

Информация об авторах:

Федорченко Юрий Леонидович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, тел. (4212) 305311, e-mail: ulfedmed@mail.ru; Мартынюк Марина Владимировна – врач-гастроэнтеролог городской поликлиники №16, Хабаровск, заочный аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, e-mail: m20675@yandex.com.

Information About the Authors:

Fedorchenko Yuri L. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the department of faculty therapy with the course of endocrinology of the Far Eastern State Medical University, tel. (4212) 305311, e-mail: ulfedmed@mail.ru; Martyniuk Marina V. – Gastroenterologist of City Polyclinic No. 16, Khabarovsk, correspondence graduate student of the Department of Faculty Therapy with the course of endocrinology of the Far Eastern State Medical University, e-mail: m20675@yandex.com.

© ДИК И.С., ДРОБЫШЕВА В.П., ПОТЕРЯЕВА Е.Л., ПАРНИКОВА Л.А. – 2017
УДК 616.124.2:615.21/26

ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ирина Сергеевна Дик¹, Вера Петровна Дробышева²,
Елена Леонидовна Потеряева², Любовь Анатольевна Парникова¹
(¹Закрытое Акционерное общество Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск, генеральный директор – А.А. Еловский; ²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

Резюме. Цель работы: оценить влияние амиодарона на показатели диастолической функции левого желудочка при гипертонической болезни (ГБ), осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП). Материалы и методы. В исследовании приняло участие 99 пациентов с ГБ, осложненной пароксизмальной формой ФП. Всем пациентам была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением комплекса общепринятых морфо-функциональных параметров. Все пациенты были разделены на 2 группы по возрастным характеристикам: 41-60 лет, и старше 60 лет. При включении в исследования назначали амиодарон 600 мг внутривенно с целью восстановления ритма, далее после восстановления ритма в дозе 150-450 мг в сутки в течение года наблюдения. Результаты и выводы. В течение года наблюдений амиодарон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) при исходно нормальных их значениях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой фибрилляции у пациентов 41-60 и старше 60 лет. Амиодарон не влиял отрицательно на показатели диастолической функции ЛЖ при исходном её нарушении по первому типу.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, диастолическая дисфункция, амиодарон.

INFLUENCE OF AMIODARONI ON THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN HYPERTENSION DISEASE AND THE PAROXYSMAL FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

I.S. Dik¹, V.P. Drobysheva², E.L. Poteryaeva², L.A. Parnikova¹
(¹Medical Center "Avicenna" of the group of companies "Mother and Child", Novosibirsk;
²Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. The aim of this work. To evaluate the effect of amiodarone on the indicators of diastolic function of left ventricle in hypertensive disease (HD), complicated by paroxysmal atrial fibrillation (AF). Materials and methods. The study involved 99 patients with GB, complicated by paroxysmal and chronic AF. All patients underwent echocardiography (Echo) with determination of a set of common morphological and functional parameters. All patients were divided into 2 groups according to age characteristics: 41-60 years, and older than 60 years. When included in the studies all the patients received amiodarone 600 mg IV to restore rhythm, later after rhythm restoration – in a dose of 150-450 mg per day during the year of observation. Results and conclusions. During the year of observation amiodarone had no effect on indices of diastolic function of the left ventricle (LV) with initial normal values in hypertension complicated with paroxysmal form of atrial fibrillation in patients aged 41-60 and older than 60 years. Amiodarone does not adversely affect the indicators of diastolic LV function in its initial disturbance according to the first type.

