



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

**Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал**

2013
Том 12
№4



В Е С Т Н И К

Витебского государственного медицинского
университета

Том 12

№4

2013

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:

В.П. Дейкало (*главный редактор*), Н.Ю. Коневалова (*зам. главного редактора*),
И.В. Городецкая (*зам. главного редактора*), В.И. Козловский (*зам. главного редактора*),
С.С. Алексанин (Санкт-Петербург, Россия), В.Я. Бекиш, Г.Н. Бузук, И.И. Бурак,
В.И. Гидранович, В.С. Глушанко, Ю.Н. Деркач (Витебск), О.Б. Жданова (Киров, Россия),
А.И. Жебентяев, С.А. Кабанова, М.Р. Конорев, А.Н. Косинец (Витебск),
А.А. Косых (Киров, Россия), Л.Е. Криштопов, В.В. Кугач, З.С. Кунцевич,
Н.Г. Луд, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург, Россия), А.А. Пашков,
С.И. Пиманов, И.М. Прищепа (Витебск), В.П. Подпалов, Л.Е. Радецкая,
В.М. Семенов, А.П. Солодков (Витебск), С.А. Сушков, А.К. Усович,
В.М. Холод (ВГАВМ, Витебск), Ю.П. Чернявский.

Редакционный совет:

Н.Н. Аболмасов (Смоленск, Россия), В.П. Адамкевич, Ю.В. Алексеенко,
Р.В. Басявичюс (Каунас, Литва), И.И. Генералов, И.Ю. Карпук,
И.И. Краснюк (Москва, Россия), Р.З. Кубилюс (Каунас, Литва), С.П. Кулик,
Л.В. Лабанаускас (Каунас, Литва), М.Ю. Лея (Латвия), А.М. Литвяков, Л.А. Любаковская,
И.М. Лысенко, В.А. Маланчук (Киев, Украина), И. Матлавска (Познань, Польша),
Д.В. Моисеев, А.Г. Мрочек (Минск), О.Д. Мяделец, Д.К. Новиков, В.И. Новикова,
А.Н. Окороков, С.С. Осочук, Д.В. Пискун (Швейцария), Л.П. Титов (Минск),
В.М. Цыркунов (Гродно), А.Г. Чумак (Минск), Г.И. Юпатов

Секретариат:

И.А. Бебешко, Р.В. Кадушко, Л.М. Родкина, И.А. Флоряну.

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется
и реферируется в реферативных изданиях ВИНТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93,
e-mail: admin@vsmu.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Юпатов Ю.Г.
Применение технологий гипобароадаптации
в клинике внутренних болезней (обзор
литературы)

Гирса В.Н., Немцов Л.М.
Билиарный сладж: клиническое значение
и диагностика

Анатомия человека

Усович А.К.
Микрососудисто-железисто-мышечные
комплексы простаты человека в онтогенезе

Физиология

Евдокимова О.В., Городецкая И.В.
Влияние экспериментального гипотиреоза
и малых доз L-тироксина на
активность аминотрансфераз и гамма-
глутамилтрансферазы в крови при действии
стрессоров различного происхождения

Лазуко С.С., Солодков А.П., Шилин К.А.
Роль индуцированной NO-синтазы в
эндотелий-зависимой регуляции тонуса
артериальных сосудов при адаптации
короткими стрессорными воздействиями

Гистология, цитология, эмбриология

Поплавская Е.А., Лис Р.Е.
Влияние бактериального липополисахарида
Escherichia coli, введенного самцам крыс,
на активность некоторых ферментов в
цитоплазме сперматоцитов первого порядка

**Соболевская И.С., Гусакова Е.А.,
Пашинская Е.С., Грушин В.Н., Мяделец М.О.**
Влияние стресса на морфометрические
показатели липиднакапливающих
и липидсинтезирующих структур общего
покрова крысы

Бобрышева И.В.
Изменения ультраструктуры тимуса белых
крыс после введения циклофосфида

CONTENTS

Review

7 Yupatov G.I., Dotsenko E.A., Yupatov Y.G.
The use of hypobaric adaptation technologies
in the treatment of internal diseases (literature
review)

19 Girs V.N., Nemtsov L.M.
Biliary sludge: clinical value and diagnosis

Human anatomy

27 Usovich A.K.
Microvascular-glandular-muscular complexes
of the human prostate in ontogenesis

Physiology

34 Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V.
The effect of experimental hypothyroidism
and L-thyroxine low doses on the activity of
aminotransferases and gamma-glutamyltransferase
in blood under the influence of stressors of
different origin

44 Lazuko S.S., Solodkov A.P., Shilin K.A.
The role of the induced NO-synthase in
endothelium-dependent regulation of arterial
vascular tone on adaptation by short stress
stimulation

Histology, cytology, embryology

50 Poplavskaya E.A., Lis R.E.
The influence of bacterial lipopolysaccharide
Escherichia coli, introduced to male rats on the
activity of some enzymes in the cytoplasm of
primary spermatocytes

**57 Sobolevskaya I.S., Gusakova E.A.,
Pashinskaya E.S., Grushin V.N., Myadelets M.O.**
The influence of stress on morphometric indicators
of lipid-containing and lipid-synthesizing
structures of rats integument

63 Bobrysheva I.V.
Changes in ultrastructure of the thymus of white
rats after cyclophosphamide administration

Внутренние болезни

Выхристенко Л.Р.

