

Обзоры литературы

УДК 612.015.13:616.127:616.001.2]-092.9.001.6

Е.Н. Сазонова¹, Xu Chang-Qing², Zhao Ya-Jun², С.С. Тимошин¹

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ И ПОЛИАМИНОВ В КОРРЕКЦИИ КАРДИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск;
²Харбинский медицинский университет, Китай

Резюме

Аntenatalная гипоксия оказывает существенное негативное влияние на миокард плода, снижает структурный резерв миокарда в последующие возрастные периоды организма. Опиоидные пептиды и полиамины обладают кардиопротективным действием при гипоксии миокарда, опиоидные пептиды являются компонентами ишемического preconditionирования. Системы опиоидных пептидов и полиаминов взаимосвязаны и играют значимую роль в процессах роста и дифференцировки на ранних этапах онтогенеза. По мнению авторов, опиоидные пептиды и полиамины могут быть важными факторами защиты неонатального миокарда после перенесенной антенатальной гипоксии.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, полиамины, миокард, антенатальная гипоксия.

E.N. Sazonova¹, Xu Chang-Qing², Zhao Ya-Jun², S.S. Timoshin¹

THE OPIOID PEPTIDES AND POLYAMINES EFFECT ON THE ANTENATAL HYPOXIA CARDIAC EFFECTS

¹The Far Eastern state medical university, Khabarovsk;
²Harbin medical university, China

Summary

Antenatal hypoxia has a significant negative effect on fetus myocardium, reduces myocardial structural reserve in the later age periods. Opioid peptides and polyamines have a cardioprotective effect in myocardial hypoxia, opioid peptides are one of the main components of ischemic preconditioning. Systems of opioid peptides and polyamines are interconnected and play an important role in cell growth and differentiation in the early stages of ontogeny. According to the authors, opioid peptides and polyamines may be important factors in neonatal cardioprotection after antenatal hypoxia.

Key words: opioid peptides, polyamines, myocardium, antenatal hypoxia.

Сердечно-сосудистая система плода является одной из наиболее уязвимых при антенатальной гипоксии [7]. Гипоксическое воздействие снижает пролиферативную активность фетальных кардиомиоцитов [43], повышает апоптозный индекс КМЦ, обеспечивает преждевременный выход незрелых КМЦ из пролиферативного пула, снижает экспрессию белков теплового шока и увеличивает количество β_1 -адренорецепторов в ткани фетального миокарда [16]. Аналогичные изменения регистрируются в миокарде новорожденных млекопитающих, перенесших антенатальную гипоксию [4, 43]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что в сердце 7-суточных белых крыс, перенесших тяжелую антенатальную гипоксию, сохраняется дисбаланс оксидантно-прооксидантных факторов, что позволяет говорить о наличии оксидативного стресса на органном уровне [5].

Постгипоксические изменения тканевого гомеостаза миокарда снижают структурный резерв миокарда, который формируется у млекопитающих, преимущественно, на ранних этапах онтогенеза [2]. У взрослых экспериментальных животных, перенесших антенатальную гипоксию, регистрируется гипертрофия КМЦ, повышена уязвимость сердца к ишемическому повреждению [30, 45]. Эпидемиологические исследования показали положительную корреляцию между гипоксическими нарушениями внутриутробного развития и риском развития ишемической болезни сердца у пожилых пациентов [17].

В связи с этим, поиск факторов, повышающих устойчивость фетальных и неонатальных кардиомиоцитов млекопитающих к гипоксическому воздействию, является актуальной проблемой современной фундаментальной медицины.

