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002164.
6. Thiele K, Diao L, Arck PC. *Immunometabolism, pregnancy, and nutrition*. Seminars in Immunopathology. **2018**;40(2):157-174. DOI: 10.1007/s00281-017-0660-y.
7. Мейя Л., Резеберга Д. *Надлежащее питание до и во время беременности – основа здорового начала жизни // Рекомендации для медицинских работников: опыт Латвии. Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. 2017. С. 40. [Meia L., Rezberga D. Proper maternal nutrition during pregnancy planning and pregnancy: a healthy start in life. a Healthy Start in Life. In: Recommendations for health care professionals – the experience from Latvia. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. 2017;40. (In Russ)]*.
8. Bailey RL, Pac SG, Fulgoni VL 3rd, et al. *Estimation of total usual dietary intakes of pregnant women in the United States*. JAMA Network Open. **2019**;2(6):1-13. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5967.
9. Koenig MD. *Nutrient intake during pregnancy*. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. **2017**;46(1):120-122. DOI: 10.1016/j.jogn.2016.11.004.
10. Harding KM, Peña-Rosas JP, Webster AC, et al. *Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period*. Cochrane Database of Systematic Reviews. **2017**; 3:1-198. DOI:10.1002/14651858.cd011761.pub2.
11. Eastman CJ, Ma G, Li M. *Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions*. Nutrients. **2019**;11(10): 2378. DOI: 10.3390/nu11102378.
12. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al. *Intermittent oral iron supplementation during pregnancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews. **2015**;10:1-258. DOI:10.1002/14651858.cd009997.pub2.

13. Lappas M, Permezel M. *The anti-inflammatory and antioxidative effects of nicotinamide, a vitamin B(3) derivative, are elicited by FoxO3 in human gestational tissues: implications for preterm bir.* J Nutr Biochem. **2016**;1195-1201. DOI:10.1016/j.jnutbio.2010.10.009.
14. Дворецкий Л.И. *Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией* // РМЖ. **2004**. № 14. С. 893. [Dvoretsky LI. *Clinical recommendations for treatment of the patients with iron deficiency anemia.* RMJ. **2004**;893.(In Russ)].
15. Бабанов С.А., Агаркова И.А. *Клиническая фармакология современных препаратов железа и их место в терапии железодефицитных анемий* // РМЖ. **2012**. № 20. С. 990. [Babanov SA, Agarkova IA. *Clinical pharmacology of modern iron preparations and their place in therapy of iron deficiency anemia.* RMJ. **2012**;990.(In Russ)].
16. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, et al. *A Summary of New Findings on the Biological Effects of Selenium in Selected Animal Species – A Critical Review.* International Journal of Molecular Sciences. **2017**;18(10):2209. DOI: 10.3390/ijms18102209.
17. Souied E, Delcourt C, Querques G, et al. *Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study.* Ophthalmology. **2013**;120(8);1619-1631. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.005.
18. Rayman M. *Food-chain selenium and human health: emphasis on intake.* British Journal of Nutrition. **2008**;100(2);254-268. DOI: 10.1017/S0007114508939830.
19. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, et al. *Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid.* Biological Trace Element Research. **2000**;73(1); 47-54. DOI: 10.1385/BTER:73:1:47.
20. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, et al. *Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions.* Molecules. **2013**;18(3):3292-3311. DOI: 10.3390/molecules18033292.
21. Kieliszek M. *Selenium-Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food.* Molecules. **2019**;24(7):1298. DOI: 10.3390/molecules24071298.
22. Lamers Y, MacFarlane AJ, O'Connor DL, Fontaine-Bisson B. *Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines.* The American Journal of Clinical Nutrition. **2018**;108(6):1357-1368. DOI: 10.1093/ajcn/nqy212.
23. De-Regil LM., Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al. *Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects.* Cochrane Database of Systematic Reviews. **2015**;12:1-245. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
24. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy.* Cochrane Database of Systematic Reviews. **2019**;7:1-147. DOI:10.1002/14651858.cd008873.pub4.
25. Gaskins AJ, Toth TT, Chavarro JE. *Prepregnancy nutrition and early pregnancy outcomes.* Current Nutrition Reports. **2015**;4(3):265-272. DOI: 10.1007/s13668-015-0127-5.

Поступила в редакцию: 31.03.2020

После доработки: 13.04.2020

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

К. Ю. Лукьянец , И. Ю. Пчелин 

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Лукьянец Ксения Юрьевна – cftspbpu@mail.ru

✉ Пчелин Иван Юрьевич – cftspbpu@mail.ru

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является самым распространённым препаратом, используемым для вторичной профилактики атеротромботических событий при сердечно-сосудистых заболеваниях. Соответственно, проблеме эффективности терапии аспирином следует считать одной из центральных в кардиологии. Остаётся актуальным вопрос персонализации антиагрегантной терапии, поскольку убедительные данные в пользу применения аспирина с целью первичной профилактики в общей популяции отсутствуют. В настоящем обзоре проанализированы данные последних лет о проблеме резистентности к аспирину. Обсуждаются потенциальные механизмы невосприимчивости к аспирину, возможное влияние генетических факторов на клиническую эффективность антиагрегантной терапии, вопросы стандартизации методов и критериев диагностики резистентности к аспирину, а также возможности её преодоления. Проанализированы данные о клиническом и прогностическом значении 11-дегидротромбоксана В2 как одного из наиболее перспективных маркеров тромбоксан-зависимой активации тромбоцитов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, резистентность к аспирину, тромбоциты, антиагреганты, 11-дегидротромбоксан В2.

ACETYSALICYLIC ACID RESISTANCE: RISK FACTORS, MECHANISMS, DIAGNOSTIC TESTS

К. Yu. Lukianets , I. Yu. Pchelin 

Saint Petersburg State University
7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Lukianets Kseniia – cftspbpu@mail.ru

✉ Pchelin Ivan – cftspbpu@mail.ru

Acetylsalicylic acid (aspirin) is one the most widespread drugs in the world. It is used for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with cardiovascular disease. Accordingly, the problem of the effectiveness of aspirin treatment is among the crucial issues of cardiology. The issue of personalization of antiplatelet therapy remains relevant, since there is no convincing evidence in favor of using aspirin for primary prevention in the general population. In this review,

recent data on aspirin resistance are considered. Potential mechanisms of non-responsiveness to aspirin, the role of genetic factors, standardization of tests and diagnostic criteria for aspirin resistance, and the treatment options are discussed. The data on the clinical and prognostic value of 11-dehydrothromboxane B2 as a promising marker of thromboxane-dependent platelet activation are analyzed.

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, aspirin resistance, platelets, antiplatelet therapy, 11-dehydrothromboxane B2.

Введение. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – это один из наиболее широко используемых в мире и хорошо изученных препаратов. Положительные эффекты применения низких доз аспирина у пациентов с острым коронарным синдромом, хронической ишемической болезнью сердца, перенесённым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками подтверждены более чем в 200 исследованиях, включающих более 200 тысяч пациентов [1, 2]. Использование аспирина в качестве вторичной профилактики у пациентов группы высокого риска уменьшает вероятность возникновения серьёзных сердечно-сосудистых событий на 25% [3].

В последнее время стало появляться всё больше сведений об использовании аспирина в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но данные об эффективности такой терапии весьма противоречивы, поскольку нередко риск кровотечений перевешивает пользу [1, 4].

Аспирин оказывает влияние, главным образом, на биосинтез циклических простаноидов, а именно тромбксана A2, ингибируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ), катализирующий первый этап образования сигнальных молекул семейства эйкозаноидов, которые являются производными арахидоновой кислоты – жирной кислоты с 20 атомами углерода (см. рисунок 1) [5, 6].

В дальнейшем были клонированы и охарактеризованы две формы фермента – циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2. Рас-

пределение по тканям и уровень экспрессии этих двух ферментов различны: циклооксигеназа-1 является конститутивным ферментом и экспрессируется во многих тканях, тогда как активность циклооксигеназы-2 индуцируется при развитии воспаления после повреждения тканей [6].

Аспирин ацетирует остаток серина-529 и необратимо блокирует активность циклооксигеназы-1, тем самым прекращая продукцию тромбксана A2 в тромбоците на весь срок жизни этого форменного элемента крови [6].

Тем не менее, у части пациентов, получающих терапию аспирином, всё же развиваются атеротромботические события. В процессе изучения данного явления в научной литературе появилось понятие «резистентность к аспирину», которое означает неспособность аспирина снижать выработку тромбксана A2 и тем самым ингибировать активацию и агрегацию тромбоцитов [7]. Однако, под термином «резистентность» в одних случаях подразумевают клиническую устойчивость к терапии аспирином, а в других – лабораторную (или биохимическую) [8]. Так, под лабораторной резистентностью подразумевается неспособность аспирина ингибировать тромбксан-зависимые функции тромбоцитов по данным какого-либо из лабораторных тестов. Соответственно, с фармакологической точки зрения резистентность к аспирину означает отсутствие ожидаемого ингибирования тромбоцитарной ЦОГ-1 и снижения продукции тромбоцитарного тромбксана A2 [7, 8].

Weber et al. предложили классификацию лабораторной резистентности к аспирину,

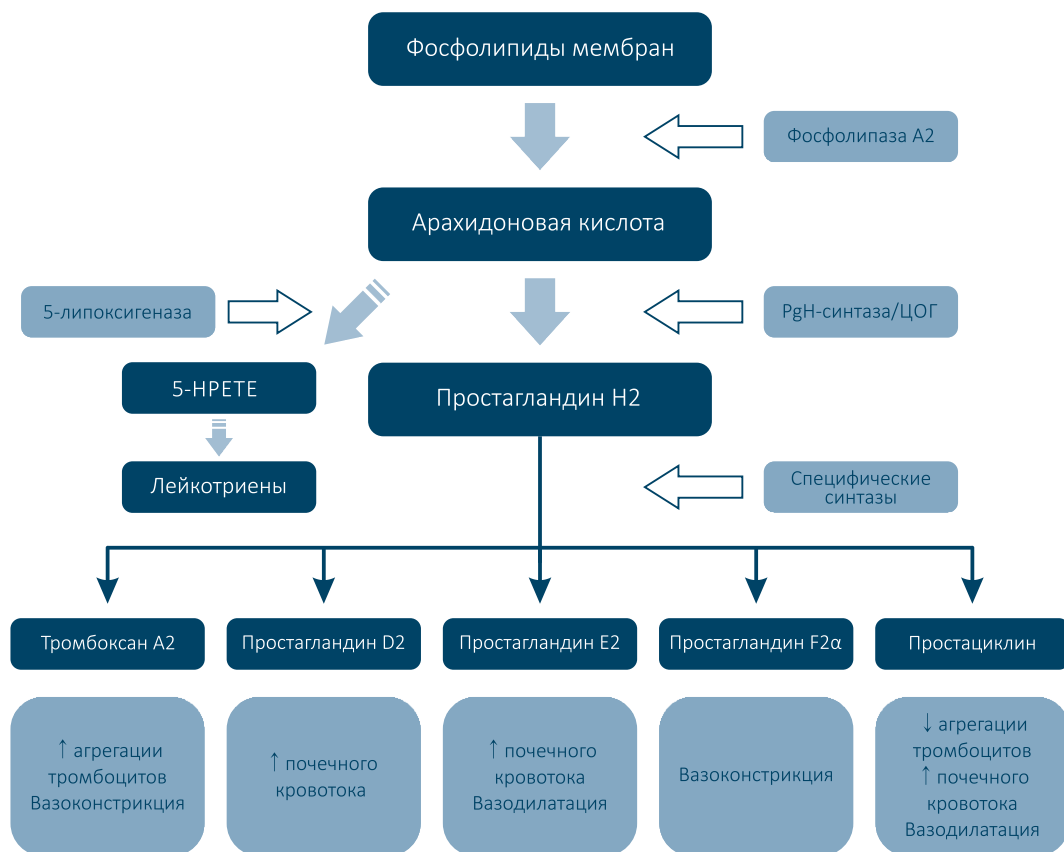


Рисунок 1. Схема биосинтеза эйкозаноидов (по J. Saad, D. Mathew, с изменениями)

*ЦОГ – циклооксигеназа, 5-НРЕТЕ – 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота.

которая различает фармакокинетическую резистентность (аспирин *in vitro* полностью блокирует вызванную коллагеном агрегацию тромбоцитов и образование тромбосана, при этом приём аспирина перорально полностью выработку тромбосана не подавляет), фармакодинамическую резистентность (ни *in vitro*, ни при пероральном приёме аспирин полностью не блокирует вызванную коллагеном агрегацию тромбоцитов и образование тромбосана) и псевдоустойчивость (низкие дозы коллагена вызывают агрегацию тромбоцитов *in vitro*, несмотря на полный блок производства тромбосана) [7, 9].

Понятие «клиническая устойчивость к аспирину» (или «неэффективность лечения аспирином») относится преимущественно

к клиническим результатам лечения, то есть означает неспособность стандартных антиагрегантных доз аспирина предотвращать тромбоз и соответствующие сердечно-сосудистые события ишемического генеза [7, 8]. Однако, стимулировать агрегацию тромбоцитов и развитие тромбоза может не только тромбосан A2, но и АДФ, что делает термин «неэффективность лечения аспирином» не вполне корректным. Поэтому некоторые авторы предлагают более нейтральное понятие «невосприимчивость к аспирину», которое может использоваться до уточнения причин неудачи лечения аспирином [7].

Факторы, повышающие риск неэффективности лечения аспирином. Существует множество причин, по которым аспирин

может не подавлять выработку тромбосана A₂, активацию и агрегацию тромбоцитов, что означает лабораторную резистентность к аспирину, и ещё больше причин, по которым профилактика атеротромботических сердечно-сосудистых событий с использованием аспирина может оказаться неэффективной [7].

Так, низкий комплаенс является одной из часто встречающихся причин выявления лабораторных признаков устойчивости к аспирину и неэффективности лечения аспирином [7, 10, 11]. До 40% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не соблюдают режим приёма аспирина, однако нередко врачи игнорируют эту проблему [7, 11]. В связи с этим необходимо подробно объяснять пациентам значение антиагрегантной терапии и риски, ассоциированные с нерегулярным приёмом препарата.

Помимо активации тромбоцитов путём стимуляции рецепторов тромбосана A₂, существуют альтернативные пути активации, включающие стимуляцию гликопротеинов мембраны тромбоцитов (тромбоцитарных рецепторов) коллагеном (GPIIb/IIIa), фактором фон Виллебранда (GP Ib/V/IX), АДФ, тромбином и эпинефрином [7, 10]. По данным исследования *Hally et al.*, одним из функциональных путей постинфарктной активации тромбоцитов является активация через Toll-подобные рецепторы 2/1, которая не блокируется стандартной антиагрегантной терапией [12].

Однонуклеотидные полиморфизмы генов ЦОГ-1, ЦОГ-2 и рецепторов тромбоцитов могут модифицировать ответ тромбоцитов на терапию аспирином [13]. Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что около трети случаев лабораторной устойчивости к аспирину генетически детерминированы [14]. Резистентность к аспирину может быть связана с вариабельностью генов гликопротеинов мембраны тромбоцитов (полиморфизм гена PIA1/A2, кодирующего гликопротеин IIIa; полиморфизм гена гликопротеина Ia/IIa C807T в гомозиготной форме,

который ассоциирован с повышенной плотностью рецептора тромбоцитов, связывающего коллаген), а также генов рецептора АДФ P2Y₁ (A1622G, C893C) и P2Y₁₂ (H1/H2) [13-18]. В генах, вовлечённых в пути биосинтеза тромбосана, были идентифицированы сотни одонуклеотидных полиморфизмов, однако их влияние на лабораторную устойчивость к аспирину ещё не до конца изучено. Исследование влияния генетических факторов на клиническую эффективность антиагрегантной терапии представляется ещё более сложной задачей [16].

Некоторые лекарства могут конкурировать с аспирином за циклооксигеназный сайт (один из активных центров ЦОГ-1); из них чаще всего используются нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен и напроксен, имеющие *in vitro* более высокое сродство к ЦОГ-1 по сравнению с другими представителями группы неселективных НПВП [7, 19]. Механизм ингибирования ЦОГ-1 нестероидными противовоспалительными препаратами, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, основан на образовании связи с гуанидиновой группой остатка аргинина-120, обеспечивающей обратимое ингибирование фермента. При этом циклооксигеназный сайт становится временно недоступным для аспирина, который способен необратимо ингибировать ЦОГ-1. Таким образом, совместный приём нестероидных противовоспалительных препаратов с аспирином может снизить эффективность профилактики сердечно-сосудистых событий [7, 19-21].

Продолжительность обратимого ингибирования агрегации тромбоцитов нестероидными противовоспалительными препаратами напрямую связана с их периодом полувыведения. Так, для напроксена характерен период полувыведения 12-17 часов, и в течение длительного времени он сохраняет обратимую связь с ЦОГ-1, препятствуя связыванию аспирина с циклооксигеназным сайтом [22, 23]. R(-) и S(+) энантиомеры ибупрофена конкурируют за циклооксигеназный сайт, при

этом S(+)-энантиомер имеет более высокое сродство к ЦОГ-1, являясь фармакологически более активным в отношении ингибирования синтеза простагландинов и тромбоксана А₂. Однако ибупрофен обладает коротким периодом полувыведения (в среднем, от 2 до 4 часов), что позволяет избежать его негативного влияния на антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты при приёме аспирина за несколько часов до приёма ибупрофена [20, 23-26].

Также существует гипотеза, что ингибирование ЦОГ-2 нестероидными противовоспалительными препаратами за счёт связывания с гуанидиновой группой остатка аргинина-106 подавляет синтез простагландина (простагландин 12), обладающего сосудорасширяющими, противовоспалительными и мощными антиагрегантными свойствами [19, 21, 22, 27].

Ацетилсалициловая кислота – слабокислый препарат, который всасывается через слизистую оболочку желудка и тонкой кишки путём пассивной диффузии в липофильном состоянии. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 30-40 минут при приёме растворимого аспирина и в течение 3-4 часов при приёме препарата с кишечнорастворимой оболочкой; при абсорбции аспирин частично гидролизруется эстеразами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта до салициловой кислоты, метаболита, неактивного в отношении тромбоцитов [7, 10, 28]. При терапии ингибиторами протонной помпы происходит снижение выработки соляной кислоты и повышение pH выше уровня константы диссоциации ацетилсалициловой кислоты (3,5), что переводит аспирин в ионизированное состояние, снижая его липофильность и, следовательно, его абсорбцию [10, 29].