Key words: hypertension; atrial fibrillation; diastolic dysfunction; amiodarone.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма с гетерогенными клиническими проявлениями, которое довольно часто встречается в клинической практике и составляет 1/3 госпитализаций пациентов кардиологического профиля [3]. Возникновение пароксизмальной формы ФП преимущественно ассоциировано с таким заболеванием, как артериальная гипертензия. В настоящее время установлено, что и сама ФП на фоне артериальной гипертензии играет существенную роль в процессе ремоделирования миокарда [1]. Анатомическое ремоделирование, в конечном счете, создает субстрат для возникновения ФП, т.е. «ФП порождает ФП». Развитие тахикардии вызывает заметные изменения в электрофизиологии миокарда и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [6]. В свою оче-

редь, ремоделирование левого желудочка проявляется нарушением его диастолической функции. У пациентов с диастолической дисфункцией также обнаруживается четкая взаимосвязь между выраженностью диастолической дисфункции, диаметром и объемом левого предсердия, что может объяснить склонность к возникновению ФП у пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией [3].

Какие же изменения в миокарде, приводящие в дальнейшем к возникновению фибрилляции предсердий, происходят при гипертонической болезни (ГБ)? В первую очередь, наблюдается увеличение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), что способствует повышению жесткости и снижению эластичности миокарда. Увеличивается время изоволюмического расслабления, а также снижается соотношение скорости раннего и

позднего наполнения ЛЖ (Е/А), т.е. формируется диастолическая дисфункция. Нарушение процессов диастолического наполнения ЛЖ в дальнейшем приводит к дилатации левого предсердия, вторичному снижению насосной функции сердца и, таким образом, служит самостоятельным фактором риска развития сердечной недостаточности [2]. Структурная реконструкция в конечном итоге создает субстрат для ФП из-за электрической диссоциации между мышечными пучками и нарушением процессов проводимости, что способствует возникновению и сохранению нарушения сердечного ритма. Развитие ФП само по себе вызывает существенные изменения в предсердной электрофизиологии и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [5]. Возникновение нарушения ритма сердца обычно происходит после нескольких лет ремоделирования предсердий [7]. В конечном счете из-за продолжающегося ремоделирования камер сердца ФП переходит в постоянную форму [8]. Установлено, что появление диастолической дисфункции играет центральную роль в патогенезе ФП, а кардиоверсия является эффективным инструментом, используемым для восстановления синусового ритма, но не оказывает влияния на ремоделирование миокарда и не изменяет характер диастолической функции сердца, что приводит к частым рецидивам нарушения ритма в первый год после купирования аритмии. В связи с полученными результатами, исследователи пришли к выводу, что медикаментозная терапия, назначаемая после кардиоверсии, должна быть направлена на снижение скорости электрического и структурного ремоделирования миокарда [6].

Последние годы отмечены существенными достижениями в терапии фибрилляции предсердий (ФП), целью которой для большинства пациентов является восстановление и поддержание синусового ритма. Согласно современным рекомендациям АСС/АНА/ESC по диагностике и лечению ФП, опубликованным в 2014-2016 г., амиодарон отнесен к препаратам 1-го ряда для лечения фибрилляции предсердий у пациентов со структурными изменениями миокарда, а также при артериальной гипотензии [9]. Целью исследования являлась оценка влияния амиодарона на показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

В исследовании наблюдали 99 пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: 76 мужчин и 23 женщины; средний возраст мужчин составил 60,3±6,7 лет, женщин – 59,3±2,1 лет. Средняя продолжительность анамнеза ФП – 4,3±3,9 лет. С целью восстановления ритма пациентам назначали амиодарон 450-600 мг внутривенно капельно, а далее для профилактики рецидивов нарушения ритма – в таблетированной форме в дозе 200-600 мг в сутки в течение 12 месяцев.

Пациенты были разделены на две подгруппы: в первую – вошли больные с нормальной диастолической функцией ЛЖ (n=34), во вторую подгруппу (n=65) – с измененной диастолической функцией ЛЖ по данным ЭХО КС, проведенной на этапе отбора. В исследуемой группе количество пациентов с нормальной и с измененной диастолической функцией ЛЖ было сопоставимо (p>0,05). Были определены возрастные подгруппы. Так, в группе больных, получавших амиодарон, возраст пациентов составил 41-60 и старше 60 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (про-

токол № 60 от 20 декабря 2013 г.). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993 г.), соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2004 г.).