Кардиопротективные свойства опиоидных пептидов и полиаминов. Протективные свойства опиоидных пептидов (ОП) при гипоксическом повреждении миокарда хорошо известны. Этому вопросу посвящено множество обзорных и экспериментальных статей [32, 47]. ОП являются одним из трех основных тканевых факторов, обеспечивающих кардиопротективный эффект ишемического preconditionирования миокарда [8, 32]. По данным A. Valtchanova-Matchouganska, J.A. Ojewole (2003), в реализацию ишемического preconditionирования миокарда вовлечены δ - и κ -опиоидные рецепторы (ОР): агонисты δ - и κ -ОР улучшают состояние экспериментальных животных, подвергнутых экспериментальному инфаркту миокарда, снижают уровень смертности [40]. По мнению В.В. Абрамченко (2001), наиболее вероятным механизмом защиты организма от острой гипоксии опиоидными пептидами является их способность снижать кислородный запрос тканей [1]. Ишемия миокарда индуцирует целый ряд неблагоприятных изменений в миокарде, которые усугубляются неизбежным при гипоксии повышением симпатического тонуса. Опиоидные пептиды предотвращают массивный выброс катехоламинов в кровь и их высвобождение из пресинаптических терминалей в миокарде [22].

Кардиопротективный эффект опиоидных пептидов может быть реализован через систему оксида азота NO-NOS. Система NO-NOS вовлечена в многие эффекты ОП [38]. Синтетический аргининсодержащий аналог лей-энкефалина даларгин способен через систему L-Arg-NOS-NO оптимизировать процессы микроциркуляции в очаге повреждения [11]. Согласно ранее проведенным нами исследованиям, безаргининовые аналоги синтетического лей-энкефалина даларгина и синтетического дерморфина седатина, в отличие от аргининсодержащих пептидов, не оказывают антиоксидантного действия и не влияют на ДНК-синтетическую активность слизистой оболочки желудка белых крыс [3, 13]. Опиоидные пептиды и NO оказывают ингибирующее влияние на адренергические механизмы в миокарде [22]. Как и опиоидные пептиды, NO является важным фактором ишемического preconditionирования миокарда [32].

Еще одним механизмом влияния опиоидных пептидов на миокард млекопитающих в условиях гипоксического воздействия может быть взаимодействие с системой полиаминов. Эти молекулы известны как важные медиаторы клеточного роста и пролиферации, регуляторы внутриклеточного уровня ионов кальция и проницаемости митохондриальных мембран [27]. Полиамины, являясь низкомолекулярными поликатионами, способны связываться с внутриклеточными отрицательно заряженными молекулами (РНК, ДНК, белками и т.д.), изменять их активность, регулировать экспрессию генов [26]. Полиамины являются эндогенными «уборщиками» (скавенджерами) активных кислородных метаболитов и, соответственно, защищают ДНК, липиды и белки от оксидативного повреждения [28,36]. Экзогенное введение спермидина значительно снижает возрастные оксидативные повреждения протеинов у мышей [23].

Опиоидные пептиды влияют на уровень полиаминов в тканях. Подкожное введение бета-эндорфина повышает в тканях сердца новорожденных крыс уровень полиаминов и активность орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента синтеза полиаминов [18]. Лей-энкефалин, преимущественный агонист δ -ОР, увеличивает активность орнитиндекарбоксилазы в кардиомиоцитах млекопитающих [37]. Синтетический лей-энкефалин даларгин стимулирует репаративные процессы в поврежденной слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки на фоне активации орнитиндекарбоксилазы; неселективный антагонист ОР налоксон отменяет оба эффекта [14].

Сердечные полиамины, как и опиоидные пептиды, связаны с системой NO-NOS. Вместе с тем, данные о характере этой связи противоречивы. Многочисленные данные свидетельствуют об антагонизме систем NOS-NO и полиаминов. Y. Lin et al. (2010) сообщили об угнетении eNOS и снижении NO в тканях миокарда при индукции активности орнитиндекарбоксилазы [31]. NO ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудов через угнетение активности орнитиндекарбоксилазы при атеросклерозе [42]. Спермидин снижает продукцию воспалительных цитокинов, индуцированную воздействием липополисахаридов, в культуре мышечной микроглии; при этом значительно снижается экспрессия iNOS и COX-2, IL-6 и TNF- α [48]. G. Wu et al. (2004), напротив, зарегистрировали выраженную положительную корреляцию между активностью NO-синтазы и уровнем полиаминов в тканях плода и плаценты [44].