Кишечнорастворимая оболочка заметно замедляет абсорбцию аспирина и достижение максимальной концентрации аспирина в плазме, делая этот процесс более изменчивым, что лабораторно может проявляться как резистентность к аспирину в связи со снижением его антиагрегантного действия на тром-

боциты, однако данные о роли этого фактора очень противоречивы [30-32].

Гипергликемия и избыточная масса тела также вносят вклад в развитие резистентности к аспирину. Так, в одном из исследований было показано, что вероятность резистентности к аспирину повышена при уровне HbA1c ≥ 8% и наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) [33]. При сахарном диабете, наряду с повышением оборота тромбоцитов, происходит гликирование белков на поверхности тромбоцитов, что способствует их адгезии за счёт снижения текучести мембраны. В условиях гиперосмолярности активируется экспрессия тромбоцитами GPIIb/IIIa и P-селектина [34]. По данным *Knebel et al.*, у больных сахарным диабетом на фоне гипергликемии снижается экспрессия рецепторов простагландина на поверхности тромбоцитов, что может также способствовать их повышенной реактивности [35, 36]. Ещё одной возможной причиной неэффективности лечения аспирином больных сахарным диабетом является диабетическая гастроэнтеропатия и связанное с ней нарушение абсорбции лекарств, в том числе и аспирина [37-38].

Ожирение ассоциировано с повышением оборота тромбоцитов и их избыточной активацией, при этом увеличение массы тела, избыток жировой ткани и связанные с этим изменения в объёме распределения и функции печени могут заметно влиять на биодоступность липофильного аспирина [39-41]. Метаанализ результатов 10 исследований, проведенный *Rothwell et al.*, показал, что эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с использованием низких доз аспирина зависит от роста и массы тела пациентов. Так, низкие дозы аспирина (75-100 мг в сутки) статистически значимо снижали риск сердечно-сосудистых событий у пациентов массой тела 50-69 кг и не оказывали такого эффекта у пациентов с более высокой массой тела. Напротив, преимущества применения высоких доз аспирина (не менее 300 мг в сутки) были показаны только в груп-

пе пациентов весом 70 кг и более [41]. При этом подчёркивается, что неэффективность применения аспирина связана, скорее, со снижением биодоступности, чем с усилением активации тромбоцитов, что подтверждается несколькими потерей эффекта при использовании аспирина в кишечнорастворимой оболочке по сравнению с приёмом аспирина стандартного высвобождения пациентами с массой тела 70 кг и более [41].

При всех состояниях, ассоциированных с высоким оборотом тромбоцитов (шунтирование коронарных артерий, острый или хронический инфекционный процесс, воспаление), низкие дозы аспирина не способны подавлять ЦОГ-1 в свежих тромбоцитах, которые непрерывно и быстро высвобождаются в кровоток в стрессовых условиях, что приводит к более высокой реактивности тромбоцитов [7, 10].

Роль фракции циркулирующих незрелых тромбоцитов как предиктора устойчивости к аспирину активно обсуждается в контексте эффективности применения аспирина для профилактики артериальных и венозных тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии и других Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях [42]. В частности, было показано, что увеличение количества незрелых тромбоцитов ассоциировано с повышением риска тромбозов независимо от уровня тромбоцитоза; более того, при наличии мутации гена JAK2 V617F количество незрелых тромбоцитов и, соответственно, риск тромбозов значительно выше [42, 43]. Было установлено, что при эссенциальной тромбоцитемии приём 100 мг аспирина два раза в день значительно снижает реактивность тромбоцитов по сравнению с приёмом 100 или 200 мг аспирина один раз в день [44]. Это даёт основание предполагать, что при состояниях, ассоциированных с высоким оборотом тромбоцитов, более рациональным способом преодоления устойчивости к аспирину должно являться изменение интервала дозирования препарата, а не изменение его

дозы, то есть при одинаковой суточной дозе аспирина деление её на два приёма будет способствовать снижению риска развития резистентности [44].

Методы исследования тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов. В современном представлении тромбоциты участвуют не только в процессах гемостаза, но и в развитии воспаления, формировании иммунитета, заживлении ран, ремоделировании сосудов плода, процессе роста опухолей и их метастазирования [45-48]. Из-за многочисленных путей активации тромбоциты являются сложным объектом для изучения, и для оценки разнообразия реакций тромбоцитов требуются специфические методы. Так как тромбоциты являются ключевым звеном атеротромбоза, оценка тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов всё чаще используется для мониторинга эффективности антиагрегантов в отношении подавления образования патологического тромба, а также для выявления пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий ишемического генеза или кровотечений [45, 49]. Широкое использование антиагрегантов, включая аспирин, неизбежно сопряжено с повышением частоты кровотечений, в том числе фатальных, во время хирургических процедур и у больных, получивших травмы, сопровождающиеся повреждением сосудов. Необходимость быстрой оценки функции тромбоцитов у постели больного привела к разработке ряда относительно простых в использовании функциональных методов, которые могут применяться вдали от специализированных клинических или исследовательских лабораторий, выполняющих технически сложные тесты [45, 49].

Все методы исследования тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов можно разделить на две группы: непосредственно оценивающие функции тромбоцитов *in vitro* с использованием цельной крови или плазмы, богатой тромбоцитами, и основанные на измерении уровня тромбксана A2, а также его

метаболитов в крови и моче. Преимущества и недостатки методов исследования эффективности антиагрегантного действия аспирина *in vitro* представлены в таблице 1.

Тромбоксан А2 является биологически активным и клинически значимым протромботическим метаболитом, и логично было бы оценивать его уровень с помощью соответствующего лабораторного теста, однако прямое измерение уровня тромбоксана А2 клинически неосуществимо, поскольку его напряжённый бициклический оксетан-ацетальный фрагмент быстро подвергается водной нуклеофильной атаке *in vivo* с образованием тромбоксана В2 [50]. Поскольку уровень тромбоксана В2 в сыворотке крови напрямую зависит от активности мишени аспирина ЦОГ-1, он может косвенно отражать эффективность терапии аспирином. Однако данный показатель не является прямым маркером собственно агрегации тромбоцитов. Кроме того, концентрация тромбоксана В2 может повышаться из-за активации тромбоцитов *ex vivo* во время сбора и обработки крови, а метод её определения достаточно трудоемкий и малодоступный [6, 50]. Тромбоксан В2, в свою очередь, активно метаболизируется путём β-окисления и дегидрирования [6, 50]. Один из его метаболитов, 11-дегидротромбоксан В2, термодинамически стабильный и биологически инертный простаноид, секретируется в мочу, что позволяет использовать его для оценки эффективности антиагрегантного действия аспирина [6].

11-дегидротромбоксан В2 в моче: способы определения, преимущества и недостатки метода. Определение 11-дегидротромбоксана В2 методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии даёт наиболее точные результаты, однако иммунохимический анализ также может быть надёжным при адекватной подготовке образцов [35]. Иммуноферментный анализ обладает эквивалентной или, по некоторым данным, более высокой чувствительностью, чем радиоиммуноанализ [51].

Первая коммерческая тест-система (ASPIRINcheck® by Esoterix Inc., Austin, TX, USA) была основана на иммуноферментном анализе с использованием кроличьих поликлональных первичных антител против 11-дегидротромбоксана В2 с последующей нормализацией значений по концентрации креатинина в моче. На смену ей пришла тест-система второго поколения (AspirinWorksTest® by Corgenix Medical Corp., Broomfield, CO, USA), основанная на иммуноферментном анализе с использованием мышиных моноклональных первичных антител против 11-дегидротромбоксана В2 [6, 51, 52].

Средний уровень 11-дегидротромбоксана В2, измеренный с использованием моноклональных антител, выше по сравнению с результатом, полученным при применении поликлональных антител [856 vs. 399 пг/мг креатинина]. Это расхождение обусловлено преимущественно перекрёстной реактивностью моноклонального антитела с 11-дегидро-2,3-динор-тромбоксаном В2 [51].

Иммуноферментный анализ имеет значительные преимущества перед классическим радиоиммуноанализом. К ним относятся, прежде всего, возможность выполнения в полуавтоматическом режиме, отсутствие сложностей, связанных с необходимостью работы с радиоактивными веществами, и высокая чувствительность [35]. Следовательно, измерение 11-дегидротромбоксана В2 в образцах мочи с помощью иммуноферментного анализа является наиболее удобным методом количественной оценки системной генерации тромбоксана А2.

В целом, независимо от используемого метода, неинвазивное измерение экскреции метаболитов тромбоксана с мочой обеспечивает биохимическое доказательство тромбоксан-зависимой активации тромбоцитов, что позволяет избежать артефактов, связанных с активацией тромбоцитов во время и после забора крови [35].

Повышение концентрации 11-дегидротромбоксана В2 (стабильного и неактив-

Таблица 1

Преимущества и недостатки методов исследования антиагрегантного действия аспирина *in vitro*

Название	Принцип метода	Преимущества	Недостатки	Частота использования
LTA (оптическая агрегометрия)	Агрегация тромбоцитов с низким усилием сдвига в ответ на классические агонисты	Является золотым стандартом	Трудоёмкий, требует подготовки образцов крови, плохо стандартизован, резко снижена чувствительность при работе с липемичными и иктеричными образцами	Широко используется в специализированных лабораториях
VerifyNow - Aspirin	Полностью автоматизированный процесс оптической агрегометрии	Простота, возможность прикроватного использования	Картриджи предназначены для исследования эффективности только определённого препарата, зависимость от гематокрита, концентрации фибриногена, числа тромбоцитов, уровня триглицеридов в крови	Тенденция к увеличению использования
WBA (импедансная агрегометрия)	Оценка изменения электрического импеданса металлических электродов в ответ на добавление классических агонистов	Использование небольших количеств цельной крови, доступность многоканального исследования	Неопределённая чувствительность, высокая стоимость оборудования в пересчёте на каналность; зависимость от числа тромбоцитов, использование антикоагулянта, более высокая цена за тест при использовании одноразовых электродов	Широко распространён в специализированных лабораториях, но по сравнению с оптической агрегометрией используется реже
Тромбоэластография	Мониторинг скорости и качества образования сгустка	Быстрота, использование цельной крови, возможность применения у постели больного	Измеряет только свойства сгустка, в значительной степени независимые от тромбоцитов, если не используются активаторы тромбоцитов	Широко используется в анестезиологии и хирургии
PFA-100 200	Адгезия и агрегация тромбоцитов с высоким усилением сдвига при формировании тромбоцитарной пробки	Быстрота и простота выполнения, использование небольших объёмов цельной крови, возможность прикроватного использования	Зависимость от содержания фактора фон Виллебранда, числа тромбоцитов и гематокрита, использование антикоагулянта (цитрат натрия)	Широко используется

ного метаболита тромбосана A2) на фоне терапии аспирином свидетельствует о продолжающейся продукции тромбосана тромбоцитами и ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [5].

Факторы, ассоциированные с высокими концентрациями 11-дегидротромбосана B2 в моче.

Увеличение возраста, принадлежность к женскому полу, заболевания периферических артерий в анамнезе, курение, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и пероральных сахароснижающих препаратов ассоциированы с высокими концентрациями 11-дегидротромбосана B2 в моче, в то время как применение аспирина в дозе 150 мг/сутки и более, лечение нестероидными противовоспалительными средствами, длительное лечение статинами, наоборот, ассоциированы с более низкими концентрациями [53].

Существующие данные о том, что женский пол является предиктором повышенной концентрации 11-дегидротромбосана B2 в моче, что косвенно отражает усиление активации тромбоцитов *in vivo*, согласуются с данными о том, что реактивность тромбоцитов на фоне терапии аспирином у женщин выше, чем у мужчин. При этом предполагается, что менопауза, прием оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия эстрогенами оказывают минимальный эффект на изменение реактивности тромбоцитов [54].

Усиленное перекисное окисление липидов и активация тромбоцитов при ожирении обусловлены действием медиаторов воспаления, уровень которых коррелирует с выраженностью абдоминального ожирения [55]. Висцеральное ожирение у женщин ассоциировано с высокими концентрациями 11-дегидротромбосана B2 и 8-изо-PGF2 α в моче, при этом у женщин с гиноидным ожирением концентрации этих веществ в моче существенно ниже [55, 56].

Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) представляет собой один из наиболее важных

факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Гиперхолестеринемия ассоциирована с гиперкоагуляцией, что подтверждается высокой скоростью образования тромбина и повышенными уровнями фибриногена и фактора VIIc, находящимися в прямой корреляции с уровнем холестерина ЛПНП. Кроме того, в условиях гиперхолестеринемии подавляется экспрессия NO-синтазы и снижается продукция NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции и повышению экспрессии молекул адгезии [57]. Однако основным звеном патогенеза протромботического состояния, характерного для пациентов с нарушениями липидного обмена, вероятно, является активация тромбоцитов. Высокая концентрация холестерина ЛПНП ассоциирована с повышением плотности $\alpha 2$ -адренорецепторов на поверхности тромбоцитов, изменением содержания фосфолипидов и холестерина в их мембране, а также с увеличением концентрации кальция в цитоплазме [57].

Гиперреактивность тромбоцитов при гиперлипидемии также связана с повышенной чувствительностью к некоторым физиологическим агонистам, например, к тромбину, что опосредуется связыванием апоB-100 с рецептором на мембране тромбоцита. При этом повышение концентрации 11-дегидротромбосана B2 в моче может быть связано с усиленным биосинтезом тромбосана A2 тромбоцитами [58].

Гипергомоцистеинемия вследствие гомозиготного дефицита цистатионин- β -синтазы (CBS) характеризуется высокой частотой ранних атеротромботических сосудистых заболеваний [59]. Экскреция 11-дегидротромбосана B2 с мочой у пациентов с дефицитом цистатионин- β -синтазы значительно выше, чем в общей популяции, независимо от наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или атеросклеротического поражения сосудов [59].

Полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR+) является наиболее частой наследственной причиной лёгкой

и умеренной гипергомоцистеинемии [60]. Замена аланина на валин в 222 позиции кодируемого белка в случае гомозиготности (MTHFR +/+) приводит к выработке термолabileй формы фермента с резко сниженной каталитической активностью и, как следствие, к повышению сывороточной концентрации гомоцистеина, однако примерно у 50% носителей (MTHFR +/+) гипергомоцистеинемия не проявляется [61]. Инсерция 68 пар нуклеотидов в позицию 844 в гене CBS (CBSins+) является достаточно распространённым полиморфизмом в некоторых странах (около 7% в Италии, несколько выше – в США и Северной Европе). Сама по себе она мало влияет на уровень гомоцистеина в плазме крови, однако может усиливать гипергомоцистеинемию у носителей гомозиготной мутации гена MTHFR [60, 62]. Считается, что окислительные модификации липидов клеточной мембраны и циркулирующих липопротеинов, вызванные активными формами кислорода, играют ключевую роль в тромбогенных и атерогенных механизмах, ассоциированных с гомоцистеином [60]. В исследовании *M.N. DiMinno et al.* концентрация 11-дегидротромбоксана B2 в моче при проведении нагрузочного теста с метионином в дозе 100 мг/кг была сопоставима при всех вариантах генотипа (MTHFR–/CBSins–, MTHFR–/CBSins+, MTHFR+/CBSins– и MTHFR+/CBSins+), при этом достижение максимального уровня метаболита в моче происходило после 4 часов с момента введения метионина; кроме того, у лиц с более высокой базальной концентрацией 11-дегидротромбоксана B2 в моче наблюдались более высокие концентрации метаболита через 4 и 8 часов после введения метионина [60]. Гипергомоцистеинемия, связанная с наличием полиморфизма гена MTHFR C677T (MTHFR +/+), ассоциирована с повышением концентрации 11-дегидротромбоксана B2 в моче [61], одновременно с этим являясь одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца, особенно в условиях дефицита фолиевой кислоты [63].

Постпрандиальная гипергликемия является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. Механизмы, посредством которых изменения гликемии в постпрандиальном периоде усиливают активацию тромбоцитов, могут включать оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [35, 64]. Пиковое повышение уровня глюкозы в крови стимулирует биосинтез тромбоксана A2, что согласуется с данными о повышении концентрации 11-дегидротромбоксана B2 в моче на фоне острой кратковременной гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа [35, 65]. Острая гипергликемия вызывает активацию тромбоцитов в условиях высокого напряжения сдвига, что отражается в резком увеличении экскреции с мочой 11-дегидротромбоксана B2 [35, 66].

Хотя повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний характерен для сахарного диабета как 1 типа, так и 2 типа, патофизиология раннего атеротромбоза при сахарном диабете 1 типа менее понятна [35, 67]. Так, биосинтез тромбоксана A2 у больных сахарным диабетом 1 типа происходит более интенсивно по сравнению со здоровыми людьми, при этом у женщин с сахарным диабетом 1 типа концентрации 11-дегидротромбоксана B2 в моче выше, чем у мужчин. Микроальбуминурия является независимым предиктором высоких концентраций 11-дегидротромбоксана B2 в моче при сахарном диабете 1 типа [35, 68].

В исследовании *Santilli et al.*, сравнившем тромбоксан-зависимую активацию тромбоцитов в трёх группах (при нарушении толерантности к глюкозе, сахарном диабете, диагностированном менее 12 месяцев, и сахарном диабете, диагностированном 12 месяцев назад и более), получены данные о повышенной экскреции 11-дегидротромбоксана B2 с мочой во всех трёх группах, при этом концентрации 11-дегидротромбоксана B2 были сопоставимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа вне зависимости от продолжительности

заболевания [69]. Кроме того, наблюдение за пациентами в течение 36 месяцев показало, что для больных с нарушением толерантности к глюкозе было характерно более выраженное повышение концентрации метаболитов тромбосана в моче в динамике по сравнению с больными сахарным диабетом, даже при исключении влияния демографических, антропометрических и лабораторных факторов (уровень гликемии натощак, HbA1c, инсулин и количество тромбоцитов) [69]. Уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче, который оценивался в начале исследования и в течение длительного периода наблюдения, не был взаимосвязан с гликемическим контролем и колебаниями концентрации глюкозы ни в одной из исследуемых групп. Не наблюдалось никакой связи между экскрецией 11-дегидротромбосана В2 и 2-часовыми вариациями глюкозы после еды, что, таким образом, свидетельствует против гипотезы о влиянии пикового повышения концентрации глюкозы на биосинтез тромбосана А2 тромбоцитами [69].