Клиническая оценка эффективности и безопасности пероральных низкодозовых аллерговакцин при аллергическом рините

Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П., Детковская И.Н., Козловский И.В.

Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию

Антонышева О.В.

Неблагоприятные события у пациентов с артериальной гипертензией II степени с разным уровнем тревоги, депрессии и когнитивными нарушениями

Хирургия

Петухов В.И., Окулич В.К., Плотников Ф.В., Сенькович С.А.

Особенности клинического течения раневого процесса в зависимости от способности возбудителя формировать биоплёнку

Онкология

Демидчик Ю.Е., Майсеня Е.Н., Шелкович С.Е., Швец Е.В.

Современные возможности прогнозирования результатов лечения рака яичников

Фармакология

Белай И.М., Михайлюк Е.О., Парченко В.В., Панасенко А.И., Кныш Е.Г.

Исследование фармакологической активности 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при парацетамоловом гепатите

Стоматология

Кабанова С.А., Кabanova A.A., Дубовец А.В., Масюк Н.Ю.

Осведомлённость врачей-специалистов г.Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с расщелиной верхней губы и нёба

Калиниченко Ю.А., Мирчук Б.Н.

Нарушения адаптации и местной резистентности у подростков с

Internal medicine

Vykhristenko L.R.

Clinical estimation of efficacy and safety of low-dose oral allergovaccines in allergic rhinitis

Kozlovsky V.I., Kovtun O.M., Seroukhova O.P., Detkovskaya I.N., Kozlovsky I.V.

Methods of investigation and clinical significance of thrombocytes aggregation with emphasis on spontaneous aggregation of platelets

Antonysheva O.V.

Unfavourable events in the 2nd degree hypertensive patients with different level of anxiety, depression and cognitive disturbances

Surgery

Petukhov V.I., Okulich V.K., Plotnikov F.V., Senkovich S.A.

The peculiarities of the clinical course of wound healing process depending on the ability of the causative agent to form a biofilm

Oncology

Demidchik Y.E., Maysenya E.N., Shelkovich S.E., Shvets E.V.

Modern potentialities to prognosticate the results of treatment for ovarian carcinoma

Pharmacology

Belay I.M., Mikhaylyuk E.O., Parchenko V.V., Panasenko A.I., Knysh E.G.

The study of pharmacological activity of 4-amino-5-(furan-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in paracetamol hepatitis

Dentistry

Kabanova S.A., Kabanova A.A., Dubovets A.V., Masyuk N.Y.

Awareness of medical specialists in the town of Vitebsk of questions of complex rehabilitation of patients with cleft lip and cleft palate

Kalinichenko Y.A., Mirchuk B.N.

The disturbances of adaptation and local resistance in adolescents with dentognathic

зубочелюстными аномалиями на фоне сочетанной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта на этапе ортодонтического лечения

anomalies accompanied by concomitant pathology of upper parts of the gastrointestinal tract at the stage of orthodontic treatment

Общественное здоровье и здравоохранение

Public health and health service

Крекотень Е.Н.

Обоснование индикаторов качества медицинской помощи этапа «профилактика»

129

Krekoten E.N.

Substantiation of the medical care quality indicators at the «prevention» stage

Педагогика и психология высшей школы

Pedagogics and psychology of higher school

Медведев М.Н., Коневалова Н.Ю., Кунцевич З.С., Медведева Л.З.

Сущность и содержание профессиональной компетентности преподавателя вуза

133

Medvedev M.N., Konevalova N.Y., Kuntsevich Z.S., Medvedeva L.Z.

Essence and content of the professional competence of a higher school teacher

Городецкая И.В., Коневалова Н.Ю., Солодовникова О.И.

Анализ уровня стрессоустойчивости студентов Витебского государственного медицинского университета

140

Gorodetskaya I.V., Konevalova N.Y., Solodovnikova O.I.

The analysis of stress tolerance level in the students of Vitebsk State Medical University

Дискуссия

Discussion

Бурак Г.Г.

Подготовка учебника нового формата

146

Burak G.G.

Preparation of a new format text-book

В помощь учебному процессу

Aid to the educational process

Самсонова И.В.

Введение концепции трансляционной медицины в образовательный процесс по специальности «лечебное дело»

151

Samsonova I.V.