Данные о влиянии полиаминов на миокард также противоречивы. Полиамин путресцин оказывает кардиотонический эффект, связанный с повышением уровня цАМФ [19]. Показана возможность прямого взаимодействия путресцина с β -адренорецептором; путресцин можно считать неселективным агонистом β -адренорецепторов [35]. Орнитиндекарбоксилазная активность в сердце быстро повышается в ответ на воздействия, индуцирующие гипертрофию миокарда [20,31]. При этом в КМЦ регистрируется повышение внутриклеточного уровня ионов кальция [31], активация апоптоза КМЦ [20]. Напротив, имеются данные о кардиопротективном эффекте полиаминов. Показано, что связывание полиаминов с инозитолтрифосфатными рецепторами во время постишемической реперфузии способно снизить аритмогенную активность миокарда [21]. Ишемическое preconditionирование повышает активность орнитиндекарбоксилазы и уровень спермидина и спермина в миокарде [49,50], что сопровождается повышением противоишемической защиты миокарда.

Разобраться с противоречиями о влиянии полиаминов на миокард позволила работа L. Han et al., (2007). Авторами выяснено, что добавление перед моделированием ишемически-реперфузионного шока экзогенного спермидина или спермина уменьшает повреждение КМЦ – снижает апоптотный индекс, предупреждает выделение цитохрома С из митохондрий, снижает активность каспаз и уменьшает цитозольную концентрацию кальция. Путресцин в аналогичной концентрации вызывает противоположные эффекты [25]. Дело в том,

что в миокарде в условиях ишемии происходит индукция еще одного фермента полиаминового метаболизма – спермидин-спермин-ацетил-трансферазы (SSAT), этот фермент превращает полиамин путресцин, повреждающий миокард, в полиамин спермидин, оказывающий кардиопротективное действие [39].

Таким образом, анализ данных литературы и собственные исследования позволяют предполагать важную роль опиоидных пептидов в защите миокарда млекопитающих от гипоксического воздействия и вовлеченности системы полиаминов в реализацию кардиопротективного эффекта опиоидов.

Потенциальная роль опиоидных пептидов и полиаминов в постгипоксической защите миокарда на ранних этапах онтогенеза млекопитающих. Система ОП играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой системы в ранних периодах онтогенеза. Содержание ОП в миокарде новорожденных млекопитающих выше, чем у взрослых [34]. Количество ОП в миокарде может быть сравнимо с количеством таких рецепторов в мозге [6]. Работы С. Ventura et al. (2003) демонстрируют участие опиоидной системы в паракринной регуляции кардиогенеза, при этом основная роль в реализации влияния ОП на ранний постнатальный морфогенез миокарда принадлежит к-ОР [41].

ОП оказывают влияние на пролиферацию клеток миокарда в ранние периоды постнатального онтогенеза млекопитающих [9, 10, 34]. Неселективная блокада ОР налоксоном приводит к повышению ДНК-синтетической активности миокарда новорожденных крыс [10]. Характер эффекта ОП зависит от дозы, кратности введения вещества и его тропности к различным субпопуляциям ОР. Повторное [9] и однократное [10] введение агонистов μ -ОР вызывает стимуляцию пролиферативных процессов в миокарде новорожденных животных. Полученные эффекты авторы связывают с воздействием пептидов на μ -ОР, располагающиеся на симпатических терминалях сердца, и с уменьшением адренергических влияний.

Раннее постнатальное введение смешанного агониста μ/δ -ОР синтетического аналога дерморфина сродина новорожденным белым крысам, перенесшим

тяжелую антенатальную гипоксию, достоверно снижает летальность животных и нивелирует признаки оксидативного стресса как на организменном, так и на органном уровне: мы регистрировали нормализацию параметров прооксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови животных и тканях миокарда [5]. Возможно, это отражает физиологическую роль эндогенных опиоидных пептидов в компенсации постгипоксических нарушений. Содержание эндогенных опиоидов в родах и после них значительно возрастает, что повышает адаптивные возможности потомства [12, 24]. Активация эндогенных ОП, как части стресслимитирующих систем организма, является важным компонентом адаптации организма к внеутробным условиям существования [47]. Сниженный уровень энкефалинов у преждевременно рожденных животных может обуславливать более сложную и длительную адаптацию новорожденного [15]. По данным М.С. Golub et al. (1991), агонисты ОР устраняют негативные последствия перинатальной гипоксии у новорожденных [24].