У пациентов с эссенциальной гипертензией уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением [70]. Также было показано, что повышенная экскреция 11-дегидротромбосана В2 наблюдается у пациентов с длительно существующей гипертонической ретинопатией [71]. Как и при сахарном диабете, микроальбуминурия при гипертензии является фактором, ассоциированным с высокими концентрациями метаболитов тромбосана [72].

Курение сигарет является доказанным фактором риска атеросклероза аорты и периферических артерий, который лежит в основе развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Механизмы индуцированных курением сердечно-сосудистых заболеваний многочисленны и включают развитие эндотелиальной дисфункции, нерегулируемого провоспалительного ответа

и оксидативного стресса [35]. Курение сигарет может повышать риск инфекций и стимулировать высвобождение гистамина из тучных клеток [73]. Компоненты сигаретного дыма также стимулируют образование активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и экспрессию гена ЦОГ-2 в клетках эндотелия, усиливая процессы ремоделирования сосудов [74, 75]. Было показано, что концентрация 11-дегидротромбосана В2 в моче у курящих пациентов примерно на 40% выше по сравнению с людьми, которые никогда не курили, что, вероятно, обусловлено совокупностью вышеописанных неблагоприятных эффектов сигаретного дыма [76]. В исследовании *D. Oliveri et al.* оценивали ряд маркеров потенциального вреда, относящихся к заболеваниям, ассоциированным с курением обычных сигарет и электронных сигарет, при этом 11-дегидротромбосан В2 был выбран как биомаркер, связанный с активацией тромбоцитов. В ходе исследования было показано, что у людей, использующих электронные сигареты, уровень 11-дегидротромбосана В2 был на 29% ниже, чем у курящих обычные сигареты [77].

Высокие концентрации метаболитов тромбосана А2 в моче наблюдаются у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и истинной полицитемией (ИП), не получающих терапию. Так, концентрации 11-дегидротромбосана В2 в моче у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией без лечения сопоставимы с концентрациями этого метаболита при нестабильной стенокардии. В то же время они выше, чем при других состояниях, характеризующихся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (висцеральное ожирение, сахарный диабет 2 типа, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, стабильная ИБС и т.д.) [42-44]. Следует отметить, что острый коронарный синдром является самым часто встречающимся артериальным тромбоцистическим событием до постановки диагноза ИП [78]. В целом, риск артериальных и веноз-

ных тромбозов составляет при ИП от 1,1% до 4,9%, при ЭТ – от 1,3% до 6,6% в год, инфаркта миокарда при ИП – от 0,1% при применении аспирина до 0,9% в год без приёма антиагрегантов, при ЭТ – от 0,3% до 1% в год, ишемического инсульта при ИП – 0,2-1% в год, при ЭТ – 0,4-0,6%, смерти от сердечно-сосудистых осложнений при ИП – 0,43-0,72%, при ЭТ – до 0,47% [42, 78-81].

Хронический воспалительный процесс, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, также усиливает биосинтез тромбоксана А₂ и является одним из звеньев развития атеротромбоза. Так, установлено, что повышенная экскреция 11-дегидротромбоксана В₂ характерна для пациентов с ревматоидным артритом [82], системной красной волчанкой и наличием антифосфолипидных антител [83] и больных с воспалительными заболеваниями кишечника [84]. При этом показано, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, у которых экскреция 11-дегидротромбоксана В₂ в моче превышает 2000 пг/мг креатинина, имеют также и более высокие показатели активности воспалительного процесса [84].

Влияние терапевтических воздействий на уровень 11-дегидротромбоксана В₂ в моче. Ядросодержащие клетки, такие как моноциты и клетки эндотелия сосудов, могут обеспечивать тромбоциты простагландином Н₂, тем самым обходя тромбоцитарную ЦОГ-1, или могут использовать простагландин Н₂ для синтеза собственного тромбоксана А₂, поскольку в них также продуцируется тромбоксан-синтаза [85]. Арахидоновая кислота преобразуется в простагландин Н₂ в реакции, катализируемой ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ингибируют тромбоцитарную ЦОГ-1 на весь период жизни тромбоцита, но ядросодержащие клетки могут восстанавливать синтез ЦОГ-1. Вследствие этого ядросодержащие клетки могут являться источниками простагландина Н₂ даже при лечении низкими дозами аспирина, также они могут синтезировать простагландин Н₂, используя ЦОГ-2 [85].

В то время как ЦОГ-1 блокируется по меньшей мере на 95% при терапии низкими дозами аспирина, ингибирование ЦОГ-2 происходит при применении более высоких доз или лечении НПВП, обладающими способностью ингибировать ЦОГ-2. Впрочем, не существует доказательств, что снижение концентрации 11-дегидротромбоксана В₂ в моче с помощью более высоких доз аспирина позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых событий. Ингибирование ЦОГ-2 приводит также к снижению синтеза простагличина эндотелиальными клетками и оказывает неблагоприятное влияние на артериальное давление и функцию почек, что может объяснить, почему и неселективные, и ЦОГ-2-селективные НПВП повышают риск сердечно-сосудистых событий [86-89].

Следует учитывать, что при снижении концентрации 11-дегидротромбоксана В₂ в моче, достигнутом применением высоких доз ацетилсалициловой кислоты, потенциальная польза терапии может быть нивелирована увеличением риска кровотечений. При этом нет доказательств того, что повышение дозы аспирина позволит существенно снизить сердечно-сосудистый риск [90]. Кроме того, корреляции между уровнем 11-дегидротромбоксана В₂ в моче и риском развития кровотечений не выявлено [53].

Механизм снижения концентрации 11-дегидротромбоксана В₂ в моче у пациентов, принимающих статины, не вполне ясен, но, возможно, этот эффект статинов опосредуется их влиянием на эндотелиальные клетки, а именно на синтез в них изопреноидов, которые являются субстратами для посттрансляционной модификации многочисленных внутриклеточных белков, включая ГФ-связывающие белки [57, 58]. Влияние статинов на функции тромбоцитов может осуществляться и через активацию эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к увеличению концентрации NO, продукция которого подавляет экспрессию тканевого фактора в эндотелиальных клетках. Уменьшение экспрессии

тканевого фактора на фоне приёма статинов в свою очередь снижает образование тромбина, сильного агониста агрегации тромбоцитов. Также антитромбоцитарная активность статинов может быть связана с уменьшением содержания холестерина в мембране тромбоцитов [58].

В исследовании *Notarbartolo et al.* лечение симвастатином в дозе, снижающей уровень холестерина ЛПНП на 30-40% у пациентов с гиперхолестеринемией IIa типа, привело к нормализации повышенной агрегации тромбоцитов *ex vivo* и снижению экскреции 11-дегидротромбоксана В2 с мочой на 50% по сравнению с плацебо, при этом изменение экскреции коррелировало со снижением общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо-липопротеина В [58].

В группе женщин с нарушением чувствительности к инсулину на фоне висцерального ожирения улучшение чувствительности к инсулину, достигнутое с помощью трёхнедельного применения пиоглитазона, было ассоциировано со значимым снижением концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче без изменения массы тела. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что резистентность к инсулину является основной детерминантой активации тромбоцитов при ожирении у женщин [56].

У женщин с ожирением наблюдалось статистически значимое снижение уровня 11-дегидротромбоксана В2 после успешного снижения массы тела на фоне 12-недельной диетотерапии со среднесуточной калорийностью рациона менее 1200 ккал [55, 56].

У пациентов с ожирением, перенесших лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, спустя 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства отмечалось снижение концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче с 1443 до 715 и 564 пг/мг креатинина, соответственно [91].

Прогностическое значение уровня 11-дегидротромбоксана В2. Учитывая стабильность экскреции 11-дегидротромбоксана В2

с мочой при сахарном диабете, этот неинвазивный биомаркер активации тромбоцитов представляется подходящим для тестирования в качестве предиктора сосудистых событий в течение длительного периода наблюдения в этой клинической группе [69].

В исследовании *McCullough et al.* было обнаружено, что риск смерти пациентов со стабильной ИБС увеличивался пропорционально повышению концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче, даже после исключения влияния возраста, функции почек, фракции выброса левого желудочка и сопутствующих заболеваний [92].

В исследовании CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), пациенты, принимавшие аспирин в дозе 150 мг в сутки и более, имели более низкие концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче, чем пациенты, принимавшие менее 100 мг в сутки или принимавшие от 100 до 149 мг в сутки, однако существенных различий между двумя группами с более низкими дозами аспирина обнаружено не было.

Концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в пределах верхнего квартиля у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, получавших аспирин в дозировках от 75 до 162 мг/сутки, были ассоциированы с повышением вероятности развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний).

Применение аспирина совместно с клопидогрелем не приводило к снижению концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче по сравнению с применением аспирина совместно с плацебо и не уменьшало риск возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с высокими концентрациями 11-дегидротромбоксана В2 в моче [53].

В исследовании LTIMI (Leukotrienes and Thromboxane In Myocardial Infarction) у пациентов с наиболее выраженным снижением фракции выброса левого желудочка (<30%) во время острого инфаркта миокарда вы-

являлись наиболее высокие концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче. Уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче при поступлении также был предиктором фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов при обследовании через 1 год: концентрация биомаркера в моче была выше у пациентов с сниженной ФВЛЖ по сравнению с теми, кто имел нормальные значения данного показателя. При этом уровни 11-дегидротромбоксана В2 в образцах мочи, взятых через 1 месяц и через 1 год после острого инфаркта миокарда с ФВЛЖ не коррелировали. Кроме того, высокие концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче при поступлении в стационар были ассоциированы с высокой кумулятивной частотой сердечно-сосудистых событий за 1 год наблюдения [93].

Заключение. На сегодняшний день понятия резистентности к аспирину, неэффективности лечения аспиринотерапией и невосприимчивости к нему активно обсуждаются в научной литературе и не имеют общепринятых опреде-

лений. Известны многочисленные факторы риска, способствующие развитию резистентности, но их клиническое значение требует дальнейшего исследования.

Данные о распространённости резистентности к терапии аспирином противоречивы в связи с неоднородностью клинических групп, используемых лабораторных методов и критериев диагностики, поэтому актуальным вопросом остаётся изучение сопоставимости результатов различных методов, используемых для оценки тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов, а также стандартизация методов и критериев диагностики.

Результаты клинических исследований показывают, что уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче обладает самостоятельным прогностическим значением в отношении риска сердечно-сосудистых событий, что позволяет предполагать возможность использования данного маркера для стратификации риска и разработки персонализированных подходов к антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet. **2009**;373(9678):1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
2. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. *Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet. **2018**;392(10152):1036-1046. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ. 2002;324(7329):71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
4. Christiansen M, Grove EL, Hvas AM. *Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit-A Systematic Review and Meta-Analysis*. Semin Thromb Hemost. **2019**;45(5):478-489. DOI: 10.1055/s-0039-1687905.
5. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. *Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events*. Circulation. **2002**;105(14):1650-1655. DOI: 10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07.
6. Awtry EH, Loscalzo J. *Aspirin*. Circulation. **2000**;101(10):1206-1218. DOI: 10.1161/01.cir.101.10.1206.
7. Hankey GJ, Eikelboom JW. *Aspirin resistance*. Lancet. **2006**;367(9510):606-617. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
8. Bhatt DL, Topol EJ. *Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy*. Nat. Rev. Drug Discov. **2003**;2:15-28. DOI: 10.1038/nrd985.

9. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. *Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach*. Platelets. **2002**;13(1):37-40. DOI: 10.1080/09537100120104890.
10. Floyd CN, Ferro A. *Mechanisms of aspirin resistance*. Pharmacol Ther. **2014**;141(1):69-78. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.
11. Schwartz KA. *Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance*. Neurohospitalist. **2011**;1(2):94-103. DOI: 10.1177/1941875210395776.
12. Hally KE, La Flamme AC, Larsen PD, Harding SA. *Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction*. Thromb Res. **2017**;158:8-15. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.031.
13. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. *Aspirin resistance and genetic polymorphisms*. J Thromb Thrombolysis. **2002**;14(1):51-58. DOI: 10.1023/a:1022066305399.
14. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. *Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study*. Circulation. **2001**;103(25):3051-3056. DOI: 10.1161/01.cir.103.25.3051.
15. Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al. *Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin*. Pharmacogenomics. **2007**;8(6):577-586. DOI: 10.2217/14622416.8.6.577.
16. Goodman T, Ferro A, Sharma P. *Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review*. Br J Clin Pharmacol. **2008**;66(2):222-232. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x
17. Würtz M, Kristensen SD, Hvas AM, et al. *Pharmacogenetics of the antiplatelet effect of aspirin*. Curr Pharm Des. **2012**;18(33):5294-5308. DOI: 10.2174/138161212803251907.
18. Weng Z, Li X, Li Y, et al. *The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis*. PLoS One. **2013**;8(11):e78093. DOI: 10.1371/journal.pone.0078093.
19. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. *Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Expert Rev Clin Pharmacol. **2011**;4(5):605-621. DOI: 10.1586/ecp.11.36.
20. Gengo FM, Rubin L, Robson M, et al. *Effects of Ibuprofen on the Magnitude and Duration of Aspirin's Inhibition of Platelet Aggregation: Clinical Consequences in Stroke Prophylaxis*. J Clin Pharmacol. **2008**;48:117-122. DOI: 10.1177/0091270007310379.
21. Greig GM, Francis DA, Falgout JP, et al. *The interaction of arginine 106 of human prostaglandin G/H synthase-2 with inhibitors is not a universal component of inhibition mediated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Mol Pharmacol. **1997**;52(5):829-838. DOI: 10.1124/mol.52.5.829.
22. Angiolillo DJ, Weisman SM. *Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen*. Am J Cardiovasc Drugs. **2017**;17(2):97-107. DOI: 10.1007/s40256-016-0200-5.
23. Elliott MA. *The Aspirin-NSAID Interaction: More Data, But a Lack of Clarity Remains*. J Am Coll Cardiol. **2018**;71(16):1752-1754 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.034.
24. Rainsford KD. *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. Inflammopharmacol. **2009**;17:275-342 DOI: 10.1007/s10787-009-0016-x.
25. MacDonald TM, Wei L. *Is there an Interaction between the Cardiovascular Protective Effects of Low-Dose Aspirin and Ibuprofen?* Basic Clin Pharmacol Toxicol. **2006**;98:275-280. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_371.x.
26. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin*. N Engl J Med. **2001**;345:1809-17. DOI: 10.1056/NEJMoa003199.
27. Poorani R, Bhatt AN, Dwarakanath BS, et al. *COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance*. Eur J Pharmacol. **2016**;785:116-132. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.049.
28. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. *Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events*

- in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study.* BMJ. **2011**;342:d2690. DOI: 10.1136/bmj.d2690.
29. Giraud MN, Sanduja SK, Felder TB, et al. *Effect of omeprazole on the bioavailability of unmodified and phospholipid-complexed aspirin in rats.* Aliment Pharmacol Ther. **1997**;11:899-906. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00216.x.
 30. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. *Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* J Am Coll Cardiol. **2017**;69(6):603-612. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.
 31. Haastруп PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. *Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid.* Basic Clin Pharmacol Toxicol. **2015**;116(3):212-215. DOI: 10.1111/bcpt.12362.
 32. Cox D, Fitzgerald DJ. *Lack of Bioequivalence Among Low-dose, Enteric-coated Aspirin Preparations.* Clin. Pharmacol Ther. **2018**;103(6):1047-1051. DOI: 10.1002/cpt.874.
 33. Kaur R, Kaur M, Singh J. *Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies.* Cardiovasc Diabetol. **2018**;17(1):121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3.
 34. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, et al. *Glycated low-density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study.* J Clin Endocrinol Metab. **2002**;87:2180-4. DOI: 10.1210/jcem.87.5.8466.
 35. Simeone P, Boccatonda A, Liani R, Santilli F. *Significance of urinary 11-dehydro-thromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis.* Ageing Res Rev. **2018**;48:51-78. DOI: 10.1016/j.arr.2018.09.004.
 36. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. *Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels.* Prostaglandins Other Lipid Mediat. **2015**;116-117:131-135. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.
 37. Koch KL, Calles-Escandón J. *Diabetic Gastroparesis.* Gastroenterol Clin North Am. **2015**;44(1):39-57. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.005.
 38. Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. *Diabetic gastroparesis.* Br Med Bull. **2013**;105:213-230. DOI: 10.1093/bmb/ldt003
 39. Patrono C, Rocca B. *Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease.* Front Pharmacol. **2019**;10:1244. DOI: 10.3389/fphar.2019.01244.
 40. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. *Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis.* Eur Heart J. **2018**;39(19):1672-1686f. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy066.
 41. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. *Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials.* Lancet. **2018**;392(10145):387-399. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
 42. Patrono C, Rocca B, De Stefano V. *Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia.* Blood. **2013**;121(10):1701-1711. DOI: 10.1182/blood-2012-10-429134.
 43. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, et al. *Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden.* Am J Hematol. **2009**;84(2):102-108. DOI: 10.1002/ajh.21338.
 44. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. *Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target.* Blood. **2012**;119(15):3595-3603. DOI: 10.1182/blood-2011-06-359224.
 45. Lordkipanidzé M. *Platelet Function Tests.* Semin Thromb Hemost. **2016**;42(03):258-267. DOI: 10.1055/s-0035-1564834.
 46. Nurden AT. *Platelets, inflammation and tissue regeneration.* Thromb Haemost. **2011**;105 Suppl 1:S13-S33 DOI: 10.1160/THS10-11-0720.
 47. McFadyen JD, Kaplan ZS. *Platelets are not just for clots.* Transfus Med Rev. **2015**;29(2):110-119 DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.006.