Introduction of transmittal medicine conception into the educational process (speciality «general medicine»)

Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Синьков Г.Г., Гиранович А.В., Дерябина М.А., Жерносек А.К., Королёв М.Г., Редненко В.В., Сиротко В.В., Таллер В.А.

Дистанционное обучение: опыт организации, проблемы и пути решения

156

Deykalo V.P., Konevalova N.Y., Sinkov G.G., Gidranovich A.V., Deryabina M.A., Zhernosek A.K., Korolyov M.G., Rednenko V.V., Sirotko V.V., Taller V.A.

Distance learning: organization experience, problems and the ways of their solution

По страницам зарубежных медицинских публикаций

Turning over the pages of foreign medical publications

Козловский В.И.

160

Kozlovsky V.I.

Юбилей

Jubilee

Игорь Иванович Генералов (к 50-летию со дня рождения)

163

Igor Ivanovich Generalov (to the 50-th anniversary)

Некрологи

Памяти Солодкова А.П.

Памяти Морхата В.И.

Новости**Правила для авторов****Obituaries****166** In memory of Solodkov A.P.**168** In memory of Morkhat V.I.**169** News**172** Instructions for authors

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ГИПОБАРОАДАПТАЦИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ЮПАТОВ Г.И.*, ДОЦЕНКО Э.А.***, ЮПАТОВ Ю.Г.*

*УО «Витебский ордена Дружбы народов медицинский университет»

***УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме.

Обзор литературы посвящен применению гипобарической адаптации в медицинской практике. Заключительная часть обзора посвящается патофизиологическому обоснованию применения методики гипобаротерапии. Приведены современные данные о влиянии гипобарической адаптации на состояние сердечно-сосудистой, липидтранспортной, иммунной систем, бронхолегочного аппарата. Представлены данные о возможном использовании метода в онкологии, гастроэнтерологии, психиатрии.

Ключевые слова: гипобароадаптация, липидтранспортная система, система иммунитета, артериальная гипертензия, бронхиальная астма.

Abstract.

This article presents literature data review concerning the application of hypobaric adaptation method in medical practice. Rather much attention is paid to pathophysiological substantiation of this method clinical use. Modern data regarding hypobaric adaptation influence on the state of the cardiovascular system, the immune system, lipid transportation and bronchial tree apparatus are also analyzed. Potential practical benefits of hypobaric adaptation use in oncology, gastroenterology and psychiatry are discussed.

Key words: hypobaric adaptation, lipid transport system, immune system, arterial hypertension, bronchial asthma.

Патофизиологическое обоснование применения метода

Сущность метода гипобарической адаптации (гипобарическая терапия, гипобарическая гипокситерапия, прерывистая гипобарическая гипокситерапия, адаптация к периодическому действию гипоксии) состоит в создании для организма условий пониженного атмосферного давления при понижении парциального давления кислорода и постоянном процентном соотношении составляющих атмосферного воздуха. Технологии гипобаротерапии могут быть осуществлены либо в естественных условиях (при пребывании пациента в среднегорье или высокогорье), либо при использовании «искусственного высокогорья», создаваемо-

го в условиях барокамер с пониженным атмосферным давлением [1, 2].

Главным действующим на живой организм фактором горного климата является снижение парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе. Организм попадает в условия кислородного голодания при пониженном давлении и реагирует на гипоксию, в первую очередь, увеличением минутного объема дыхания и кровообращения. Лишь затем запускаются внутриклеточные реакции адаптации. При умеренной гипоксии в каждой клетке включаются реакции активной адаптации, направленные на сохранение энергетического гомеостаза.

Установлена тесная связь компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих неспецифическую резистентность

организма, с устойчивостью его к разнообразным экстремальным воздействиям. Повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипоксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, повышении устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды. Кислородный гомеостаз обеспечивается сопряженным функционированием органов внешнего дыхания, кровообращения, гемопоза, системами биологических (аэрогематический, гематопаренхиматозный) барьеров, тканевым дыханием и нейрогуморальными механизмами. Универсальным для всех этапов транспорта показателем кислородного обеспечения организма служит парциальное давление (напряжение) кислорода [3, 4]. Для каждого этапа транспорта кислорода существуют оптимальные физиологические пределы этого показателя, обеспечивающие наилучшие условия утилизации кислорода. Нарушение в деятельности системы транспорта кислорода на любом этапе может быть причиной гипоксии.