Полиамины играют существенную роль в развитии плода млекопитающих [29]. По мнению G. Wu et al. (2004), полиамины могут выполнять важную роль в предотвращении задержки внутриутробного развития плода млекопитающих и, соответственно, профилактики многих заболеваний взрослого возраста [44]. Исследования L.D. Longo et al. (1993) показывают существенное возрастание активности орнитиндекарбоксилазы и концентрации полиаминов в мозге плодов крыс, подвергнутых гипоксическому воздействию. По мнению авторов, полиамины могут быть важным фактором коррекции постгипоксических нарушений в антенатальном периоде [33].

Таким образом, фармакологические препараты на основе опиоидных пептидов и полиаминов могут быть перспективными средствами коррекции дизадаптивных состояний новорожденных, перенесших антенатальную гипоксию. Возможно, применение таких препаратов поможет уменьшить негативные кардинальные последствия антенатальной гипоксии и, соответственно, риск развития сердечно-сосудистых катастроф в последующих периодах онтогенеза.

Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. - СПб.: Изд-во «ДЕАН», 2001. - 400 с.
2. Бродский В.Я. Полиплоидия в миокарде. Компенсаторный резерв сердца // Бюлл. эксперим. биологии и медицины - 1995. - № 5. - С. 454-458.
3. Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. и др. Влияние даларгина на процессы синтеза ДНК в слизистой оболочке желудка белых крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 2007. - № 9. - С. 288-290.
4. Зубенко С.И., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс // Успехи совр. естествознания. - 2011. - № 8. - С. 105-106
5. Крыжановская С.Ю., Сазонова Е.Н., Лебедево О.А. и др. Влияние внутриутробной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда // Дальневост. мед. журнал. - 2007. - № 2. - С. 82.
6. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейрорепептиды, стресс и адаптационная защита сердца. - Томск: Изд-во ТГУ, 1994. - 350 с.
7. Малькович Е.П. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии у новорожденных с хронической внутриутробной оксигенной интоксикацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Хабаровск, 2004. - 26 с.
8. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического прекодиционирования // Успехи физиол. наук. - 2006. - 37. - № 3. - С. 25-41.
9. Мельникова Н.П. Участие регуляторных пептидов в морфогенезе миокарда белых крыс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Хабаровск, 2004. - 33 с.