48. Hvas AM, Grove EL. *Platelet Function Tests: Preanalytical Variables, Clinical Utility, Advantages, and Disadvantages*. Methods Mol Biol. **2017**;1646:305-320 DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1_24.
49. Gawaz M, Langer H, May AE. *Platelets in inflammation and atherogenesis*. J Clin Invest. **2005**;115(12):3378-3384 DOI: 10.1172/JCI27196.
50. Roberts LJ 2nd, Sweetman BJ, Oates JA. *Metabolism of thromboxane B2 in man. Identification of twenty urinary metabolites*. J Biol Chem. **1981**;256(16):8384-93. PMID: 7263660.
51. Olson MT, Kickler TS, Lawson JA, et al. *Effect of assay specificity on the association of urine 11-dehydro thromboxane B2 determination with cardiovascular risk*. J Thromb Haemost. **2012**;10(12):2462-2469. DOI: 10.1111/jth.12026.
52. Geske FJ, Guyer KE, Ens G. *AspirinWorks: a new immunologic diagnostic test for monitoring aspirin effect*. Mol Diagn Ther. **2008**;12(1):51-54. DOI: 10.1007/BF03256268.
53. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. *Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk*. Circulation. **2008**;118(17):1705-1712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
54. Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. *Sex Differences in Platelet Reactivity and Response to Low-Dose Aspirin Therapy*. JAMA. **2006**;295(12):1420-1427. DOI: 10.1001/jama.295.12.1420.
55. Davì G, Guagnano MT, Ciabattone G, et al. *Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress*. JAMA. **2002**;288(16):2008-2014. DOI: 10.1001/jama.288.16.2008.
56. Basili S, Pacini G, Guagnano MT, et al. *Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women*. J Am Coll Cardiol. **2006**;48(12):2531-2538. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.040.
57. Ferroni P, Basili S, Santilli F, Davì G. *Low-density lipoprotein-lowering medication and platelet function*. Pathophysiol Haemost Thromb. **2006**;35(3-4):346-354. DOI: 10.1159/000093226.
58. Notarbartolo A, Davì G, Averna M, et al. *Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **1995**;15(2):247-251. DOI: 10.1161/01.atv.15.2.247.
59. Dragani A, Falco A, Santilli F, et al. *Oxidative stress and platelet activation in subjects with moderate hyperhomocysteinaemia due to MTHFR 677 C→T polymorphism*. Thromb. Haemost **2012**;108(09):533-542. DOI: 10.1160/th11-12-0899.
60. Di Minno MN, Pezzullo S, Palmieri V, et al. *Genotype-independent in vivo oxidative stress following a methionine loading test: maximal platelet activation in subjects with early-onset thrombosis*. Thromb Res. **2011**;128(4):e43-e48. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.017.
61. Abhinand PA, Manikandan M, Mahalakshmi R, Ragunath PK. *Meta-analysis study to evaluate the association of MTHFR C677T polymorphism with risk of ischemic stroke*. Bioinformation. **2017**;13(6):214-219. DOI: 10.6026/97320630013214.
62. De Franchis R, Fermo I, Mazzola G, et al. *Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia*. Thromb Haemost. **2000**;84(4):576-82. PMID: 11057853.
63. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. *MTHFR 677C→T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-analysis*. JAMA. **2002**;288(16):2023-2031. DOI: 10.1001/jama.288.16.2023.
64. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. *Platelet activation in type 2 diabetes mellitus*. J Thromb Haemost. **2004**;2(8):1282-1291. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00836.x.
65. Ha H, Lee HB. *Oxidative stress in diabetic nephropathy: basic and clinical information*. Curr Diab Rep. **2001**;1(3):282-287. DOI: 10.1007/s11892-001-0047-1.
66. Davì G, Ciabattone G, Consoli A, et al. *In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation*. Circulation. **1999**;99(2):224-229. DOI: 10.1161/01.cir.99.2.224.

67. De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. *Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. Circulation. **2014**;130(13):1110-1130. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000034.
68. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, et al. *In Vivo Platelet Activation and Aspirin Responsiveness in Type 1 Diabetes*. Diabetes. **2016**;65(2):503-509. DOI: 10.2337/db15-0936.
69. Santilli F, Zaccardi F, Liani R, et al. *In vivo thromboxane-dependent platelet activation is persistently enhanced in subjects with impaired glucose tolerance*. Diabetes Metab Res Rev. **2020**;36(2):e3232. DOI: 10.1002/dmrr.3232.
70. Dolegowska B, Błogowski W, Kedzierska K, et al. *Platelets arachidonic acid metabolism in patients with essential hypertension*. Platelets. **2009**;20(4):242-249. DOI: 10.1080/09537100902849836.
71. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. *Determinants of platelet activation in human essential hypertension*. Hypertension. **2004**;43(1):64-70. DOI: 10.1161/01.HYP.0000105109.44620.1B.
72. Guagnano MT, Ferroni P, Santilli F, et al. *Determinants of platelet activation in hypertensives with microalbuminuria*. Free Radic Biol Med. **2009**;46(7):922-927. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.005.
73. Barua RS, Sharma M, Dileepan KN. *Cigarette Smoke Amplifies Inflammatory Response and Atherosclerosis Progression Through Activation of the H1R-TLR2/4-COX2 Axis*. Front Immunol. **2015**;6:572. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00572.
74. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, et al. *Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction*. Cardiovascular Research. **2011**;90(3):475-483. DOI: 10.1093/cvr/cvr032.
75. Barbieri SS, Weksler BB. *Tobacco smoke cooperates with interleukin-1beta to alter beta-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo*. FASEB J. **2007**;21(8):1831-1843. DOI: 10.1096/fj.06-7557com.
76. Lowe FJ, Gregg EO, McEwan M. *Evaluation of biomarkers of exposure and potential harm in smokers, former smokers and never-smokers*. Clin Chem Lab Med. **2009**;47(3):311-320. DOI: 10.1515/cclm.2009.069.
77. Oliveri D, Liang Q, Sarkar M. *Real-World Evidence of Differences in Biomarkers of Exposure to Select Harmful and Potentially Harmful Constituents and Biomarkers of Potential Harm between Adult E-Vapor Users and Adult Cigarette Smokers*. Nicotine Tob Res. **2019**;ntz185. DOI: 10.1093/ntr/ntz185.
78. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, et al. *Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients*. Blood Cancer J. **2017**;7(12):662. DOI: 10.1038/s41408-017-0035-6.
79. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. *Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia*. Am J Med. **2004**;117(10):755-761. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.032.
80. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. *Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients*. Blood. **2011**;117(22):5857-5859. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002.
81. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. *Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera*. J Clin Oncol. **2005**;23(10):2224-2232. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.062.
82. Ferrante E, Vazzana N, Santilli F, et al. *Determinants of thromboxane biosynthesis in rheumatoid arthritis: Role of RAGE and oxidant stress*. Free Radic Biol Med. **2010**;49(5):857-864. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.009.
83. Ferro D, Basili S, Roccaforte S, et al. *Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. **1999**;42(12):2689-2697. DOI: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2689::AID-ANR27>3.0.CO;2-X.
84. Di Sabatino A, Santilli F, Guerri M, et al. *Oxidative stress and thromboxane-dependent platelet activation in inflammatory bowel disease: effects of anti-TNF- α treatment*. Thromb Haemost. **2016**;116(3):486-495. DOI: 10.1160/TH16-02-0167.

85. Macclouf J, Folco G, Patrono C. *Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease*. Thromb Haemost. **1998**;79:691-705. PMID: 9569176.
86. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA. **2001**;286(8):954-959. DOI: 10.1001/jama.286.8.954.
87. McGettigan P, Henry D. *Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2*. JAMA. **2006**; 296(13):1633-1644. DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60011.
88. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials*. BMJ. **2006**;332(7553):1302-1308. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
89. Bhatt DL. *NSAIDs and the risk of myocardial infarction: do they help or harm?* Eur Heart J. **2006**; 27(14):1635-1636. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl090.
90. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. *Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review*. JAMA. **2007**;297(18):2018-2024. DOI: 10.1001/jama.297.18.2018.
91. Santilli F, Guagnano MT, Innocenti P, et al. *Pentraxin 3 and Platelet Activation in Obese Patients After Gastric Banding*. Circ J. **2016**;80(2):502-511. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0721.
92. McCullough PA, Vasudevan A, Sathyamoorthy M, et al. *Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease*. Am J Cardiol. **2017**;119(7):972-977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
93. Szczeklik W, Stodólkiewicz E, Rzeszutko M, et al. *Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 as a Predictor of Acute Myocardial Infarction Outcomes: Results of Leukotrienes and Thromboxane In Myocardial Infarction (LTIMI) Study*. J Am Heart Assoc. **2016**;5(8):e003702. DOI: 10.1161/JAHA.116.003702.

Поступила в редакцию: 12.02.2020

После доработки: 17.04.2020

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

О. Н. Василькова ¹, Т. В. Мохорт ², В. К. Байрашева ³, Л. Е. Коротаева ⁴,
Ю. И. Ярец ⁴, О. Н. Шестовец ⁴, Я. А. Боровец ¹, Е. П. Науменко ⁴

¹ Гомельский государственный медицинский университет

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, 5

² Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Россия, 197341 г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁴ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ильича, 290

✉ Василькова Ольга Николаевна – olga.n.vasilkova@gmail.com

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ангиопатий при сахарном диабете (СД), в том числе и диабетической болезни почек (ДБП). В данной работе мы оценили уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП). В исследование было включено 64 пациента с СД 2 типа в возрасте от 34 до 84 лет. Были получены данные об изменении сывороточных уровней FGF-23, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП. При проведении множественного регрессионного анализа был показан независимый характер взаимосвязи между сывороточными уровнями FGF-23 и креатинина.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая болезнь почек, фактор роста фибробластов-23, цитокины, воспаление.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ) № М17РМ-113 от 01.06.2017 и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта 17-54-04080.

EVALUATION OF THE LEVELS OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-23) AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. M. Vasilkova ¹, T. V. Mokhort ², V. K. Bayrasheva ³, L. E. Korotaeva ⁴,
Yu. I. Yarets ⁴, O. N. Shestovets ⁴, Ya. A. Borovets ¹, E. P. Naumenko ⁴

¹ Gomel State Medical University

5 Lange St., 246000 Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Minsk, Belarus

³ Almazov National Medical Research Centre

2 Akkuratova St., 197341 Saint Petersburg, Russia

⁴ The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

290 Ilycha St., 246000 Gomel, Belarus

✉ Vasilkova Volha – olga.n.vasilkova@gmail.com

Recently, inflammatory and regulatory mechanisms that are involved in the onset and progression of angiopathies in diabetes mellitus (DM), including diabetic kidney disease (DKD), have been studied. In this study, we assessed the levels of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and inflammatory markers in patients with type 2 DM and different stages of chronic kidney disease (CKD). We investigated 64 patients with type 2 DM aged 34–84 years. The results showed significant changes in the levels of FGF-23, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), C-reactive protein (CRP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and interleukin-6 (IL-6) with the progression of CKD in patients with type 2 diabetes. Multiple regression analysis demonstrated the presence of an independent interconnection between serum levels of FGF-23 and creatinine.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, fibroblast growth factor-23, cytokines, inflammation.

Funding: This research work was carried out within the framework research supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) No. M17PM-113 and by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project No 17-54-04080.

Диабетическая нефропатия или диабетическая болезнь почек (ДБП) – одно из наиболее частых и грозных осложнений сахарного диабета (СД). Диабетическое поражение почек в настоящее время занимает первое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности в развитых странах [1]. Сложность своевременного выявления поражения почек при СД и профилактики его прогрессирования связана с длительным ла-

тентным течением процесса. Показано, что прогрессирующие изменения в клубочках и тубулоинтерстиции могут присутствовать у пациентов с нормо- и микроальбуминурией, без клинических проявлений нефропатии [2]. Главным, но не единственным патогенетическим фактором ДБП является гипергликемия. Повреждающий эффект высокого уровня глюкозы, продуктов неферментативного гликирования и оксидативного стресса усугубляются

частым наличием у пациентов с СД таких факторов риска поражения почек, как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия [3].

Известно, что достижение стойкой нормогликемии, наряду с коррекцией липидного спектра и нормализацией уровня артериального давления, является необходимым условием для профилактики развития и прогрессирования ДБП. Тем не менее, у значительной части пациентов на фоне проводимой терапии наблюдается неуклонное прогрессирование ДБП, что свидетельствует о влиянии других важных патогенетических факторов, одним из которых выступает системное и локальное воспаление. Доказано, что в патогенезе диабетической нефропатии важную роль играют различные цитокины, которые участвуют в развитии тубулоинтерстициального воспаления в почечных клубочках [4-6]. Изучение роли цитокинов в развитии воспалительного процесса является актуальной задачей современной медицины в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия. Известно, что пациенты с ДБП в сочетании с СД 2 типа характеризуются тяжелым поражением коронарных артерий и плохим сердечно-сосудистым прогнозом, что также диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [7, 8].

Цель исследования – оценить уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП).

Пациенты и методы. В обследовании приняло участие 64 пациента (15 мужчин и 49 женщин) с СД 2 типа на разных стадиях ХБП, проходивших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель. Возраст пациентов составил от 34 до 84 лет (средний возраст $48,0 \pm 4,5$ лет). Лабораторное исследование включало оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного

спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП), уровней ФНО-альфа, С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного СРБ (вчСРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле CKD-EPI, определения уровня альбуминурии. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями NKF-K/DOQI.

Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. Количественную концентрацию FGF-23 (C-Terminal) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). Данные представляли в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки переменных в случае малых выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна-Уитни. Множественный регрессионный анализ проводился для определения влияния провоспалительных цитокинов на уровень креатинина. Переменные одномерного анализа были отобраны для дальнейшего многомерного регрессионного анализа. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, продолжительности СД, индексу массы тела (ИМТ), гликированному гемоглобину, показателям липидного спектра крови. Величины клинического систолического АД и клинического диастолического АД достоверно не различались между группами. Однако были

Таблица 1

Характеристика пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП

Параметры	ХБП 1 n=16	ХБП 2 n=18	ХБП 3 n=14	ХБП 4 n=8	ХБП 5 n=8	P ANOVA
Возраст, лет	56,2±9,4	60,6±8,9	63,1±7,2	57,5±8,7	61,2±15,0	0,13
Стаж СД, лет	11,5±9,6	11,9±9,6	11,3±7,9	14,7±4,7	10,2±7,3	0,41
ИМТ, кг/м ²	37,2±22,2	34,8±6,6	36,1±9,0	33,4±8,4	27,9±6,9	0,30
САД, мм рт ст	131,8±15,7	135,9±13,9	131,8±8,7	139,2±23,7	129,2±30,4	0,77
ДАД, мм рт ст	87,1±16,7	83,6±5,6	81,8±6,0	84,2±12,0	79,2±13,6	0,77
HbA1c, %	8,6±1,8	9,1±1,6	8,9±1,7	8,9±1,5	8,7±1,0	0,85
Холестерин, ммоль/л	4,9±1,2	5,3±0,9	5,1±1,6	6,8±2,0	5,7±1,3	0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	1,9±0,8	2,3±1,2	2,2±1,1	1,7±0,9	0,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,0	3,1±0,7	2,8±1,3	5,3±1,6	3,6±1,2	0,12
Кальций общий, ммоль/л	2,4±0,2	2,4±0,2	2,4±0,1	2,4±0,1	2,5±0,9	0,48
Фосфор, ммоль/л	1,2±0,2	1,2±0,2	1,2±0,4	1,2±0,1	1,8±0,5	0,11
Креатинин, мк- моль/л	63,1±10,6	76,7±9,2	112,8±21,9	201,0±41,4	518,8±132,1	0,0001
Суточная протеи- нурия, г/сут	0,02±0,02	0,01±0,02	0,02±0,03	0,96±1,12	1,27±1,48	0,006
FGF-23, пкмоль/л	0,9±1,4	0,9±1,4	0,9±0,5	6,2±4,2	9,9±4,5	0,0001
ФНО-альфа, пг/мл	12,9±7,3	13,1±7,5	12,2±8,6	20,6 ± 9,2	34,7±16,2	0,028
СРБ, мг/л	3,7±2,9	4,2±3,9	9,3±6,2	11,9±6,1	22,5±14,6	0,0003
вчСРБ, мг/л	4,8±3,4	5,1±4,1	11,1±7,3	14,9±8,6	31,9±21,5	0,0004
ИЛ-6, мг/мл	1,7±1,1	2,7±2,1	2,8±2,7	13,9±2,9	51,8±11,9	0,02

отмечены различия в следующих показателях: уровни СРБ, вчСРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа достигали своих максимальных значений при снижении СКФ менее 15 мл/мин (34,7±16,2 пг/мл, 22,5±14,6 мг/л, 31,9±21,5 мг/л, 51,8±11,9 мг/мл, соответственно, $p<0,05$).

При исследовании уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23 выявлено его повышение уже на ранних стадиях ХБП (согласно инструкции к набору реагентов для проведения иммуноферментного анализа, среднее значение у здоровых лиц – 0,8 пк-

моль/л) и нарастание его уровня по мере развития почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии (таблица 1, рисунок 1).

Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнями FGF-23 и ФНО-альфа ($r=0,55$, $p<0,001$), FGF-23 и СРБ ($r=0,56$, $p<0,001$), FGF-23 и вчСРБ ($r=0,57$, $p<0,001$) и FGF-23 и ИЛ-6 ($r=0,94$, $p=0,0051$). Между вышеперечисленными цитокинами и уровнем креатинина также имелась достоверная корреляционная связь (креатинин и FGF-23: $r=0,37$, $p=0,004$, креатинин и ФНО-

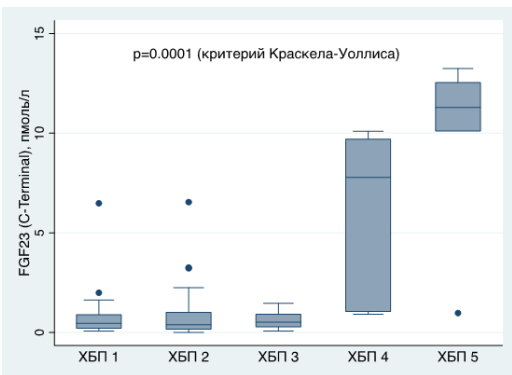


Рисунок 1. Уровень FGF-23 в зависимости от стадии ХБП

альфа: $r=0,413$, $p=0,001$, креатинин и ИЛ-6: $r=0,34$, $p=0,006$, креатинин и СРБ: $r=0,33$, $p=0,01$, креатинин и вЧСРБ: $r=0,43$, $p=0,001$.