Поскольку большая часть потребляемого организмом кислорода расходуется на окислительное фосфорилирование, то при гипоксии, прежде всего, снижается концентрация АТФ. Наряду с энергетическим дефицитом в условиях кислородной недостаточности накапливаются недоокисленные продукты: восстановленные пиридиннуклеотиды, органические кислоты - пировиноградная и молочная, ряд метаболитов цикла трикарбоновых кислот. В условиях закисления внутриклеточной среды могут изменяться активность клеточных ферментов, интенсивность образование стероидных гормонов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ. Накапливаются токсические продукты метаболизма, что приводит к еще более глубоким нарушениям функций организма. Гипоксия, независимо от механизмов ее развития, приводит не только к прекращению процессов синтеза структурных компонентов мембран, но и к их непосредственному разрушению. Происходит серия последовательных реакций: гипоксия, снижение уровня АТФ, увеличение концентрации внутриклеточного кальция, активация мембранных фосфолипаз, снижение электрической стабильности мембран, увеличение ионной проницаемости мембран, разобщение тка-

невого дыхания и фосфорилирования и, как следствие, гибель клеток от недостатка энергии [1].

Накоплены обширные сведения об эффективности различных режимов высокогорной адаптации. Даже непродолжительное (4 дня) пребывание в горах на высоте 3000-4300 м оказалось достаточным для облегчения процесса адаптации. Имеются данные, что устойчивость организма к кислородному голоданию повышается независимо от того, является ли гипоксическое воздействие непрерывным в течение определенного времени или действует периодически [5]. По всей видимости, наиболее эффективной является ступенчатая адаптация к гипоксии [6].

Гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем организма, которую можно разделить на две большие группы: изменения, направленные на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, и приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие: 1) достаточное поступление кислорода в организм при его дефиците в окружающей среде; 2) поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии; 3) способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении; 4) поддерживать образование АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза. Согласно концепции Ф.З.Меерсона [1, 7], адаптация к гипоксии протекает в несколько стадий и заканчивается формированием нового функционального уровня, который автор называет «системным структурным следом». Первая стадия - срочной адаптации к гипоксии - характеризуется мобилизацией систем ответственных за транспорт кислорода, развитием неспецифического стресс-синдрома и перестройкой деятельности высших отделов ЦНС. Во второй стадии - переходной адаптации - происходит активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в широком круге органов и систем. В это время наблюдается пролиферация клеток эритроидного ряда, увеличение дыхательной поверхности легких, мощности сердечно-сосудистой системы, способности клеток головного мозга более эффективно утилизировать кислород. Третья стадия - устойчивой адаптации - харак-

теризуется завершением формирования нового функционального состояния.

Наиболее важным для состояния адаптации следует считать развивающуюся способность организма утилизировать кислород при низком его парциальном давлении, вырабатывая при этом энергию, необходимую для нормальной жизнедеятельности. Определенное значение имеет установление правильного соотношения между вентиляцией легочной ткани и кровотоком в легких. Важным физиологическим критерием совершенства адаптации к высотной гипоксии является сочетание минимальной легочной вентиляции и максимальной аэробной мощности. Важнейшее значение играет метаболическая перестройка организма, обеспечивающая достаточную выработку энергии в гипоксических условиях.

Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние в большей или в меньшей степени охватывает все органы и ткани организма и обеспечивает повышение резистентности ко многим другим факторам. Многолетнее изучение процессов адаптации к стрессорным ситуациям позволили Ф.З.Меерсону сформулировать концепцию о стресс-лимитирующих системах организма, которая получила широкое признание. Согласно этой концепции, общая адаптационная стресс-реакция не только предшествует развитию устойчивой адаптации, но и играет важную роль в ее формировании. Это осуществляется за счет мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и использования их для преимущественного обеспечения систем, ответственных за адаптацию к гипоксии, в которых формируется системный структурный след. Большую роль играет непосредственное влияние стрессорных гормонов и медиаторов на функцию клеток различных систем, в которых формируется системный структурный след, а также прямое действие стрессорных гормонов на систему, ответственную за адаптацию - липотропный эффект стресса, антиоксидантный эффект, постстрессорная активация синтеза белка. По мере формирования системного структурного следа нарушения гомеостаза составляющие стимул стресс-реакции исчезают, и сама стресс-реакция, сыграв свою роль в становлении адаптации, постепенно ликвидируется. В том случае, когда действует необыч-

но сильный раздражитель, препятствующий реализации адаптации, нарушения гомеостаза сохраняются долго. В результате длительного и интенсивного действия глюкокортикоидов и катехоламинов могут возникать так называемые стрессорные заболевания, часто встречающиеся в настоящее время.