10. Сазонова Е.Н. Влияние регуляторных пептидов на процессы пролиферации в различных клеточных популяциях белых крыс на раннем этапе постнатального онтогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Хабаровск, 2004. - 34 с.
11. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов. - Хабаровск: Хаб. краевая тип., 2010. - 128 с.
12. Соколова Н.А., Маслова М.В., Маклакова А.С. и др. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // Успехи физиол. наук. - 2002. - № 2. - С. 56-67.
13. Флейшман М.Ю., Животова Е.Ю., Лебедько О.А. и др. Механизмы влияния аргининсодержащего аналога дерморфина на пролиферативные процессы в слизистой оболочке желудка белых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2007. - № 3. - С. 309-311.
14. Ярыгин К.Н., Шитин А.Г., Полонский В.М. и др. Эффект гексапептида даларгина на орнитиндекарбоксилазную активность в слизистой двенадцатиперстной кишки крыс при экспериментальной дуоденальной язве // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1987. - № 3. - С. 319-321.
15. Aurich J.E., Dobrinski I., Petersen A. et al. Influence of labor and neonatal hypoxia on sympathoadrenal activation and methionine enkephalin release in calves // Am. J. Veterinary Res. - 1993. - № 8. - P. 1333-1338.
16. Bae S., Xiao Y., Li G., Casiano C.A., Zhang L. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2003. - Vol. 285. - P. H983-H990.
17. Barker D.J., Gluckman P.D., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life // Lancet. - 1993. - Vol. 341. - P. 938-941.
18. Bartolome J.V., Bartolome M.B., Daltner L.A. et al. Effects of beta-endorphin on ornithine decarboxylase in tissues of developing rats: a potential role for this endogenous neuropeptide in the modulation of tissue growth // Life Sci. - 1986. - Vol. 38(25). - P.2355-2362.
19. Bordallo C., Cantabrana B., Velasco L. et al. Putrescine modulation of acute activation of the adrenergic system in the left atrium of rat // Eur. J. Pharmacol. - 2008. - Vol. 598. - P. 68-74.
20. Cetrullo S., Tantini B., Facchini A. et al. A pro-survival effect of polyamine depletion on norepinephrine-mediated apoptosis in cardiac cells: role of signaling enzymes // Amino Acids. - 2011. - № 40(4). - P. 1127-1137.
21. Du X.J., Anderson K.E., Jacobsen A. et al. (1995) Suppression of ventricular arrhythmias during ischemia-reperfusion by agents inhibiting Ins(1,4,5)P₃ release // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 2712-2716.
22. Ebrahimi F., Tavakoli S., Hajrasouliha A.R. et al. Involvement of endogenous opioid peptides and nitric oxide in the blunted chronotropic and inotropic responses to beta-adrenergic stimulation in cirrhotic rats // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2006. - № 20(5). - P. 461-471.
23. Eisenberg T., Knauer H., Schauer A. et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity // Nat. Cell Biol. - 2009. - Vol. 11. - P.1305-1314.
24. Golub M.S., Eisele J.H., Donald J.M. Effect of intrapartum meperidine on behavioral consequences of neonatal oxygen deprivation in rhesus monkey infants // Dev. Pharmacol. Ther. - 1991. - № 16(4). - P. 231-240.
25. Han L., Xu C., Jiang C. et al. Effects of polyamines on apoptosis induced by simulated ischemia/reperfusion injury in cultured neonatal rat cardiomyocytes // Cell Biol. Int. - 2007. - № 31(11). - P. 1345-1352.
26. Igarashi K., Kashiwagi K. Polyamines: mysterious modulators of cellular functions // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000. - Vol. 271. - P.559-564.
27. Ignarro L.J., Buga G.M., Wei L.H. Role of the arginine nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - Vol. 98. - P. 74202-74208.
28. Kitada M., Naito Y., Igarashi K. et al. Possible mechanism of inhibition by polyamines of lipid peroxidation in rat liver microsomes // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. - 1981. - Vol. 33. - P.487-449.
29. Kwon H., Wu G., Bazer F.W., Spencer T.E. Developmental changes in polyamine levels and synthesis in the ovine conceptus // Biol. Reproduction. - 2003. - Vol. 69. - P. 1626-1634.
30. Li G., Bae S., Zhang L. Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart // AJP - Heart. - 2004. - № 286 (5). - P. H1712-H1719.
31. Lin Y., Liu J.C., Zhang X.J. et al. Downregulation of the ornithine decarboxylase/polyamine system inhibits angiotensin-induced hypertrophy of cardiomyocytes through the NO/cGMP-dependent protein kinase type-I pathway // Cell Physiol. Biochem. - 2010. - № 25(4-5). - P. 443-450.
32. Lochner A., Marais E., Genade S., et al. Protection of the ischaemic heart: investigations into the phenomenon of ischaemic preconditioning // Cardiovasc. J. Afr. - 2009. - № 20(1). - P. 43-51.
33. Longo L.D., Packianathan S., McQueary J.A. et al. Acute hypoxia increases ornithine decarboxylase activity and polyamine concentrations in fetal rat brain // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1993. - № 90(2). - P. 692-696.
34. McLaughlin P.J., Wu Y. Opioid gene expression in the developing and adult rat heart // Dev. Dyn. - 1998. - № 211(2). - P. 153-163.
35. Meana C., Bordallo J., Bordallo C. et al. Functional effects of polyamines via activation of human β 1- and β 2-adrenoceptors stably expressed in CHO cells // Pharmacol. Reports. - 2010. - Vol. 62. - P. 696-706.
36. Merentie M., Uimari A., Pietilä M. et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of activated polyamine catabolism-induced acute pancreatitis // Amino Acids. - 2007. - Vol. 33. - P. 323-330.
37. Pignatti C., Stanic I., Stefanelli C. et al. Modulation of the induction of ornithine decarboxylase by some opioid receptor agonists in immune cells and cardiomyocytes // Mol. Cell Biochem. - 1998. - № 185(1-2). - P.47-53.
38. Pol O. The involvement of the nitric oxide in the effects and expression of opioid receptors during peripheral inflammation // Curr. Med. Chem. - 2007. - № 14(18). - P. 945-1955.
39. Ryu J.H., Cho Y.S., Chun Y.S., Park J.W. Myocardial SSAT induction via AMPK signaling and its implication for ischemic injury // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2008. - № 366(2). - P. 438-444.