Всем пациентам проводили эхокардиографию (ЭХО КГ) на аппарате MyLab 40 (Esaote, Голландия) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах. Исследование проводили при распределении пациентов на группы и на заключительном визите. Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли следующие показатели: Е/А – соотношение скорости трансмитрального кровотока при раннем расслаблении миокарда левого желудочка к скорости трансмитрального кровотока при предсердном сокращении, IVRT – время изоволюметрического расслабления, DT – время снижения скорости раннего диастолического наполнения, PV S/D – отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах, Em/Am – отношение митральной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 2000. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли среднюю параметрическую (M), её ошибку (m), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). За статистическую значимость различий принимали p < 0,05.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 показано распределение пациентов по возрасту и диастолической функции миокарда ЛЖ. Из которого видно, что пациентов в возрасте 41-60 лет было 62 (62,6%) чел. В возрасте 41-60 лет число пациентов с нормальной и измененной диастолической функцией было сопоставимо, а у пациентов старше 60 лет

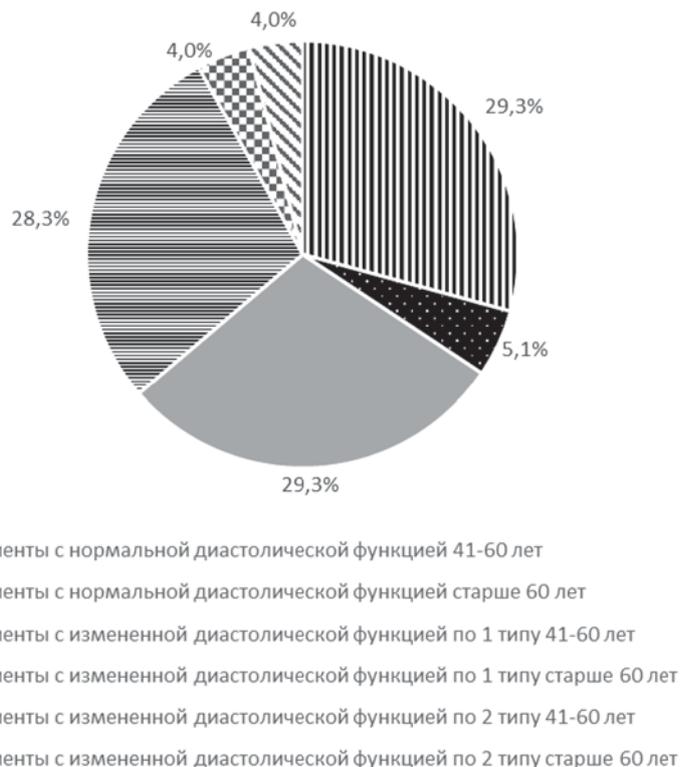


Рис. 1. Распределение пациентов с сохраненной и измененной ДФ ЛЖ, получавших препарат амиодарон, по возрасту.

чаще выявлялась измененная диастолическая функция ЛЖ.

Таким образом, при стартовом исследовании в группе больных гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой ФП, получавших амиодарон, преобладали пациенты зрелого возраста (41-60 лет) без нарушения диастолической функции, так же как и с нарушением диастолической функции по I типу, и пациенты старше 60 лет, с нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу.

Рассмотрим, как изменились параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, на фоне терапии амиодароном у пациентов в возрасте 41-60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ (табл. 1). Как видно из таблицы, у пациентов в возрасте 41-60 лет с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой ФП, показате-

Показатели диастолической функции у пациентов 41-60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,95±0,30	77,0±7,4	198,2±19,1	0,75±0,18	1,15±0,12
ВАЭХО КС через 12 мес.	0,94±0,29	74,9±6,0	198,1±19,0	0,73±0,14	1,13±0,1
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

ли исходно нормальной диастолической функции ЛЖ на фоне терапии амиодароном в течение 12 мес. статистически значимо не изменились и остались в пределах нормальных величин (p>0,05).