Адаптация к гипоксии сопровождается увеличением мощности стресс-лимитирующих систем. Этот процесс обеспечивается как центральными регуляторными механизмами, так и механизмами, реализующимися на уровне тканей. По данным Ф.З.Меерсона [1], в коре головного мозга в процессе адаптации к гипоксии на 50% возрастает концентрация РНК и в 2 раза - синтез белка. Эти структурные изменения не только способствуют повышению устойчивости к гипоксии, но и влияют на совершенствование условно-рефлекторной деятельности ЦНС. Показано, что у адаптированных животных острый эмоционально-болевой стресс не вызывал увеличения концентрации норадреналина в миокарде, в то время как у неадаптированных животных концентрация этого медиатора уменьшалась на 35%. При адаптации к гипоксии наблюдается значительное увеличение в крови и миокарде простагландина Е и простаглицлина. Одновременно обнаруживается мобилизация опиоидных пептидов. Учитывая, что опиоидные пептиды блокируют адренергические эффекты на уровне мозга, а простагландины на уровне исполнительных органов, эти реакции существенно снижают неблагоприятное влияние стрессорных воздействий. Противострессорная защита у адаптированных животных проявляется также предотвращением выхода в кровь цитозольных и лизосомальных ферментов, обычно наблюдаемых после тяжелого стресса. Адаптация к гипоксии увеличивает активность холестерин-7 α -гидроксилазы, которая играет важную роль в окислении холестерина в жирные кислоты. Предварительная адаптация к гипоксии повышает активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и одновременно предупреждает активацию перекисного окисления липидов. Рассмотренные данные свидетельствуют о том, что в процессе адаптации к гипоксии повышается устойчивость организма к стрессорным воздействиям, а также возникают реакции, ограничивающие факторы риска ишемической болезни сердца.

Как уже отмечалось, существенной чертой адаптации к гипоксии является активация синтеза РНК и белка, которая наблюдается не только в мозге, но и во многих других жизненно важных органах. Итогом такой активации является увеличение массы легких, их дыхательной поверхности и количества альвеол, гипертрофия и увеличение функциональных возможностей сердца, увеличение количества сосудов в мозге, сердце, скелетных мышцах и емкости коронарного русла, увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови, а также концентрации миоглобина в скелетных мышцах и миокарде. Наблюдается увеличение мощности системы энергообеспечения на клеточном уровне, что обусловлено увеличением количества митохондрий, активности ферментов дыхательной цепи, а также увеличением интенсивности гликолиза [8]. Одновременно с этим наблюдается снижение основного обмена и экономное использование кислорода тканями. Это обуславливает снижение потребления организмом кислорода на уровне моря и достаточно высокое потребление кислорода на высоте. Снижение потребления кислорода сердцем обуславливает увеличение эффективности сократительной функции миокарда. Сердце у адаптированных людей в обычных условиях потребляет кислорода на 30-40% меньше, чем у не адаптированных. За счет этого расширяются резервные возможности сердечно-сосудистой системы и увеличивается физическая работоспособность. Этому также способствует увеличение мощности аппарата симпатической регуляции сердца [9, 10]. Таким образом, рассмотренные данные позволяют заключить, что адаптация к гипоксии не только расширяет функциональные резервы организма и повышает физическую работоспособность, но и за счет увеличения сети сосудов в жизненно важных органах защищает их от ишемических повреждений.

При адаптации организма к гипоксии весьма важно, что в условиях целостного организма гипоксия возникает не только в результате уменьшения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, но и не является монополярной принадлежностью патологии. Напротив, это явление составляет необходимый элемент жизни здорового организма в форме гипоксемии или относительной тка-

невой гипоксии, оно периодически реализуется при значительных нагрузках на организм в целом или на определенные органы и системы.

Соответственно организм обладает сложившимся в процессе эволюции эффективным аппаратом противогипоксической защиты: в ответ на гипоксию, вызванную большими нагрузками или снижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, он реализует вначале срочную, но неустойчивую, а затем устойчивую долговременную адаптацию.

Некоторые исследования показали, что после 10 ежедневных сеансов гипобарической перемежающейся гипоксии отчетливо повышалась устойчивость человека к воздействию стресс-факторов с сохранением положительного эффекта в течение 2-6-ти месяцев [9, 10].

Клиническое применение гипобароадаптации

Важным является вопрос о режимах проведения гипобаротерапии (ГБТ). Обычно исходят из принципов соответствия начальной высоты пороговому уровню воздействия гипоксии; ступенчатого, постепенного увеличения высоты до значений, при которых эффективно действуют приспособительные механизмы, адекватности временных параметров срокам развития устойчивой адаптации. Установлено, что высоты до 2000 м являются индифферентными для большинства здоровых людей [5, 10, 11], поэтому в качестве начальной выбирается высота, равная 1500 м. Показано также, что наиболее эффективные высоты для проведения сеансов ГБТ находятся в диапазоне 3000-4000 м; в пределах этих высот организм эффективно компенсирует действие гипоксии.