40. Valtchanova-Matchouganska A., Ojewole J.A. Mechanisms of opioid delta and kappa receptors' cardioprotection in ischaemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction // *Cardiovasc. J. S. Afr.* - 2003. - № 14(2). - P. 73-80.
41. Ventura C., Zinellu E., Maninchedda E., Maioli M. Dynorphin B is an agonist of nuclear opioid receptors coupling nuclear protein kinase C activation to the transcription of cardiogenic genes in GTR1 embryonic stem cells // *Circ. Res.* - 2003. - № 92(6). - P. 623 - 629.
42. Wallace J.L., Ignarro L.J., Fiorucci S. Potential cardioprotective actions of noreleasing aspirin // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2002. - Vol. 5. - P. 375-382.
43. Wenni Tong, Qin Xue, Yong Li, Lubo Zhang Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats // *AJP – Heart.* - 2011. - № 301(5). - P. H2113-H2121.
44. Wu G, Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // *Biochem. J.* - 1998. - Vol. 336. - P. 1–17.
45. Xue Q., Zhang L. Prenatal hypoxia causes a sex-dependent increase in heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in adult male offspring: role of protein kinase Cε // *AJP – Heart.* - 2011. - № 301(5). - P. H2113-H2121.
46. Yang X., Cohen M.V., Downey J.M. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2010. - № 24(3). - P. 225-234.
47. Yektaei-Karin E., Moshfegh A., Lundahl J. et al. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. // *Pediatr. Allergy Immunol.* - 2007. - № 18(8). - P. 643-651.
48. Yung Hyun Choi, Hye Young Park Anti-inflammatory effects of spermidine in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells // *J. Biomed. Sci.* - 2012. - Vol. 19. - In print.
49. Zhao Y.J., Xu C.Q, Zhang W.H. et al. Role of polyamines in myocardial ischemia/reperfusion injury and their interactions with nitric oxide // *Eur. J. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 562. - P. 236–246.
50. Zhao Y.J., Zhang W.H., Xu C.Q. et al. Involvement of the ornithine decarboxylase/polyamine system in precondition-induced cardioprotection through an interaction with PKC in rat hearts // *Mol. Cell Biochem.* - 2009. - Vol. 332. - P. 135–144.

Координаты для связи с авторами: Сазонова Елена Николаевна – зав. кафедрой нормальной физиологии ДВГМУ, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ, доктор мед. наук, тел.: +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Тимошин Сергей Серафимович – зав. ЦНИЛ ДВГМУ, доктор мед. наук, профессор, тел.: 8-(4212)-32-99-64.



УДК 616.346.2-002-085 (048.8)

М.Н. Каминский

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье приводится краткая историческая справка по проблеме развития концепции лечения острого аппендицита. Рассматриваются предпосылки возрастающего интереса к консервативному лечению: имевшиеся эпизодические случаи и небольшие исследования консервативного лечения до введения принципов доказательной медицины, изменения представлений о патогенезе заболевания. Проводится обзор имеющихся на данный момент исследований консервативного лечения при остром аппендиците с позиций доказательной медицины. Приведены результаты двух метаанализов и четырех рандомизированных контролируемых исследований с описанием моделей исследований, схем лечения.

Ключевые слова: аппендицит, консервативная терапия, антибиотикотерапия, антибиотики, нехирургическое лечение.

M.N. Kaminskiy

CONSERVATIVE TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS

The Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The article presents a brief historical background on the development of the appendicitis treatment. There is a growing interest to the conservative treatment. The article also covers the results of small trials, performed before the development of evidence-based medicine, and changes of pathogenesis understanding. A number of randomized trials of acute appendici-