Количество пациентов с нормальной диастолической функцией старше 60 лет было минимальным – 5 (5,1%) чел., и в статистическую обработку не были включены.

Показатели диастолической функции у пациентов 41-60 лет с исходным нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,70±0,05	133,6±28,3	237,9±17,5	1,16±0,1	0,71±0,06
ЭХО КС через 12 мес.	0,70±0,05	133,4±28,0	236,5±16,1	1,15±0,06	0,74±0,08
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Как видно из таблицы 2, в подгруппе пациентов 41-60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном её показатели статистически значимо не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу.

В подгруппе пациентов 41-60 лет были зарегистрированы четыре пациента с нарушением диастолической функции по псевдонормальному (второму) типу, анализ данной подгруппы не проводили из-за малого числа наблюдаемых.

Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,56±0,02	161,3±24,9	267,4±8,7	1,16±0,09	0,72±0,04
ЭХО КС через 12 мес.	0,56±0,02	160,9±25,3	264,6±8,9	1,14±0,06	0,77±0,02
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в подгруппе пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном статистически значимо изменилось только соотношение Em/Am, но его параметры не вышли за пределы, характерные для нарушения диастолической дисфункции по I типу. Другие показатели,

указывающие на наличие диастолической дисфункции ЛЖ по первому типу, статистически значимо не изменились.

У четырех пациентов, входящих в подгруппу больных в возрасте старше 60 лет, было выявлено нарушение диастолической функции по псевдонормальному (второму) типу, анализ данной подгруппы не проводили из-за малого числа наблюдений.

Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность ЛЖ на фоне терапии амиодароном

Показатель	ЛП, мм	КДР ЛЖ, мм	КСР ЛЖ, мм	ФВ, %	МЖП, мм	ЗС ЛЖ, мм
Первичная ЭХО КС	43,6±7,3	51,5±6,3	33,5±7,9	53,0±7,9	13,5±0,5	12,7±0,3
ЭХО КС через 12 мес.	43,1±7,3	51,2±6,3	33,1±8,5	54,2±8,5	13,1±0,4	12,7±0,5
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

В таблице 4 представлены стартовые показатели ЭХО КГ и показатели, полученные через 12 месяцев на фоне приема амиодарона.

Из таблицы 4 видно, что на фоне терапии амиодароном размеры полостей сердца не изменились. Степень гипертрофии и сократительная способность миокарда ЛЖ также статистически значимо не изменились.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия амиодароном в течение 12 месяцев в суточной дозе 200-600 мг не влияла на показатели диастолической функции ЛЖ при исходно нормальных их значениях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой фибрилляции предсердий у пациентов 41-60 лет.

В течение периода наблюдения (12 месяцев) амиодарон не влиял отрицательно на показатели диастолической функции ЛЖ при исходном её нарушении по первому типу при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП у пациентов в возрасте 41-60 и старше 60 лет. Статистически значимое улучшение параметра Em/Am в пределах величин, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдали во второй возрастной подгруппе группе (старше 60 лет). На фоне приема амиодарона не произошло прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ при исходных измененных её показателях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП, ни в одной из рассматриваемых возрастных подгрупп.

Через год применения амиодарона при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП, размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительная способность ЛЖ не изменились. Применение препарата в течение года в суточной дозе 200-600 мг не оказывает отрицательного влияния на показатели систолической функции миокарда ЛЖ (размеры ЛП, размеры МЖП и ЗСЛЖ, ФВ ЛЖ).