Далее нами был проведен множественный регрессионный анализ, который показал, что уровень FGF-23, в отличие от концентраций провоспалительных цитокинов, является не-

зависимым предиктором сыровоточного креатинина ($\beta=18,87$, $p=0,015$) (таблица 2).

Таблица 2
Множественный регрессионный анализ креатинина со значимыми факторами

Переменные	β	P	95% ДИ
Стаж СД	1,95	0,055	-0,04;3,94
ФНО-альфа	2,41	0,055	-0,05;4,88
Интерлейкин-6	2,00	0,303	-1,85;5,85
вЧСРБ	0,92	0,457	-1,54;3,37
FGF-23	18,87	0,015	3,80;33,94

Обсуждение результатов. Диабетическая болезнь почек является одним из наиболее тяжёлых клинических осложнений СД 2 типа и одной из основных причин развития терми-

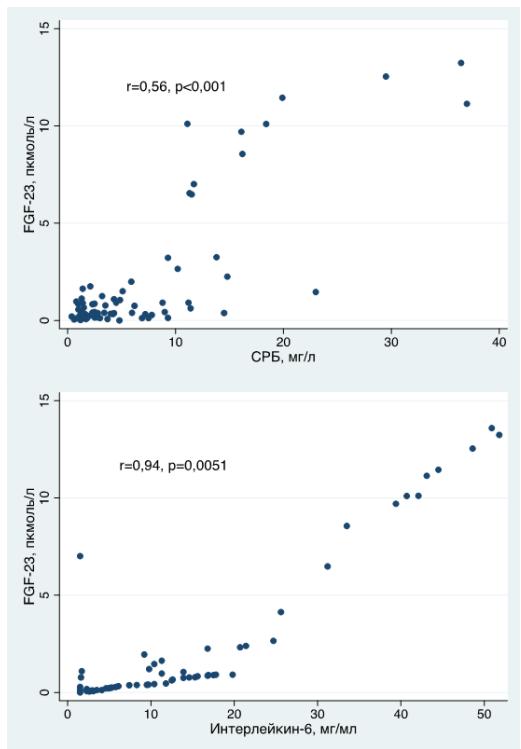
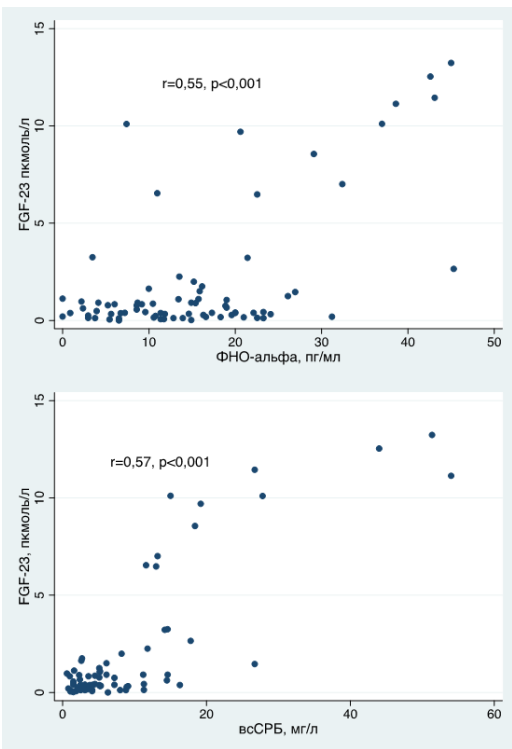


Рисунок 2. Взаимосвязь уровней FGF-23 и маркеров воспаления

нальной стадии хронической болезни почек, что в дальнейшем требует проведения заместительной терапии или трансплантации почек. Одним из мощных факторов повреждения органов и тканей при сахарном диабете считается гипергликемия, которая способствует неконтролируемой активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Совокупность всех патологических процессов приводит к активной перестройке соединительной ткани и необратимым изменениям сосудистой стенки, а также быстрому росту атеросклеротических бляшек.

В последнее время активно изучаются воспалительные и регуляторные механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ангиопатии при СД [9]. По мнению многих исследователей, самостоятельное значение в развитии ДБП имеет системное и локальное воспаление [10-12]. Неблагоприятные почечные эффекты имеют такие цитокины как ФНО-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и другие [13]. Их могут продуцировать не только клетки, которые, согласно традиционным представлениям, участвуют в воспалительных процессах, но также клетки жировой ткани и различных структур почек (в том числе подоциты, мезангиальные и канальцевые эпителиальные клетки) [10]. При этом немаловажным является именно местная продукция цитокинов в почках, которая стимулируется ангиотензином II и альдостероном [14]. Вышеописанные механизмы могут способствовать автономному развитию воспаления в почках, которое может продолжаться, несмотря на коррекцию нарушений углеводного обмена [10].

Известно, что уровень ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом в среднем в 3-4 раза выше, чем у здоровых лиц, причём, по данным некоторых авторов, увеличение концентрации этого цитокина наблюдается задолго до появления явных нарушений углеводного обмена [15, 16]. С развитием поражения почек у больных СД 2 типа наблюдается дальнейшее на-

растание его уровня [17]. При этом уровень ФНО-альфа прямо коррелирует с альбуминурией и обратно – со скоростью клубочковой фильтрации [18, 19]. Эти данные согласуются с полученными в нашей работе результатами, где уровень ФНО-альфа возрастал от ХБП 1 стадии до ХБП 5 стадии с $12,9 \pm 7,3$ пг/мл до $34,7 \pm 16,2$ пг/мл при $p < 0,05$ и положительно коррелировал с уровнем креатинина ($r = 0,413$, $p = 0,001$).

В отличие от ФНО-альфа, сывороточный уровень ИЛ-6 значительно возрастает лишь при развитии протеинурической стадии диабетической нефропатии [20, 21]. В нашей работе максимально высокие уровни ИЛ-6 наблюдались у пациентов с ХБП 4 и ХБП 5 и составили $13,9 \pm 2,9$ и $51,8 \pm 11,9$ мг/мл, соответственно. Вероятность наличия протеинурии на этой стадии ХБП велика, что еще раз подтверждает согласованность наших результатов с множеством других исследований.

Отдельно необходимо остановиться на обсуждении СРБ, которые многие клиницисты рассматривают как основной показатель активности воспаления. В отношении пациентов с СД следует отметить, что уровень СРБ весьма неспецифичен и не может быть использован для наблюдения за развитием ранних стадий диабетического поражения почек. По мере прогрессирования хронической болезни почек концентрация СРБ возрастает, однако она по-прежнему сильно подвержена влиянию других факторов [22, 23]. В нашей работе были выявлены корреляции слабой силы между СРБ и креатинином, а также вСРБ и креатинином, однако данные множественного регрессионного анализа не подтвердили наличие независимых связей между этими показателями.

В 2008 г. *O. Gutierrez u соавт.* [24] стали первыми, кто продемонстрировал сильную связь между уровнем FGF-23 в сыворотке крови и летальностью среди «диализных» пациентов. FGF-23 является фактором роста, секретирующимся остеобластами/остеоцитами. Дей-

ствуя на почки путем активации комплекса FGF-рецептор/Клото-ко-рецептор, он выступает как регулятор уровня фосфатов и активатор 1,25-дигидроксивитамина D [25]. На сегодняшний день известно, что уровень FGF-23 в сыворотке крови повышен при ХБП и связан с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти пациентов с ХБП [26-28]. В проведенном нами исследовании было отмечено, что уровень FGF-23 выше значений, характерных для здоровых лиц, уже на ранних стадиях ХБП, и прогрессирование ХБП ассоциировано с его дальнейшим повышением. Результаты выполненного множественного регрессионного анализа показали, что взаимосвязь FGF-23 и креатинина является независимой ($\beta=18,87$, $p=0,015$).

Лимитирующими факторами нашего исследования являлись: небольшой объем выборки и отсутствие возможности сопоставить изменения уровня FGF-23 с изменением концентраций других биологически активных веществ, с которыми взаимосвязаны эффекты

FGF-23 (витамин D, паратиреоидный гормон, белок Клото).

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о прогрессирующем повышении сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2 типа на фоне развития хронической болезни почек. Кроме того, уже на ранних стадиях ДБП наблюдается значительное повышение уровня FGF-23, который, по последним данным, обладает прогностическим значением в отношении риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых событий. С нашей точки зрения, воздействие на воспалительные механизмы должно рассматриваться как одно из наиболее перспективных направлений развития фармакотерапии ДБП, и дальнейшее накопление данных о противовоспалительных свойствах различных препаратов и прогностическом значении маркеров воспаления является необходимым условием повышения эффективности лечения этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке* // Тер. архив. **2016**. № 6. С. 84-88. [Shestakova MV. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century*. Ter. Arkhiv. **2016**;(6):84-88. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688684-88.
2. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Рогова И.П., и др. *Почки при сахарном диабете*. Новосибирск: Изд-во НГТУ; **2008**. [Bondar' IA, Klimontov VV, Rogova IP, et al. *Pochki pri saharnom diabete*. Novosibirsk: Izd-vo NGTU; **2008**. (In Russ.)].
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. М.: Медицинское информационное агентство; **2009**. [Shestakova MV, Dedov II. *Saharnyi diabet i hronicheskaja bolezni' почек*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; **2009**. (In Russ.)].
4. Pérez-Morales RE, del Pino MD, Valdivielso JM, et al. *Inflammation in Diabetic Kidney Disease*. *Nephron* **2019**;143:12-16. DOI: 10.1159/000493278.
5. Андреева А.С., Хамнуева А.Ю., Шагун О.В. *Роль цитокинов в патогенезе сахарного диабета* // Сибирский медицинский журнал. **2005**. № 1. С. 5-7. [Andreeva AS, Hamnueva AJu, Shagun OV. *Rol' citokinov v patogeneze saharnogo diabeta*. Sibirskii medicinskii zhurnal. **2005**;(1):5-7. (In Russ.)].
6. Газизова Г.Р. *Роль воспалительных цитокинов при диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа* // Казанский медицинский журнал. **2013**. Т. 94. № 1. С. 105-109. [Gazizova GR. *Rol' vospalitel'nyh citokinov pri diabeticheskoi nefropatii u beremennyh s saharnym diabetom 1-go tipa*. Kazanskii medicinskii zhurnal. **2013**;94(1):105-109. (In Russ.)].

7. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. European Heart Journal. **2007**;28(1):88-136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.
8. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Cardiol Clin. **2014**;32(3):439-455. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.001.
9. Ehses JA, Böni-Schnetzler M, Faulenbach M, Donath MY. *Macrophages, cytokines and beta-cell death in type 2 diabetes*. Biochem Soc Trans. **2008**;36(3):340-342. DOI: 10.1042/BST0360340.
10. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. *Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии* // Нефрология. **2011**. Т. 15. № 4. С. 21-26. [Pchelin IY, Shishkin AN, Lapteva OA. *Rol' sistemnogo i lokal'nogo vospaleniya v razvitiy diabeticheskoy nefropatii*. Nefrologiya. **2011**;15(4):21-26. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-21-26.
11. Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. *Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope*. Expert Opin Investig Drugs. **2018**;27(11):917-930. DOI: 10.1080/13543784.2018.1538352.
12. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, et al. *Unraveling the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease*. Int J Mol Sci. **2019**;20(14):3393. DOI: 10.3390/ijms2014339.
13. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM. *Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes?* Curr Diab Rev. **2010**;6:294-303. DOI: 10.2174/157339910793360851.
14. Goldberg RB. *Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications*. J Clin Endocrinol Metab. **2009**;94:3171-3182. DOI: 10.1210/jc.2008-2534.
15. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. *The role of TNF- α in diabetic nephropathy: Pathogenic and therapeutic implications*. Cytokine Growth Factor Rev. **2006**;17:441-450. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.011.
16. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, et al. *Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy*. Curr Diab Rev. **2008**;4:10-17. DOI: 10.2174/157339908783502361.
17. Sahakyan K, Klein B, Lee K, et al. *Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus*. Eur J Endocrinol. **2010**;162(6):1101-1105. DOI: 10.1530/EJE-10-0049.
18. Ng DP, Fukushima M, Tai BC, et al. *Reduced GFR and albuminuria in Chinese type 2 diabetes mellitus patients are both independently associated with activation of the TNF-alpha system*. Diabetologia. **2008**;51(12):2318-2324. DOI: 10.1007/s00125-008-1162-1.
19. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, et al. *Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes*. Clin J Am Soc Nephrol. **2009**;4(1):62-70. DOI: 10.2215/CJN.03010608.
20. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT, et al. *The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus*. Eur J Int Med. **2009**;20:253-260. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.07.008.
21. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, et al. *Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. **2005**;28:2890-2895. DOI: 10.2337/diacare.28.12.2890.
22. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, et al. *Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and metabolic syndrome in the pre- diction of type 2 diabetes*. Diabetes Care. **2005**; 28(10): 2525-2530. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2525.
23. Satchell SC, Tooke JE. *What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium?* Diabetologia. **2008**;51(5):714-725. DOI: 10.1007/s00125-008-0961-8.
24. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. *Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med. **2008**;359:584-592. DOI:10.1056/NEJMoa0706130.

25. Di Marco GS, König M, Stock C, et al. *High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II*. *Kidney Int.* **2013**;83:213-222. DOI: 10.1038/ki.2012.300.
26. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. *Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients*. *Blood Purif.* **2019**;47(S1):24-30. DOI: 10.1159/000496220.
27. Yeung SMH, Binnenmars SH, Gant CM, et al. *Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Normal or Mildly Impaired Kidney Function*. *Diabetes Care.* **2019**; dc190528. DOI: 10.2337/dc19-0528.
28. Isakova T, Cai X, Lee J, et al. *Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD*. *JASN.* **2018**; 29(2):579-590. DOI: 10.1681/ASN.2017070772.

Поступила в редакцию: 10.03.2020

После доработки: 02.04.2020

ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МУЖЧИН ПРИ ОДНОКРАТНОМ ТАБАКОКУРЕНИИ

Н. Хаит , **В. А. Сизова** , **Е. В. Сарчук** 

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (КФУ им. В.И. Вернадского)
Россия, 295051 г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

✉ Хаит Николь – nikolhait@yandex.ru

✉ Сизова Виолетта – svioletta2000@mail.ru

✉ Сарчук Елена Владимировна – sarchuk@rambler.ru

В статье представлены результаты, полученные в ходе изучения влияния однократного выкуривания сигареты у мужчин различного возраста на вариабельность сердечного ритма. Были проанализированы параметры вариабельности сердечного ритма 40 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет с различным стажем табакокурения с помощью программно-технического комплекса ФАЗАГРАФ®. Было выявлено, что у мужчин с небольшим курительным стажем лет после однократного выкуривания сигареты отмечалась значительная централизация управления сердечным ритмом, напряжение механизмов регуляции и снижение приспособительных возможностей кардиогемодинамики. У мужчин-курильщиков со стажем курения более 15 лет при первичном обследовании было выявлено преобладание симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Предложено учитывать полученные данные необходимо для составления прогноза развития кардиогемодинамических изменений у курильщиков; при планировании диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: табакокурение, мужчины, вариабельность сердечного ритма.

INFLUENCE OF TOBACCO INTOXICATION ON VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAC ACTIVITY IN MEN ONCE TOBACCO SMOKING

N. Hait , **V. A. Sizova** , **E. V. Sarchuk** 

Medical Academy named after S.I. Georgievsky (CFU named after V.I. Vernadsky)
5/7 Lenin Blvd, 295051 Simferopol, Russia

✉ Hait Nikol – nikolhait@yandex.ru

✉ Sizova Violetta – svioletta2000@mail.ru

✉ Sarchuk Elena – sarchuk@rambler.ru

The article presents the results obtained by studying the effect of a single cigarette smoking in men of different ages on heart rate variability. We analyzed the parameters of heart rate variability of 40 men aged 18 to 45 years with different lengths of smoking using the FAZAGRAF® software and hardware complex. It was found that in men with little smoking years after a single smoking of a

cigarette, a significant centralization of heart rhythm control, tension in regulatory mechanisms, and a decrease in the adaptive capabilities of cardiohemodynamics were noted. In male smokers with a smoking history of more than 15 years, an initial examination revealed a predominance of sympathetic tone of the autonomic nervous system. It is proposed to take into account the data obtained necessary for making a forecast of the development of cardiodynamic changes in smokers; when planning diagnostic, therapeutic and rehabilitation measures.

Keywords: smoking, men, heart rate variability.

Введение. В настоящее время проблема табакокурения приобретает уровень пандемии. Употребление табака фиксируется у каждого третьего респондента от всего взрослого населения планеты и приводит к каждому 10 летальному исходу, так ежегодно умирает более 2 млн. человек при общей смертности в 5 миллионов в год [1]. Среди молодежи (18-30 лет) 65% употребляют табак в форме сигарет, вейпов и смеси для кальяна, при 100% осведомленности о влиянии, которое оказывают на организм никотин и продукты, его содержащие [2]. По основным показателям здорового образа жизни Россия выделяется по сравнению с развитыми и развивающимися странами. По разным данным, от 60 до 65% российских мужчин и от 17 до 25% женщин являются курильщиками. Отмечается, что впервые пробуют курить в возрасте до 18 лет около 80% мужчин и 50% женщин [3].

Сигарета в среднем содержит 1-3 мг никотина, таким образом при выкуривании одной пачки в день организмом поглощается 20-40 мг никотина. [4]. Никотин – бесцветная маслянистая жидкость, которая распадаясь в легких, поступает в кровь и клетки, после чего в печени превращается в котинин, который, в свою очередь, концентрируется в почках, легких, грудной железе и выделяется с мочой, а также грудным молоком. Никотин является сильнодействующим парасимпатомиметическим алкалоидом, который увеличивает высвобождение дофамина в мезолимбической системе, особенно в мезолимбическом пути, что служит основной причиной формирования никотиновой физической и психи-

ческой зависимости, более стойкой, чем при приеме марихуаны, кофеина, этанола, кокаина и героина [4]. Способность никотина вызывать зависимость появляется при синтезе ингибитора моноаминоксидазы, на фоне которого происходит закрепление поведенческого фактора [5, 6].