В настоящее время используется следующая базисная схема гипобаротерапии [12]:

- «ступенчатые» подъемы на высоту 1500, 2000, 2500, 3000 и 3500 метров над уровнем моря;
- подъем на «рабочую высоту» 3500 метров, на которой пациенты находятся не менее шестидесяти минут;
- «подъем» осуществляется со скоростью 3-5 метров в секунду, «спуск» – со скоростью 3-5 метров в секунду;

- после прохождения баросеанса пациенты наблюдаются медработниками в барозале в течение 30-40 минут;

- курс лечения состоит из 20 сеансов.

Пребывание пациентов на высоте 3500 м имеет характерную динамику: в течение первых 3-5 дней субъективных изменений состояния пациенты не отмечают. Затем в течение 3-4 дней наступает психоэмоциональный и физиологический спад, что проявляется в виде неустойчивого эмоционального состояния, чувства вялости, разбитости. У небольшой части больных может наступить не резко выраженное обострение основного заболевания, которое исчезает к 10-му дню лечения, после чего у всех пациентов наступает прогрессирующее улучшение состояния: повышение психоэмоциональной устойчивости, улучшение сна, повышение работоспособности, исчезновение головных болей.

Указанные эффекты сохраняются на протяжении 6-12-х месяцев после курса гипобаротерапии, причем отмечается четко выраженная тенденция к нарастанию позитивных изменений во времени (формирование «структурного следа» по Ф.З. Меерсону).

Метод гипобароадаптации применяют для лечения хронических неспецифических заболеваний легких, бронхиальной астмы (БА) и других респираторных аллергозов.

Повышение общей неспецифической устойчивости организма включает в себя улучшение всех показателей иммунитета. Гипоксия непосредственно действует на гладкую мускулатуру бронхов, устраняя их спазм. Этому способствует также стимуляция β -адренорецепторов бронхов в условиях кислородной недостаточности. Кроме того, снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе устраняет избыточную элиминацию углекислоты, характерную для больных с бронхиальной обструкцией. Этот фактор также способствует расширению бронхов. Под влиянием гипоксического стимула усиливается мукоциллиарный клиренс, что наряду с дилатацией бронхов облегчает отхождение мокроты.

Известно, что при сформировавшейся адаптации к гипоксии увеличивается ёмкость микроциркуляторного русла [13], что обеспечивает улучшение лёгочной гемодинамики. При гипоксии наблюдаются благоприятные изменения функции внешнего дыхания: умень-

шается число дыхательных движений при росте дыхательного и минутного объёмов дыхания, возрастают альвеолярная вентиляция и потребление кислорода, форсированная жизненная ёмкость легких, а также улучшается проходимость бронхов всех калибров по данным пневмотахометрии (кривая «поток-объём»). Показано [14], что проведение гипоксических тренировок у больных бронхиальной астмой ведет к межсистемной и внутрисистемной синхронизации циркадианных ритмов и восстановлению ритма диастолического артериального давления и суточного ритма оксигемоглобина.

Накоплен большой опыт по лечению прерывистой гипоксией бронхиальной астмы. Положительный эффект терапии наблюдается у больных как с атопической, так и инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. Показанием к использованию гипоксической стимуляции служит легкое, среднетяжелое и тяжелое течение бронхиальной астмы, включая ее гормонозависимую форму.

При лечении больных бронхиальной астмой заметное улучшение состояния наступает уже после первых сеансов баротерапии. Эффективность лечения при первом курсе баротерапии наблюдалась у 87% детей и 70% взрослых. Установлено, что у детей, больных атопической формой бронхиальной астмы, под влиянием адаптации к периодическому действию гипоксии происходило улучшение течения заболевания, которое проявлялось в виде уменьшения приступов удушья, их частоты и тяжести в течение 3-х месяцев после курса лечения, повышения эффективности бронхолитиков. У 2/3 детей приступов удушья за указанный промежуток времени не отмечалось, хотя ранее они регистрировались с частотой 1-2 раза в месяц. У 20% детей приступы сохранились с той же частотой, но значительно легче снимались астмапентом или эуфиллином без необходимости госпитализации и внутривенного введения препаратов. И лишь у 8% больных частота и тяжесть приступов остались без изменений [9, 10]. При применении стандартных схем гипобаротерапии Г.Д.Алеманова и соавт. [15] получили эффект у 90,5% пролеченных.

Следует отметить, что клинический эффект метода не был связан с элиминацией антигена или с устранением контакта с ним, т.к.

все пациенты находились в тех же условиях, что и до лечения, за исключением полуторачесового периода их ежедневного пребывания в барокамере на протяжении цикла адаптации. Показана высокая эффективность метода при лечении поллиноза [16].