Таблица 3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 29.09.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Внутренняя Медицина. – 2009. – №3. – С.71-76.
2. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №4. – С.56-67.
3. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. – Томск: STT, 2013. – 483 с.
4. Bajpai A., Savelieva I., Camm J. Treatment of atrial fibrillation // Br. Med. Bull. –2008. – Vol. 88. – P.75-94.
5. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode // Europace. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.21-27. – DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eum276>
6. Melduni R.M., Cullen M.W. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion // J Atr Fibrillation. – 2012. – Vol. 5. №4. – P.87-94.
7. Silver M., Pick R., Brilla C., et al. Reactive and reparative fibrillar collagen remodeling in the hypertrophied fat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis // Cardiovasc Res. – 1990. – Vol. 24. – P.741-747.
8. Van Gelder I.C., Haegeli L.M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation // Europace. – 2011. – Vol. 11. №13. – P.1517-1525. – DOI: <http://doi.org/10.1093/europace/eur192>.
9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P.2893-2962.

REFERENCES

1. Koval S.N., Maslyaeva L.V., Resnick L.A. The relationship of structural and functional changes of the heart and the level of insulin-like growth factor 1 in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type 2 // Wnetrza Medicine. – 2009. – №3. – P.71-76. (in Russian)
2. Miller O.N., Tarasov A.V., Pozdnyakov Y.M., Luchinsky S.A. Efficacy and effect of antiarrhythmic therapy on diastolic function of left ventricle in patients with atrial spirillaceae // Russian journal of cardiology. – 2011. – №4. – P.56-67.
3. Tatarskiy B. A., Batalov R.E., Popov S.N. Atrial fibrillation: pathophysiological approaches to the selection of antiarrhythmic therapy. – Tomsk: STT, 2013. – 483 p.
4. Bajpai A., Savelieva I., Camm J. Treatment of atrial fibrillation // Br. Med. Bull. –2008. – Vol. 88. – P.75-94.
5. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode // Europace. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.21-27. – DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eum276>
6. Melduni R.M., Cullen M.W. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion // J Atr Fibrillation. – 2012. – Vol. 5. №4. – P.87-94.
7. Silver M., Pick R., Brilla C., et al. Reactive and reparative fibrillar collagen remodeling in the hypertrophied fat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis // Cardiovasc Res. – 1990. – Vol. 24. – P.741-747.
8. Van Gelder I.C., Haegeli L.M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation // Europace. – 2011. – Vol. 11. №13. – P.1517-1525. – DOI: <http://doi.org/10.1093/europace/eur192>.
9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P.2893-2962.

Информация об авторах:

Дик Ирина Сергеевна – врач-кардиолог ЗАО Медицинский центр «Авиценна» группы компании «Мать и дитя» (630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая 17\1, e-mail: i.dik@mail.ru); Дробышева Вера Петровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: drobyshevavera@yandex.ru); Потеряева Елена Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: sovmedin@yandex.ru); Парникова Любовь Анатольевна – врач функциональной диагностики ЗАО Медицинский центр «Авиценна» группы компании «Мать и дитя» (630007, г. Новосибирск, ул. Урицкого, 2, e-mail: parnikova.l@mail.ru).

Information About the Authors:

Dik Irina – therapist of the highest category, the cardiologist of the highest category - «Avicenna» Medical Center of the group of companies «Mother and Child» (17\1 Kommunisticheskaya str., 1, Novosibirsk, 630007, Novosibirsk, e-mail: i.dik@mail.ru); Drobysheva Vera – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Physiotherapy, Novosibirsk State Medical University (52 Krasny Prospect, 630091, Novosibirsk, Russia, e-mail: drobyshevavera@yandex.ru); Poteryaeva Elena – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology Novosibirsk State Medical University (630091, Novosibirsk, Krasny Prospect 52, e-mail: sovmedin@yandex.ru), Parnikova Lyubov – physician of functional diagnostics of Medical center «Avicenna» of the group of the company «Mother and Child» (630007, 17\1 Kommunisticheskaya str. Novosibirsk, e-mail: parnikova.l@mail.ru).