Необходимо отметить, что горящая сигарета вырабатывает более 400 ядовитых веществ (в том числе 13 проканцерогенов и 30 канцерогенов, среди которых – бензол, кадмий, мышьяк, никель, хром, бериллий, катехол и другие), а табачный дым имеет главный поток и побочный. В главном потоке при затяжке происходит пиролиз табака, бумаги и возгонка компонентов табака, его твердых частиц (окиси углерода, смолы, радиоактивных вещества, свинца, висмута, полония-210. Побочный поток содержит аэрозольные соединения, в том числе деготь.

Для организма, находящегося в стадии физиологического роста и развития, табакокурение приобретает форму серьезной опасности для состояния здоровья, о чем свидетельствуют изменения в функционировании сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также вегетативной нервной системы [7]. Так при длительном курении повышается частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление на фоне снижения кислородной емкости крови, усиливается вазоконстрикция и снижается прочность стенок кровеносных сосудов.

Под влиянием компонентов курения происходит активация симпатической нервной системы (высвобождение катехоламинов,

вазопрессина), что приводит к повышению артериального давления, учащению ЧСС, увеличению потребности миокарда в кислороде, развитию его ишемии [4]. Никотин действует на холинергические рецепторы нервной ткани, эндотелиальных клеток и гладкомышечной мускулатуры сосудов, которые в физиологических условиях активируются ацетилхолином [4, 8]. Ослабляя баррорефлексы, курение снижает противодействие на чрезмерную симпатическую активацию [9].

Представляют интерес работы о ионотропных рецепторах нейромедиаторов или лиганд-управляемых ионных каналах, активация которых может непосредственно приводить как к развитию и передаче нервного импульса, так и его подавлению. Как указывает Шелухина И. В., известными представителями лиганд-управляемых ионных каналов является семейство *Cys*-петельных рецепторов, к которому относятся никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Функциональная роль данных рецепторов не ограничивается участием в синаптической передаче, так как *Cys*-петельные рецепторы часто располагаются на нервных клетках вне синаптических контактов, выполняя регуляторные функции. Клеточная сигнализация с использованием таких молекул как ацетилхолин объясняет широкое распространение *Cys*-петельных рецепторов на невозбудимых клетках, как в нервной системе, так и за ее пределами [10, 11]. Длительное воздействие сигнальных молекул на рецепторы клеток снижает их чувствительность, что способствует развитию толерантности (у никотинового рецептора наблюдается явление десенситизации).

Отмечается, что нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности является важным фактором в обеспечении оптимальной работы сердечно-сосудистой системы или возникновении патологического функционирования [12].

Для количественной оценки состояния симпатического и парасимпатического тонуса используют различные методы, наиболее

информативным из которых является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Он позволяет судить о состоянии механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Использование данного метода неинвазивных функциональных исследований позволяет прогнозировать общие тенденции в развитии различных процессов в организме, в том числе адаптационных механизмов в условиях напряженной мышечной деятельности, а также риск развития патологического и компенсаторного процессов [13].

В доступной литературе имеется информация о влиянии на ВСР различных факторов. Однако данные о влиянии табакокурения на ВСР требуют уточнения.

Цель исследования: изучить влияние однократного выкуривания сигареты у мужчин разного возраста на вариабельность сердечного ритма.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 40 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет. Критерии включения в исследование: 1) регулярное выкуривание не менее 4 сигарет в день; 2) информированное согласие. Критерии исключения: 1) возраст старше 50 лет; 2) наличие тяжелой соматической патологии.

Этапы исследования и распределения пациентов на группы представлены на общем дизайне исследования (рисунок 1).

Испытуемые были распределены в группы в зависимости от стажа курения. Первую группу составили мужчины с курительным стажем $1,5 \pm 0,3$ года и средним возрастом по группе $20 \pm 1,1$ лет; во вторую группу вошли мужчины со стажем курения более 15 лет. Средний возраст мужчин во второй группе составил $42 \pm 1,3$ года.

Регистрацию и анализ ЭКГ в фазовом пространстве проводили с помощью про-

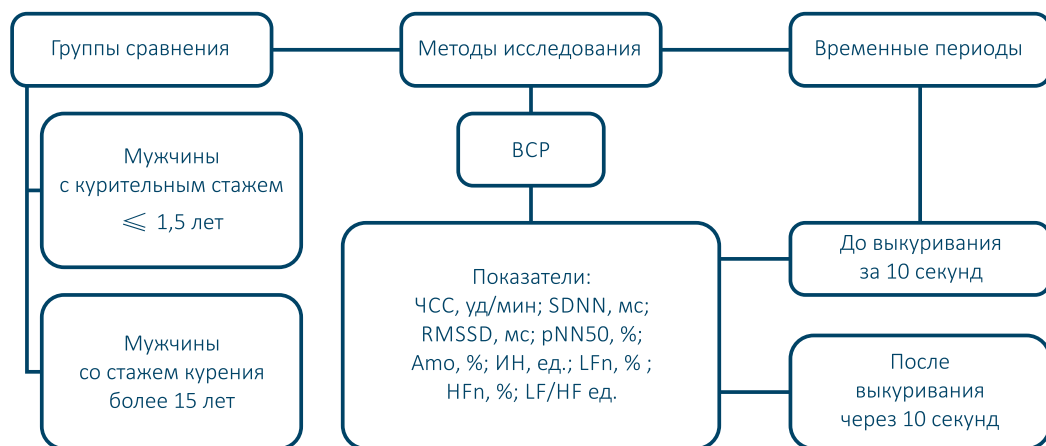


Рисунок 1. Дизайн исследования

граммно-технического комплекса ФАЗА-ГРАФ® (Свидетельство о гос. регистрации в государственной службе лечебных способов и изделий медицинского предназначения № 8398/2008 от 3.12.2008, №14006/2014 от 27.06.2014, Распоряжение Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) № СГ-101-32/881 от 15.02.2015 г., поверка от 23.02.2020 г.). Измерения производились непосредственно до выкуривания сигареты и не более чем через 10 секунд после.

Анализировали параметры variability сердечного ритма: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); стандартное отклонение кардиоинтервалов (SDNN, мс) – показатель, характеризующий variability сердечного ритма в целом и зависящий от активности парасимпатического отдела регуляции; квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR – интервалов (RMSSD, мс); процент количества пар последовательных кардиоинтервалов в кардиограмме, отличающиеся более чем на 50 мс (pNN50, %); амплитуду моды (Амо, %) – рост значения которого характеризуется снижением variability и централизации управления ритмом сердца; индекс напряжения по А. Р. Баевскому (ИН, ед.) рассчитывали по формуле $ИН = АМо / (2BP \times Мо)$, вклад

низкочастотной составляющей $v=0.04-0.15$ Гц (LFn, %); вклад высокочастотной составляющей $v=0.15-0.4$ Гц (HFn, %), коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Оценки расхождения распределений признаков проводились с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между одноименными показателями в независимых выборках оценивали с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney. При условии нормального распределения применяли параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При изучении влияние однократного выкуривания сигареты у мужчин разного возраста с различным стажем курения на ВРС были выявлены особенности их вегетативной регуляции.

Первый параметр, который мы оценивали в ходе нашего исследования после выкуривания одной сигареты в покое, была ЧСС.

В целом по первой группе ЧСС составляет 78 уд/мин, а во второй группе 75 уд/мин (рисунок 2).

Отмечается рост количества сердечных сокращений на 20% в первой группе курильщиков относительно курильщиков второй

группы ($p < 0,05$), что на наш взгляд отражает значительную активацию симпатического звена вегетативной регуляции у обследованных первой группы.

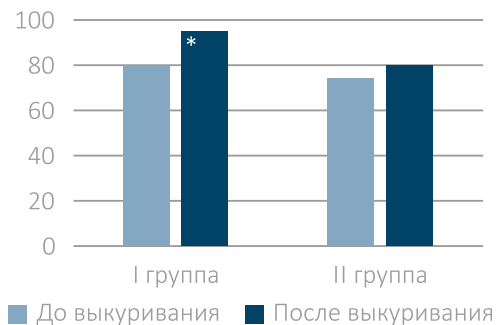


Рисунок 2. Динамика частоты сердечных сокращений до и после выкуривания сигареты, уд/мин.

* – различия достоверны по сравнению со II группой после курения, ($p < 0,05$)

Следующим этапом нашего исследования было изучение стандартного отклонения кардиоинтервалов (рисунок 3).

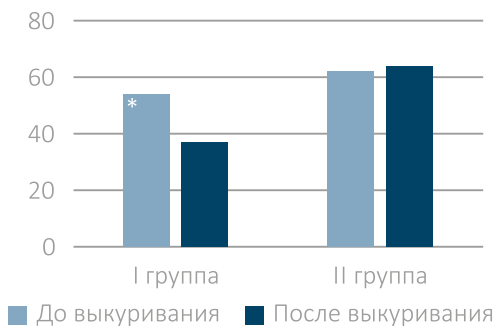


Рисунок 3. Динамика стандартного отклонения кардиоинтервалов до и после выкуривания сигареты, уд/мин.

* – различия достоверны по сравнению с I группой после курения, ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных после выкуривания одной сигареты, позволил установить, что показатель SDNN в первой группе досто-

верно снизился с 54 мс до 38 мс, что в среднем составило 25% ($p < 0,05$).

Тогда как SDNN во второй группе оставался стабильным (62 мс и 63 мс, соответственно). Снижение значений SDNN у обследуемых первой группы, с нашей точки зрения, свидетельствовало об уменьшении variability сердечного ритма и неоптимальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

На следующей стадии нашей работы мы оценивали показатели Амо (мс), рNN50 (%) и ИН (ед.) (таблица 1). Полученные данные указывают на увеличение ($p < 0,05$) показателя Амо более чем на 40% после выкуривания сигареты у испытуемых I группы. Эти изменения свидетельствуют о повышении ригидности сердечного ритма. Тогда как во II группе значимых изменений не зарегистрировано.

Оценка парасимпатического показателя рNN50, % выявила, что у испытуемых I группы отмечалось его снижение более чем на 25% ($p < 0,05$), с 25% до 18%. Данные изменения подтверждают значительную централизацию управления сердечным ритмом, напряжение механизмов регуляции и снижение приспособительных возможностей кардиогемодинамики. Во II группе достоверно значимых изменений не зафиксировано.

Дисбаланс центральных и периферических звеньев приводил к росту напряжения механизмов регуляции. Так, ИН, характеризующая активность механизмов симпатической регуляции и состояние центрального контура регуляции у представителей первой группы по отношению к покою увеличился почти вдвое ($p < 0,05$): с 112 ед. до 216 ед. У испытуемых II группы ИН изменился с 134 ед. до 142 ед. Повышенные значения ИН, выявленные при первичном обследовании говорили в пользу преобладания симпатического тонуса вегетативной нервной системы.

Спектральный анализ в оценке вклада периодических составляющих в динамику изменения ЧСС у испытуемых первой группы также позволил выявить регуляторные различия

Таблица 1

Изменение ВСП у мужчин с различным стажем курения до и после однократного табакокурения, Me (Q₁;Q₃)

Показатель	Условие	Стаж		Достоверность (1-2)
		<1,5 лет	>15 лет	
		1	2	
АМо, мс	До	31 (28; 45)	46 (24; 64)	p<0,05
	После	45 (33; 59)*	39 (31; 62)	
рNN50, %	До	25 (8; 32)	25 (23; 56)	
	После	18 (8; 26)*	32 (26; 65)	
ИН, ед	До	112 (56; 189)	134 (87; 216)	p<0,05
	После	216 (117; 236)**	142 (98; 200)	p<0,05

Примечания: достоверность различий на уровне * – p<0,05; ** – p<0,01

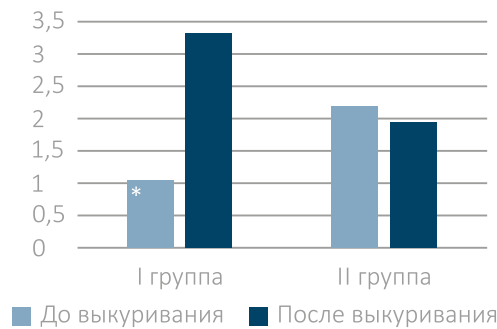


Рисунок 4. Динамика коэффициента вагосимпатического баланса до и после выкуривания сигареты, уд/мин.

* – различия достоверны по сравнению с I группой после курения, (p<0,01)

в начале и в конце выкуривания (рисунок 4).

Для этого анализировали отношение сравнительного вклада модуляций симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляцию ритма сердца по мощности колебаний ЭКГ, соответствующей каждому выявленному периоду по показателю LF/HF.

У обследованных испытуемых I группы выявлено изменение LF/HF с 1,2 ед. (до выкуривания) до 3,5 ед. после выкуривания сигареты. Увеличение значения LF/HF более чем в два

раза (p<0,01) отражало снижение центральных парасимпатических модуляций в первой группе после однократного табакокурения. Во второй группе не выявлено достоверно значимых изменений LF/HF. Однако значения коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF 2,3, зарегистрированные при первичном обследовании, указывали на преобладание симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Достоверных изменений в регуляции после выкуривания сигареты выявлено не было.

Результаты исследования позволяют предположить, что, вероятно, по причине некоторого различия патогенеза влияния никотина – последствия для организма у мужчин с различным стажем табакокурения отличаются. В первой группе смещение вегетативной регуляции в сторону симпатикотонии приводило к напряжению механизмов регуляции при централизации управления сердечной деятельности. У обследуемых второй группы вегетативная нервная система за счет сформировавшейся рецепторной системы более инертна, что объясняется десенситизацией никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в связи с длительным воздействием на них сигнальных молекул. У курильщиков со ста-

жем 15 лет и более вероятны атерогенные и тромбогенные патологические эффекты.

Выводы: Результаты проведенного исследования показывают, что ввиду некоторого различия патогенеза влияния никотина у мужчин с различным стажем табакокурения последствия его влияния на организм отличаются.

В первой группе рост количества сердечных сокращений на 20% относительно обследуемых второй группы ($p < 0,05$), увеличение ригидности сердечного ритма по показателю Амо более чем на 40% ($p < 0,05$), уменьшение значения парасимпатического показателя рNN50, % на 30% ($p < 0,05$), рост ИН вдвое ($p < 0,05$), увеличение LF/HF более чем в два раза ($p < 0,01$) после однократного табакоку-

рения подтверждало значительную централизацию управления сердечным ритмом, напряжение механизмов регуляции и снижение приспособительных возможностей кардиогемодинамики молодых курильщиков.

1. Во второй группе при первичном обследовании было выявлено преобладание симпатического тонуса вегетативной нервной системы, на что указывали повышенные значения ИН и значения коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF.

2. Полученные данные необходимо учитывать для составления прогноза развития кардиогемодинамических изменений у курильщиков; при планировании диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хныкина Ю.К., Богданова Т.М. Изучение влияния никотина на легочную ткань // Международный студенческий научный вестник. **2018**. № 5. С. 57. [Hnykina YuK, Bogdanova TM. *Izuchenie vliyaniya nikotina na legochnyuyu tkan'*. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2018;(5):57. (in Russ)].
2. Хныкина Ю.К., Севастьянова Д.И. Употребление табака в различных возрастных группах // Наука и инновации. **2017**. Том 7. № 6. С. 1074. [Hnykina YuK, Sevast'janova DI. *Upotreblenie tabaka v razlichnyh vozrastnyh gruppah*. Nauka i innovacii. **2017**;7(6):1074. (in Russ)].
3. Засимова Л.С., Колосницына М.Г. и др. Формирование здорового образа жизни у Российской молодежи: возможности и ограничения государственной политики // Вопросы государственного и муниципального управления. **2011**. № 4. С. 116-129. [Zasimova LS, Kolosnicyna MG, et al. *Formirovanie zdorovogo obraza zhizni u Rossijskoj molodezhi: vozmozhnosti i ogranichenija gosudarstvennoj politiki*. Voprosy gosudarstvennogo i municipal'nogo upravlenija. **2011**;(4):116-129. (in Russ)].
4. Williams R.J.C. Хроническое влияние никотина на частоту сердечных сокращений // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. **2013**. №1. С. 20-28. [Williams RJC. *Heart rate and nicotine: a chronic problem*. International Heart and Vascular Disease Journal. **2013**;(1):20-28. (in Russ)].
5. Villégier AS, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*. **2003**;76(2):267-74.
6. Kirch D, Gerhardt GA, Shelton RS. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clin Neuropharmacol*. **1987**;10(4):376-383.
7. Левина Т.В., Краснова Ю.Н. и др. Влияние табакокурения на кардиореспираторные параметры // Сибирский медицинский журнал. **2012**. № 6. С. 74-77. [Levina TV, Krasnova JuN. et al. *Vlijanie tabakokurenija na kardiorespiratornye parametry*. Sibirskij medicinskij zhurnal. **2012**;(6):74-77. (in Russ)].
8. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Эффективные воздействия при прекращении потребления табака: обзор литературы // Лечебное дело. **2017**. № 4. С. 57-66. [Saharova GM, Antonov NS, Salagaj OO. *Effective Strategies for Tobacco Cessation: Literature Review*. Lechebnoe delo. **2017**;(4):57-66. (in Russ)].
9. Лебедев А.Б., Кравченко И.С. Табакокурение и артериальная гипертензия: реальность, «взаимодействие», решение // Тверской медицинский журнал. **2016**. №. 4. С. 25-28. [Lebedev AV, Kravchenko

- IS. *Tabakokurenje i arterial'naya gipertenziya: real'nost', «vzaimodejstvie», reshenie*. Tverskoj medicinskij zhurnal. 2016;(4):25-28. (in Russ)].
10. Шелухина И.В. *Никотиновые и родственные рецепторы нейромедиаторов: механизмы функциональной активности и новые лиганды*: автореф. дис... д-ра. хим. наук. ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук. Москва. **2019** [Shelukhina IV. *Nicotinic and related neurotransmitter receptors: mechanisms of functional activity and new ligands*: abstract. dis ... dr. Chem. sciences. Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences. Moscow. **2019**. (in Russ)]
 11. Barykin EP, Garifulina AI, Kravkova EV, et al. *Isomerization of Asp7 in Beta-Amyloid Enhances Inhibition of the $\alpha 7$ Nicotinic Receptor and Promotes Neurotoxicity*. Cells. **2019**;8(8):771; DOI: 10.3390/cells8080771.
 12. Сахарова Г.М. *Воздействие курения табака на организм: качество жизни* // Медицина. **2004**. № 1. С. 14-16. [Saharova GM. *Vozdejstvie kurenija tabaka na organizm: kachestvo zhizni*. Medicina. **2004**;(1):14-16. (in Russ)].
 13. Перминов А.А., Кувшинов Д.Ю., Рыбникова О.С. *Особенности влияния курения на вариабельность сердечного ритма у лиц юношеского возраста студентов-медиков* // Вестник РУДН. Серия: Медицина. **2009**. №4. [Perminov AA., Kuvshinov DYU, Rybnikova OS. *Osobennosti vliyaniya kurenija na variabel'nost' serdechnogo ritma u lic yunosheskogo vozrasta studentov-medikov*. Vestnik RUDN. Seriya: Medicina. **2009**;(4). (in Russ)].