Отмечено, что в ряде случаев уже одно пребывание в барокамере на высоте может в некоторых случаях приводить к купированию приступа удушья. Больные, у которых в равнинных условиях имеют место признаки бронхообструкции отмечают на высоте подъема (3500 м над уровнем моря) значительное улучшение состояния, исчезает одышка, хрипы в легких, повышается (на 15-20%) скорость форсированного выдоха за 1 секунду. Это, возможно, связано с пребыванием больных бронхиальной астмой в оптимальных погодных-климатических условиях, которые в гипобарокамере прямо противоположны тем, которые приводят к приступу БА: низкое барометрическое давление (около 400 мм рт. ст.), пониженная относительная влажность (около 40%), стабильная температура (18°C) [17, 18]. Это наблюдение интересно тем, что дает возможность предположить еще один механизм лечебного воздействия гипобаротерапии, кроме эффектов развития долгосрочной адаптации у больных бронхиальной астмой. Этот лечебный механизм может быть связан с пребыванием организма в оптимальных экологических условиях. Нахождение организма в неблагоприятных условиях приводит к персистирующим обострениям бронхиальной астмы, «самоподдержанию» патологического процесса. Нахождение пациента в условиях экологического оптимума может разрывать патологический круг.

Полученные результаты указывают на благоприятные для больных бронхиальной астмой изменения функциональных легочных показателей. Отмечено повышение форсированной скорости выдоха за 1 секунду (FEV_1) через месяц после окончания лечения ($1,7 \pm 0,13$ против $2,1 \pm 0,25$, $P < 0,05$), что свидетельствует о продолжающемся формировании «структурного следа». Происходит повышение индекса Тиффно ($65 \pm 2,6\%$ против $77 \pm 7,0\%$, $P < 0,05$). Обращает на себя внимание снижение максимальной вентиляции легких (MVV) с $61 \pm 5,2$ л до $55 \pm 7,4$ л, что позволяет думать о более экономном функционировании легких.

Метод гипобаротерапии применяется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что у жителей высокогорных районов (2800-4200 м) значительно реже, чем у жителей равнинных областей, встречается ишемическая болезнь сердца. Также, в отличие от условий низкогорья, на высотах не наблюдается увеличение частоты ишемической болезни сердца по мере увеличения возраста обследуемых. Имеются сведения, что более низкое парциальное давление кислорода в горах обуславливает большую продолжительность жизни горцев [19].

Адаптация к гипоксии нормализует нервно-гуморальную регуляцию сердца, повышает содержание миоглобина в миокарде, уменьшает потребность миокарда в кислороде, способствует накоплению макроэргов (АТФ, креатининфосфата). Происходит увеличение емкости коронарного русла как за счет непосредственного коронаролитического действия гипоксического стимула, так и за счет раскрытия ранее не функционировавших капилляров и образования новых микрососудов. Все это обуславливает увеличение устойчивости миокарда к гипоксии, а, следовательно, и к ишемическим повреждениям. Кроме того, адаптация к гипоксическому воздействию обладает антиаритмическим эффектом. Это связано как с антиишемическим, так и с антистрессовым влиянием гипоксического стимула [1, 9]. Показано, что адаптация к гипоксии предотвращает как артериальную гипотонию, так и артериальную гипертензию у генетически предрасположенных крыс [20]; возможно, механизмы связаны с нормализацией NO-зависимых реакций сосудов.

После курса лечения отмечается изменение или исчезновение приступов стенокардии, уменьшение количества экстрасистол при суточном мониторировании, положительная динамика ЭКГ, рост физической работоспособности [10, 21, 22].

Адаптация к гипоксии воздействует также на ряд патологических процессов, являющихся основными звеньями патогенеза артериальной гипертензии. Применение прерывистой гипокситерапии показано при I и II стадиях артериальной гипертензии, за исключением гипертонических кризов. У больных артериальной гипертензией субъективное улучшение наблюдалось в 96,8% случаев по-

сле сеансов ГБТ [13]. Артериальное давление (систолическое и диастолическое) уменьшалось в среднем на 12-17%; это снижение было стабильным в течение 6 месяцев и лишь при артериальной гипертензии II степени через полгода после прохождения курса лечения отмечалось его некоторое увеличение. В результате адаптации к гипоксии достоверно снижается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, нормализуются показатели центральной гемодинамики, уменьшается психоэмоциональная напряженность. По имеющимся данным, гипоксическая стимуляция обеспечивает надежный лечебно-профилактический эффект в течение 6 месяцев у 80% больных артериальной гипертензией.

В настоящее время ведутся исследования по применению метода гипобаротерапии для лечения ишемической болезни сердца.