Поступила в редакцию: 03.04.2020

После доработки: 18.04.2020

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

К. А. Хайрзаманова , **С. В. Аверьянов** , **О. А. Гуляева** 

Башкирский государственный медицинский университет

Россия, 450000 г.Уфа, ул. Ленина, 3

✉ Хайрзаманова Ксения Александровна – kzavadich@mail.ru

Наиболее частыми осложнениями ортодонтического лечения являются механические повреждения слизистой оболочки рта элементами ортодонтической техники, проявляющиеся гематомами, эрозиями или язвами. Экспериментальные исследования доказывают высокую эффективность применения лекарственных растений при их применении в качестве антибактериальных, ранозаживляющих и противовоспалительных средств. Нами была разработана оригинальная стоматологическая пленка, на основе растительных компонентов для лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта. Целью настоящего исследования явилось доказать эффективность применения стоматологической пленки, содержащей сухой экстракт цветков календулы, сухой экстракт тысячелистника и настойку прополиса в условиях эксперимента. Объектом морфологических исследований служили ткани слизистой оболочки щеки крыс (половозрелые беспородные крысы-самцы $n=44$ с массой тела 250-300 г) в зоне моделирования механической раны. Забор материала производился на 1, 3, 7 и 14-е сутки после начала эксперимента. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и по Маллори. В условиях эксперимента установлено, что используемая стоматологическая фитопленка оказывает стимулирующее действие на репаративные процессы слизистой оболочки рта: заживление ран происходит в более ранние сроки, признаки начала эпителизации, фибропластическая реакция и фокусы формирования грануляционной ткани появляются в участках повреждения уже на 3-и сутки от начала эксперимента.

Ключевые слова: травма слизистой оболочки, ортодонтическое лечение, стоматологическая фитопленка, эксперимент.

A STUDY OF THE EFFICACY OF A DENTAL FILM IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

K. A. Khairzamanova , **S. V. Averyanov** , **O. A. Gulyaeva** 

Bashkir State Medical University

3 Lenin St., 450000 Ufa, Russia

✉ Khairzamanova Ksenia – kzavadich@mail.ru

The most frequent complications of orthodontic treatment are mechanical damage to the oral mucosa by elements of orthodontic technique, manifested by hematomas, erosions or ulcers.

Experimental studies prove the high efficiency of medicinal plants in their use as antibacterial, wound healing and anti-inflammatory agents. We have developed an original dental film based on plant components for the treatment of traumatic lesions of the oral mucosa. The purpose of this study was to prove the effectiveness of dental film containing dry extract of calendula flowers, dry extract of yarrow and propolis tincture in the experimental conditions. The object of morphological studies were the tissues of the mucous membrane of the cheek of rats (Mongrel mature male rats $n=44$ with a body weight of 250-300 g) in the zone of simulation of a mechanical wound. Sampling was performed on 1, 3, 7 and 14 days after the beginning of the experiment. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, Van Gieson and Mallory. Under the conditions of the experiment, it was found that the dental phytoplankton used exhibits a stimulating effect on the reparative processes of the oral mucosa: wound healing occurs at an earlier time, signs of the beginning of epithelization, fibroplastic reaction and foci of granulation tissue formation appear in the areas of damage already on the 3rd day from the beginning of the experiment.

Keywords: mucosal trauma, orthodontic treatment, dental phytofilm, experiment.

Актуальность. При наличии ортодонтической аппаратуры ухудшается состояние гигиены полости рта [15, 21], которое способствует возникновению воспалительных процессов [1, 7, 8, 9, 17], возникновению кариеса [13, 23, 24]. Очень часто механические повреждения слизистой оболочки рта элементами ортодонтической техники (брекеты, крючки, острые концы дуг, металлическая лигатура) проявляются гематомами, эрозиями или язвами [2, 3, 4, 9, 12, 22]. В настоящее время при лечении травматических поражений слизистой оболочки полости рта (СОР) приоритет использования биополимерных пленок обоснован хорошей адгезией к слизистой оболочке рта, длительным воздействием биологически активных веществ, препятствием проникновения патогенных микроорганизмов [2, 4, 5, 6, 9, 10]. В ходе экспериментального изучения фитопленок на основе сухих экстрактов лекарственных растений установлены антибактериальные, ранозаживляющие и противовоспалительные свойства [2, 4, 5, 6, 12, 19], усиление регенерации, уменьшение реактивного воспаления и предотвращение осложнений получено при использовании клеточных трансплантатов в эксперименте при лечении травм СОР [11, 14, 16, 19, 20]. В эксперименте на коже крыс установлено, что мазь на основе

календулы проявляет противовоспалительное, регенерирующее и эпителизирующее действие [11].

Таким образом, экспериментальные исследования показали эффективность применения различных лекарственных растений при их применении в качестве антибактериальных, ранозаживляющих и противовоспалительных средств. Однако, мы предположили, что разработанная нами многокомпонентная плёнка на основе экстракта цветков календулы, тысячелистника и настойки прополиса может обладать всеми вышеперечисленными положительными эффектами: противовоспалительным, антибактериальным регенерирующим и эпителизирующим свойствами и за хорошей адгезии к слизистой оболочке рта, экранирующим (защитным) свойством и пролонгацией воздействия биологически активных веществ.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность применения на слизистой оболочке полости рта оригинальной стоматологической пленки, содержащей сухой экстракт цветков календулы, сухой экстракт тысячелистника и настойку прополиса в условиях эксперимента.

Материалы и методы: Для экспериментально-морфологических исследований были

использованы беспородные половозрелые крысы-самцы (44 крысы) с массой тела 250-300 г. Исследования выполняли в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (г. Страсбург, 1986) и приказом № 708н Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысам под эфирным наркозом раскрывали челюсти и при помощи скальпеля создавали на слизистой оболочке щеки механическую рану с рваными краями. Гистологически исследовали изменения слизистой оболочки и подслизистого слоя в разные сроки эксперимента.

После моделирования механической раны слизистой оболочки животные были распределены на группы: контрольная группа – спонтанная регенерация без лечения; опытная группа – сразу после моделирования раны накладывали пленку с календулой, тысячелистником и прополисом. Объектом морфологических исследований служили ткани слизистой оболочки щеки крыс в зоне моделирования механической раны. Забор материала производился под эфирным наркозом на 1, 3, 7 и 14-е сутки после начала эксперимента. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для общего обзорного изучения клеточного состава, по Ван-Гизону и по Маллори для изучения гистологических срезов соединительной ткани и изучали с использованием микроскопа Leica DMD 108 (Германия).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10,0 и Microsoft Excel. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Анализ нормальности распределения признака в выборке определяли по критерию Шапиро-Уилка. При описании качественных признаков вычислялись относительные частоты. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку при нормаль-

ном распределении использовался критерий Стьюдента (t), на малых выборках при ненормальном распределении ($n < 30$) – критерий Манна-Уитни. Сравнение независимых групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат), зависимых групп (до и после лечения) – критерия Мак-Нимара. При изучении взаимосвязи признаков применен корреляционный анализ по Спирмену (ρ), для построения линейной модели связи между набором предикторов и непрерывной зависимой переменной использовали множественную линейную регрессию. Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,05. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между показателями отвергалась и принималась альтернативная гипотеза.

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки щеки крыс и их обсуждение. Через 1-е сутки после нанесения раны на слизистую оболочку щеки крыс контрольной группы на гистологических препаратах четко определяется зона механического поражения в виде нарушения целостности всего эпителиального слоя и частично стромы собственной соединительнотканной пластинки слизистой (рисунок 1), определяются признаки повышения проницаемости сосудистой стенки в виде их набухания, отека периваскулярных зон, гидратации (экссудации) окружающих тканей и выхода большого количества воспалительных клеток из сосудов, в сосудах выявляется стаз форменных элементов крови. На больших увеличениях микроскопа вокруг кровеносных сосудов в клеточных инфильтратах просматриваются скопления сегментоядерных нейтрофильных клеток.

Через 1 сутки после нанесения раны на слизистую оболочку щеки и наложения на рану пленки с календулой, тысячелистником и прополисом на гистологических препаратах хорошо определяется дефект в виде нару-

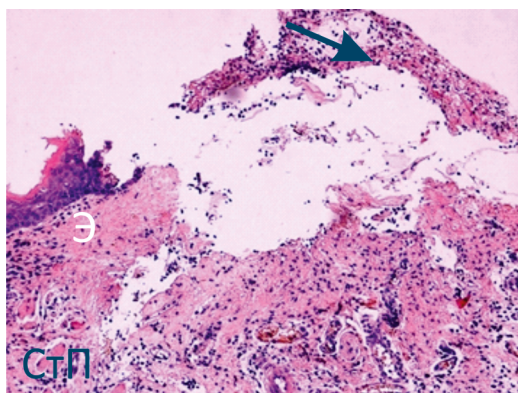


Рисунок 1. Зона поврежденной слизистой оболочки щеки крысы контрольной группы через 1 сутки. Э – эпителий; СтП – соединительнотканная пластинка слизистой; нарушения целостности эпителиального слоя (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х200.

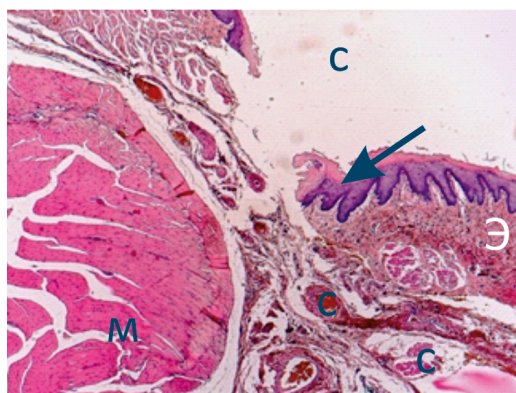


Рисунок 2. Зона поврежденной слизистой оболочки щеки крысы опытной группы через 1 сутки. Моделированный дефект (↑) слизистой оболочки. Э – эпителий; М – мышечная ткань; С – полнокровные кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.Х40.

шения целостности и значительного расхождения краев эпителиального слоя, а также нарушения целостности собственной соединительнотканной пластинки слизистой вплоть до мышечной ткани.

У экспериментальных крыс края ран на слизистой оболочке смыкаются полностью. Сам дефект заполнен пробкой из фибрина, на основе которого уже начинает формироваться рыхлая грануляционная ткань, а поверхность раны затянута тонким слоем регенерирующего эпителия. В окружающих тканях воспалительная реакция выражена слабо, определяется диффузная инфильтрация клеточными элементами, в основном макрофагами, тучными клетками, лейкоцитами и фибробластами. На ране определяется плотная полоса отпадающего струпа из омертвевших тканей.

В строме соединительно-тканной пластинки непосредственно под эпителиальным слоем выраженных инфильтратов из воспалительных клеток не наблюдается. В более глубоких слоях слизистой оболочки определяется расширение кровеносных сосудов, стаз клеток крови, отечность вокруг сосудов и слабая инфильтрация тканей клетками – макрофагами, тучными клетками, сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами (рисунок 2).

На 3-и сутки эксперимента на месте дефекта на СОР крыс основной группы, под восстановившимся эпителиальным слоем в соединительнотканной пластинке выявляются участки грануляционной ткани, состоящей из тонких фуксинофильных коллагеновых волокон, мелких кровеносных сосудов и большого количества малодифференцированных и фибробластических клеток, между которыми можно увидеть макрофаги и единичные лимфоциты. В подслизистом слое продолжает определяться слабое расширение кровеносных сосудов, и вокруг них умеренная диффузная клеточная инфильтрация макрофагами, тучными клетками, единичными лейкоцитами, лимфоцитами, малодифференцированными клетками – молодыми фибробластами.

На 3-и сутки после поражения у животных группы контроля на фибрино-тканевую пробку и формирующуюся на ее основе грануляционную ткань начинает напоздать с краев тонкая полоса регенерирующего эпителия. Непосредственно в дефекте выявляются признаки формирования фибрино-тканевой пробки, состоящей из фибринозного экссудата, мертвых тканей и клеток. По консистенции она не плотная, поэтому выпадает из раны. Вследствие этого рана остается открытой и

доступной для проникновения инфекционных агентов, например, микробов. В строме собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки продолжает определяться сосудистая реакция в виде расширения просвета сосудов, стаза крови в них, отечности периваскулярных зон и выраженной клеточной инфильтрации вокруг них. Выявляется расширение крупного слюнного протока с застоем слюны в нем. На больших увеличениях микроскопа вокруг расширенных слюнных протоков вблизи слюнной железы хорошо видна диффузная клеточная инфильтрация. Кроме сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов в инфильтрате обнаруживается большое количество лимфоцитов. Эпителиальные клетки, выстилающие отдельные слюнные протоки, были дистрофически изменены. У одной крысы рана почти полностью покрыта эпителиальным слоем, но слой неравномерный, и под ним определяются все вышеописанные патоморфологические изменения.

На 7-е сутки в контрольной группе рана почти полностью затягивается. Под неровным эпителиальным слоем, покрывшим область дефекта, обнаруживается грануляционная ткань, состоящая из тонких коллагеновых волокон, мелких сосудов и множества клеточных элементов. Признаки воспалительных процессов продолжают превалировать в тканях. Большинство кровеносных сосудов в строме слизистой и подслизистом слое были расширены, в их просвете определялся стаз кровяных элементов. Отдельные слюнные железы сохраняют отечность и дистрофические изменения клеток, а вокруг них окружающие ткани интенсивно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, местами сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами.

На 14-е сутки эксперимента у животных контрольной группы определяется полная эпителизация слизистой оболочки щеки в той области, где был смоделирован механический дефект. Эпителий в этой зоне утолщается, местами определяется выраженный акан-

тоз – пролиферация эпителия и вращение его в виде сосочков в соединительнотканную пластинку слизистой оболочки. По мере увеличения количества коллагеновых волокон идет реорганизация рубца, то есть грануляционная ткань становится более плотной, количество сосудов уменьшается, они запустевают, но при этом лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы не становится слабее. Встречаются небольшие зоны довольно грубого рубцевания тканей в виде плотных бессосудистых участков, с замурованными клеточными инфильтратами (рисунок 3).

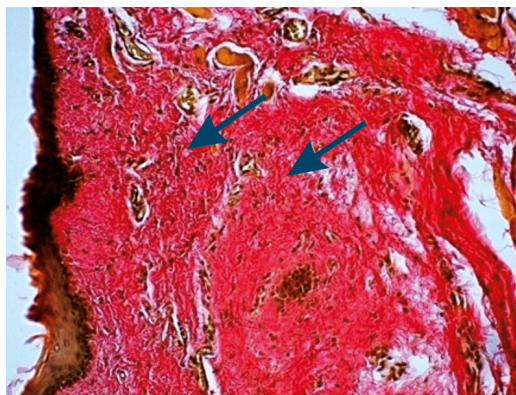


Рисунок 3. Зона поврежденной слизистой оболочки щеки крысы контрольной группы через 14 суток. Участки грубого рубцевания (↑) тканей стромы слизистой оболочки. Окраска по Ван-Гизону. Увел.Х200.

На гистологических препаратах слизистой оболочки обнаруживаются признаки развивающегося хронического воспаления в виде обширных лимфогистиоцитарных инфильтратов под восстановившимся эпителием. В эпителиальном слое – признаки паракератоза.

Так как в этих участках полностью разрушается базальная мембрана под эпителиальными клетками, и клеточные инфильтраты пролиферируют в верхние слои эпителия. В некоторых участках стромы слизистой оболочки выявляются клеточные скопления, которые можно назвать «гранулемой», так как они содержат в своем составе крупные многоядерные «клетки инородных тел», характер-

Таблица 1

Эффективность применения стоматологической пленки на основании оценки скорости заживления (редукции площади поражения) слизистой оболочки полости рта

Параметры эффективности лечения, редукция площади поражения (эрозии), %		(основная группа)	(группа сравнения)	p – уровень значимости
Начало эпителизации травматической эрозии	3 день	64,7±8,2%	86,7±7,7	0,042
	5 день	14,7±6,1%	36,7±8,8%,	0,043
	7 день	исчезновение	16,7±6,8%.	-
полное заживление, кол-во дней		4,7±0,9	10,7±1,7	0,008

ные для очагов хронического гранулематозного воспаления. Кровеносные сосуды вокруг них остаются расширенными и с признаками стаза в них клеток крови.

Таким образом, полная эпителизация поврежденной слизистой оболочки после механической травмы в контрольной группе животных без лечения происходит на 7-е сутки. Процессы восстановления стромы соединительнотканной пластинки слизистой оболочки сопровождаются признаками сосудистой реакции и выраженных воспалительных реакций, которые к 14 дню приводят к развитию хронического гранулематозного воспаления и частичному грубому рубцеванию тканей стромы.

На 7-е и 14-е сутки морфологическая картина в зоне поражения слизистой оболочки щеки у экспериментальных животных примерно одинакова. Визуально поврежденный участок найти не представляется возможным. Слизистую оболочку полностью покрывает слой плоского многослойного эпителия. Под эпителиальным пластом выявляется строма соединительнотканной пластинки слизистой оболочки, почти не отличающаяся по структуре от таковой интактных крыс, большинство кровеносных сосудов

соединительнотканной пластинки и подслизистого слоя спокойны. На 7-е сутки местами продолжает выявляться слабое расширение просвета отдельных мелких сосудов и слабая диффузная клеточная инфильтрация вокруг них, полностью исчезающие на 14-е сутки. Встречающиеся в поле зрения на гистологических препаратах слюнные железы без признаков отека и без каких-либо других особенностей. Местами между их дольками встречаются небольшие скопления лимфоцитарных клеток, что характерно и для нормы. Соединительнотканная пластинка слизистой оболочки щеки крыс на 14-е сутки представлена волокнистой соединительной тканью, состоящей из межклеточного аморфного вещества и переплетенных между собой пучков фуксинофильных коллагеновых волокон, диффузно рассеянных клеток и мелких кровеносных сосудов. В столь немногочисленном составе клеточных элементов собственной пластинки слизистой оболочки есть фибробласты, макрофаги, тучные клетки, плазматические клетки, лимфоциты. Собственная пластинка слизистой оболочки без резкой границы переходит в подслизистую основу, пучки волокон которой плотно срастаются с межмышечной соедини-

тельной тканью щечной мышцы (рисунок 4).

Таким образом, полнослойная эпителизация поврежденной слизистой оболочки после механической травмы в опытной группе животных после лечения пленкой, содержащей сухой экстракт цветков календулы, сухой экстракт тысячелистника и настойку прополиса, происходит к 3-м суткам. К 7-м суткам эксперимента заканчиваются процессы регенерации элементов соединительнотканной пластинки слизистой оболочки. Восстановление слизистой оболочки щеки животных данной группы проходит без инфицирования раны и без выраженных воспалительных процессов в тканях слизистой оболочки (таблица 1).

Выводы: В условиях эксперимента установлено, что используемая стоматологическая фито пленка проявляет статистически значимое стимулирующее действие на репаративные процессы слизистой оболочки рта: заживление ран происходит в более ранние сроки, признаки начала эпителизации, фибропластическая реакция и фокусы форми-

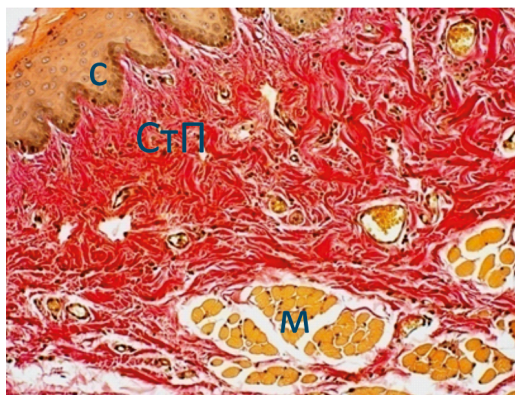


Рисунок 4. Структура слизистой оболочки щеки крысы опытной группы через 14 суток после поражения. Э – эпителий; СтП – соединительнотканная пластинка слизистой; М – мышечная ткань. Окраска по Ван-Гизону. Увел.Х200.

рования грануляционной ткани появляются в участках повреждения уже на 3-и сутки от начала эксперимента. Еще одним значимым слагаемым протективного действия стоматологической пленки является экранизация проблемной зоны слизистой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов С.В., Зубарева А.В. Модифицированный индекс гигиены рта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении // Ортодонтия. **2016**. № 2. С. 33. [Averyanov SV., Zubareva AV. A modified index of oral hygiene in patients undergoing orthodontic treatment. *Ortodontia*. **2016**;(2):33. (In Russ)].
2. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Исаева А.И. и др. Оценка эффективности применения стоматологических пленок при лечении травматических повреждений слизистой полости рта // Dental Forum. 2017. № 4. С.11-12. [Averyanov SV, Khayrzamanova KA, Isaeva AI, Effectiveness of dental films in the treatment of traumatic injuries of oral mucosa. *Dental Forum*. **2017**;(4):11-12. (In Russ)].
3. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Казакова М.А. Распространенность травматических поражений слизистой полости рта при ортодонтическом лечении // Стоматология детского возраста и профилактика. **2017**. № 2. С. 76-79. [Averyanov SV, Khayrzamanova KA, Kazakova MA. Prevalence of traumatic defeats of mucous cavity of mouth at orthodontic treatment. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. **2017**;(2):76-79. (In Russ)].
4. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Исаева А.И. Результаты экспериментального обоснования применения стоматологической пленки при травме слизистой оболочки рта // Российская стоматология. **2018**. № 1. С. 44-45. [Averyanov SV, Khayrzamanova KA, Isaeva AI, Results of experimental substantiation of the use of dental film for trauma of the oral mucosa. *Rossiiskaia stomatologiya* **2018**;(1):44-45. (In Russ)].
5. Алексеева И.В., Веселкова Т.А., Соловьева К.Л. Разработка состава, технологии и оценка качества фито пленок на основе сухих растительных экстрактов // Современные проблемы науки и образования. **2012**. № 5. [Alekseeva IV, Soloveva KL, Veselkova TA. Development of technology and quality

- evaluation phytofilms based dry plant extracts. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia* **2012**;(5) (In Russ)].
6. Арсенина О.И., Грудянов А.И., Карпанова А.С. Применение пленок «диплен-дента», содержащих хлоргексидин и метронидазол, в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении // Клиническая стоматология. 2017. № 3 (83). С. 40-43. [Arsenina OI, Grudyanov AI, Karpanova AS. *The application of adhesive biopolymer films Diplen-Denta, containing chlorhexidine and metronidazole, in a holistic treatment of inflammatory periodontium diseases of the orthodontic patients.* Klinicheskaiia stomatologiia. **2017**;(3):40-43 (In Russ)].
 7. Гуляева О.А., Аверьянов С.В. Профилактика гингивита у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне ортодонтического лечения несъемной техникой // Стоматология. **2017**. Т. 96. № 6-2. С. 45-46. [Gulyaeva OA, Averyanov SV. *Prevention of gingivitis in patients with dentoalveolar anomalies on the background of orthodontic treatment with fixed appliances.* Stomatologiia. **2017**;(6-2):45-46. (In Russ)].
 8. Гуляева О.А., Аверьянов С.В. Влияние способа индивидуальной гигиены полости рта на результат поддерживающей пародонтальной терапии у пациентов с несъемной ортодонтической техникой // Ортодонтия. **2019**. № 2 (86). С. 36. [Gulyaeva OA, Averyanov SV. *Influence of the method of individual oral hygiene on the result of maintenance periodontal therapy in patients with fixed orthodontic technique.* Ortodontiia. **2019**;(2):36. (In Russ)].
 9. Дармограй В.Н., Митин Н.Е., Севбитов А.Е. и др. Лечение травматических поражений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов препаратами растительного происхождения // Материалы межрегиональной научной конференции с международным участием Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Рязань, **2014**. С. 201-204. [Darmograi VN, Mitin NE, Sevbitov AE, et al. *Lechenie travmaticheskikh porazhenii slizистой obolochki polosti rta u ortodonticheskikh patsientov preparatami rastitelnogo proiskhozhdeniia.* In: Materials of an interregional scientific conference with international participation of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Ryazan, 2014.S. 201-204. (In Russ)].
 10. Дмитриева Л.А., Глыбина Н.А., Глыбина Т.А. и др. Экспериментальное обоснование использования нового антиоксидантного препарата при лечении эрозивно-язвенных поражений // Пародонтология. 2012. Т. 17. № 3(64). С. 52-58. [Dmitrieva LA, Glybina NA, Glybina TA. et al. *Experimental substantiation of the use of a new antioxidant drug in the treatment of erosive and ulcerative lesions.* Periodontology. **2012**;17(3):52-58. (In Russ)].
 11. Ивашев М.Н. и др. Биологическая активность соединений из растительных источников // Фундаментальные исследования. 2013. № 10-7. С. 1482-1484. [Ivashev MN. et al. *Biologicheskaiia aktivnost soedinenii iz rastitelykh istochnikov.* Fundamentalnye issledovaniia. **2013**;(10-7):1482-1484. (In Russ)].
 12. Косюга С.Ю. Травматические поражения слизистой оболочки полости рта // Заболевания слизистой оболочки полости рта. Нижний Новгород, **2017**. С. 41-54. [Kosiuga SYu. *Travmaticheskie porazheniia slizистой obolochki polosti rta.* In: Zabolevaniia slizистой obolochki polosti rta. Nizhnii Novgorod. **2017**:41-54 (In Russ)].
 13. Крысанова М.В. Кузьмина Э.М., Польша Л.В. Определение распространенности и интенсивности кариеса зубов у пациентов в период лечения с помощью несъемной ортодонтической аппаратуры // Ортодонтия. 2015. № 3(71). С. 43-46. [Krisanova MA, Kuzmina EM, Polma LV. *The evaluation of the prevalence and intensity of tooth caries in orthodontic patients using braces.* Ortodontiia. **2015**;(3):43-46. (In Russ)].
 14. Кудашкина Н.В., Аверьянов С.В., Хасанова С.Р. и др. Стоматологические фитопленки для лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта при ортодонтическом лечении: пат. № RUS 2651706 опубл. 25.07.2017. Бюл. № 19. 28.06.2017 – 10.07.2017. 2 с. [Kudashkina NV, Averyanov S.V., Khasanova S.R. *Dental phytofilms for the treatment of traumatic lesions of the oral mucosa during*

- orthodontic treatment: patent. No. RUS 2651706 publ. 07/25/2017. Bull. No. 19. 06/28/2017- 07/10/2017. 2 p. (In Russ)].
15. Михалин А.Н., Никандров Р.А. *Современные средства лечения зубочелюстных аномалий* // Juvenis Scientia **2017**. № 12. С. 19-21. [Mikhalin AN, Nikandrov RA. *Modern means of treatment of dental anomalies*. Juvenis Scientia. **2017**;(12):19-21. (In Russ)].
 16. Царев В.Н., Панин А.М., Чувилкин В.И. и др. *Результаты изучения биополимерных пленок с антибактериальными компонентами* // Российская стоматология. **2016**. Т. 9. № 2. С. 70. [TSarev VN. Panin A.M. CHuvilkin V.I. i dr Rezultaty izuchenii biopolimernykh plenok s antibakterialnymi komponentami. Rossiiskaia stomatologiya. **2016**;(2):70. (In Russ)].
 17. Халиуллина Г.Р., Блашкова С.Л. *Клинико-иммунологические исследования воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники* // Казанский медицинский журнал. **2014**. Т. 95. № 1. С. 80-82. [Khaliullina GR, Blashkova SL. *Clinical and immunological studies of periodontal inflammatory complications at orthodontic treatment using fixed appliances*. Kazanskii meditsinskii zhurnal. **2014**;(1):80-82 (In Russ)].
 18. Хайрзаманова К.А. *Оптимизация лечения травматических поражений слизистой оболочки рта при ортодонтическом лечении: дис. ... канд. мед. наук. Уфа., 2019*. 157 с. [Khayrzamanova KA. *Optimization of the treatment of traumatic lesions of the oral mucosa with orthodontic treatment: diss. ... cand. med. sciences. Ufa., 2019*. 157 p. (In Russ)].
 19. Хайрзаманова К.А., Аверьянов С.В. *Патогенетическое обоснование и разработка стоматологической пленки для лечения травм слизистой полости рта* // Ортодонтия. **2017**. № 2. С. 95-96. [Averyanov SV, Khayrzamanova KA. *Pathogenetic justification and development of dental film for the treatment of oral mucosal injuries*. Ortodontiya. **2017**;(2):95-96. (In Russ)].
 20. Averyanov SV, Khairzamanova KA, Kudashkina NV, et al. *Efficiency of clinical application of phytofilm in treating patients with traumatic lesions of oral mucosa*. International Journal of Pharmaceutical Research. **2018**;10(4):611-615.
 21. Wang Y, et al. *Initial arch wires used in orthodontic treatment with fixed appliances*. Cochrane Database System. Rev. **2018**;(7):CD007859. DOI: 10.1002/14651858.CD007859.pub4.
 22. McCarthy E, Cobb AR. *Orthodontic parotitis: a rare complication from an orthodontic appliance*. J. Orthod. **2012**;39(4):314-6. DOI: 10.1179/1465312512Z.00000000043.
 23. Ho CS, et al. *Streptococcus mutans forms xylitol-resistant biofilm on excess adhesive flash in novel ex-vivo orthodontic bracket model*. Am. J. Orthodont. Dentofac. Orthoped. **2017**;151(4):669-677. DOI: 10.1016/j.ajodo.2016.09.017.
 24. Tang X, et al. *The antimicrobial effect of chlorhexidine varnish on mutans streptococci in patients with fixed orthodontic appliances: a systematic review of clinical efficacy*. Int. J. Dent. Hygiene. **2016**;14(1):53-61. DOI: 10.5167/uzh-86790.

Поступила в редакцию: 18.01.2020

После доработки: 05.02.2020

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К рассмотрению принимаются: не публиковавшиеся ранее статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала

Краткое сообщение, Оригинальное исследование, Обзорная статья, Клинический случай, Рецензия.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку через систему Антиплагиат. Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии представленной статьи к публикации в журнале сообщаются авторам по электронной почте.

Порядок представления и комплектность материалов

Для подачи рукописи на рассмотрение перейдите к форме на сайте журнала (www.jscentia.org).

1. Авторский материал может быть представлен как: Оригинальная статья (8-16 страниц), Обзор или обзорная статья (16–32 страниц), краткое сообщение (до 2 страниц), или рецензия.

Рекомендуемый объем статей – 10-15 страниц формата А4 с учетом графических вложений. Не следует перегружать статью значительным количеством графических вложений: рисунков и фотографий не должно быть больше 6; диаграмм, графиков, таблиц – 4

2. Число авторов статьи, как правило, не должно превышать пяти человек.

3. Авторы должны придерживаться следующей обобщенной структуры статьи:

- вводная часть (актуальность, существующие проблемы — объем 0,5-1 стр.);
- основная часть (постановка и описание задачи, методика исследования, изложение и обсуждение основных результатов);
- заключительная часть (предложения, выводы — объем 0,5-1 стр.);
- список литературы (оформление по требованиям журнала).

4. Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языке (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

- Заголовок статьи.
- Полные ФИО авторов.
- Наименования и адреса организаций, где выполнялась работа (аффилиации авторов).
- Контактные email всех авторов
- ORCID всех авторов
- Резюме, содержащее основные сведения о цели и предмете исследования. Резюме представляет собой сжатый (не менее 100-150 слов) обзор содержания работы и указывает на ключевые проблемы, к которым обращается автор, на подход к этим проблемам и на достижения автора в их решении. Резюме не должно содержать акронимов, ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора).
- Ключевые слова (не более 10 словосочетаний).

5. Предоставляемую к публикации в журнале статью необходимо оформить по предлагаемому образцу, опубликованному на сайте журнала.

- Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc).
- Текст набирается без жестких концов строк и переносов, без применения макрокоманд и шаблонов.
- Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании.
- Шрифт – Times New Roman, размер шрифта основного текста – 14, интервал – 1,5. Таблицы большого размера могут быть набраны шрифтом 12 размера.
- Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Текст размещается без переносов. Абзацный отступ – 1 см.
- Таблицы набираются в тексте.
- Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .bmp (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi. Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования. К публикации принимаются как черно-белые так и цветные иллюстрации.
- Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе Word 2007-2012). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).
- В числах десятичным разделителем является точка (это относится и к рисункам).
- Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки, например: [1]. В случае необходимости указания страницы её номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Ссылка на столбцы в справочниках, словарях и т.п. обозначается как [1, ст. 1311]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте или в алфавитном порядке. Литературный источник в списке литературы указывается один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же».

Если автор планирует опубликование своей статьи на английском языке, то ему необходимо предоставить текст статьи на английском языке и название статьи, аннотации, ключевые слова, сведения об авторе(-ах) на русском и английском языках.

Правила оформления библиографического списка:

- В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «... et al.».
- Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем – латиноязычную [в квадратных скобках].
- Русскоязычную часть библиографического описания русскоязычного источника в списке литературы следует оформлять в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.
- Англоязычную часть библиографического описания ссылок на русскоязычные источники следует приводить в формате Vancouver в версии AMA.
- Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует

проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>)

- Если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить ВМЕСТО ТРАНСЛИТЕРАЦИИ – так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник.

- Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки.

Примеры оформления ссылок:

Ссылки на статьи в журналах:

Пчелин И.Ю., Василькова О.Н., Шишкин А.Н., и др. *Механизмы и клиническое значение нефропротективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа* // *Juvenis scientia*. **2019**. №1. С.4-9 [Pchelin IY, Vasilkova VN, Shishkin AN, et al. *Mechanisms and clinical significance of nephroprotective action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*. *Juvenis scientia*. **2019**;(1):4-9. (in Russ).]. doi: 10.32415/jscientia.2019.01.01

Zuykov M, Vinarski M, Pelletier E, et al. *Shell malformations in seven species of pond snail (Gastropoda, Lymnaeidae): analysis of large museum collections*. *Zool. Reihe*. **2012**;88(2):365-368. doi: 10.1002/zoos.201200025.

Панова М.В., Сергиевский С.О., Гранович А.И. *Изменение формы раковины литоральных моллюсков *Littorinasaxatilis* и *Littorinaobtusata* при зараженности паремитами трематод* // *Паразитология*. **1999**. Т.33. №1. С.13-25 [Panova MV, Sergievskii SO, Granovich AI. *Izmenenie formy rakoviny litoral'nykh mollyuskov *Littorinasaxatilis* i *Littorinaobtusata* pri zarazhennosti partenitami trematod*. *Parazitologiya*. **1999**;33(1):13-25. (in Russ).].

Jeremias X. *Noves aportacions al coneixement de la teratologia elital en coleòpters dinàstids ibèrics (Coleoptera: Scarabaeoidea)*. *Butll. Inst. Cat. Hist. Nat*. **2004**;(72):39-47.

Ссылки на книги:

Жадин В.И. *Моллюски пресных и солоноватых вод СССР* // *Определители по фауне СССР*. Вып. 46. М.-Л.: Издательство АН СССР; **1952** [Zhadin VI. *Mollyuski presnykh i solonovatykh vod SSSR*. In: *Opredeliteli po faune SSSR*. Issue 46. Moscow, Leningrad: USSR Academy of Sciences Publishing House; **1952**. (in Russ).].

Лакин Г.Ф. *Биометрия: учебное пособие для биол. спец. вузов*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа; **1990** [Lakin GF. *Biometriya: schoolbook*. Moscow: Vysshaya shkola; **1990**. (in Russ).].

Ссылки на интернет-источники:

Российский статистический ежегодник. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. <http://www.gks.ru>.

Социальная сфера. Официальный сайт информационно-правового портала Гарант.ру. <https://www.garant.ru>.