В основе эффектов гипобаротерапии при ишемической болезни сердца, по всей видимости, лежит феномен ишемического прекодиционирования [23, 24]. Суть его заключается в том, что адаптированный кардиомиоцит (то есть подвергшийся кратковременным эпизодам ишемии) становится более устойчивым к длительному эпизоду критической ишемии. Клиницистам известно, что пациенты, испытывавшие стенокардические приступы (то есть эпизоды преходящей ишемии миокарда) в течение нескольких недель перед инфарктом миокарда, переносят его значительно лучше, чем те, у кого он развивается внезапно. Точные механизмы феномена ишемического прекодиционирования неизвестны; обсуждаются возможные концепции, которые связаны с индукцией гипоксия-индуцированного фактора [25], регуляцией апоптоза [26]. Итогом молекулярных событий является уменьшение энергетического запроса прекодиционированного кардиомиоцита, снижение скорости катаболизма макроэргов и внутриклеточного ацидоза. Поэтому патофизиологически обоснованным представляется технология системной адаптации («системного ишемического прекодиционирования») к гипоксии, что может позволить «включить» молекулярные механизмы, повышающие устойчивость кардиомиоцита к ишемии. Клинические результаты следует признать обнадеживающими [13, 27]. В одном из последних исследований [28] показано, что у пациентов со стенокардией напря-

жения II функционального класса гипобаротерапия благоприятно влияет на клиническое течение заболевания.

Показано, что у больных артериальной гипертензией среднее систолическое давление снижается после курса гипобароадаптации ($158 \pm 8,8$ мм.рт.ст. против $136 \pm 3,8$ мм.рт.ст.). Более выражены эффекты гипобарической адаптации на диастолическое артериальное давление ($99,2 \pm 9,17$ мм.рт.ст. против $77 \pm 8,2$ мм.рт.ст.). Важным показателем адаптации организма к гипоксии является частота пульса. До лечения она в покое составила $73 \pm 1,2$ мин⁻¹, после физической нагрузки (20 приседаний) – $90 \pm 2,5$ мин⁻¹. После курса гипобаротерапии в покое она осталась такой же ($75 \pm 2,6$ мин⁻¹), а после физической нагрузки существенно снизилась по сравнению с таковой до лечения ($82 \pm 3,0$ мин⁻¹; $P < 0,05$). Следует обратить внимание на статистически достоверное снижение частоты пульса у больных артериальной гипертензией (73 ± 13 против $68 \pm 3,2$ мин⁻¹, $P < 0,05$) [29].

Имеются также данные об антиатерогенном эффекте адаптации к гипоксии. У жителей высокогорья содержание атерогенных фракций липопротеинов в крови (как и распространенность ишемической болезни сердца) достоверно ниже, чем у жителей низин: так, гиперхолестеринемия в первом случае имела место в 0,4%, во втором – в 3,2% ($P < 0,05$). На снижение содержания общего холестерина, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП в ближайшие и отдаленные сроки после проведения курса гипобаротерапии указывают ряд авторов [13, 15].

Высказано предположение, что выраженность гиполипидемического эффекта зависит от исходного состояния липидтранспортной системы. В общей группе больных изменений в содержании общего ХС практически не отмечено ($5,3 \pm 0,13$ ммоль/л против $5,2 \pm 0,21$ ммоль/л); уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в течение лечения практически не меняется. Следует обратить внимание на незначительное снижение индекса атерогенности ($2,7 \pm 0,19$ против $2,5 \pm 0,17$). Невыраженные изменения связаны с тем, что исходный средний индекс атерогенности был в пределах нормы. Незначительное падение уровня общего холестерина отмечено и в группе больных, имевших его более $5,2$ ммоль/л ($5,8 \pm 0,44$ ммоль/л

против $5,6 \pm 0,17$ ммоль/л). В то же время, существенное падение ОХС отмечено у лиц, с его исходным уровнем более 6,0 ммоль/л ($6,5 \pm 0,29$ ммоль/л против $5,4 \pm 2,2$ ммоль/л); важно отметить, что имеется тенденция к падению ОХС и через месяц после лечения ($5,1 \pm 1,5$ ммоль/л) [30, 31, 32].

Гипокситерапия применяется в онкологической практике. Одним из наиболее эффективных методов лечения новообразований является лучевая терапия. Наличие противолучевой защиты не пораженных опухолью тканей объясняется, с одной стороны, действием известного в радиобиологии феномена «кислородного эффекта», а с другой стороны – повышением неспецифической устойчивости организма пациентов за счет адаптации к гипоксии. Что касается опухолевых клеток, то они из-за постоянного пребывания в условиях кислородной недостаточности адаптированы к гипоксии и на фоне дыхания гипоксической смесью их радиочувствительность не падает. У пациентов резко снижается частота и выраженность непосредственной реакции на лучевую терапию, а также отдаленных лучевых повреждений [33]. Важным достижением является также более высокая выживаемость онкологических больных, лечившихся с применением гипокситерапии. Гипоксирадитерапия успешно используется при лечении ряда онкологических заболеваний: опухолей молочной железы, лёгких, желудка, пищевода, лимфогранулематоза. Достоинством гипоксической стимуляции является также её положительное модифицирующее действие при использовании различных химиопрепаратов, обладающих токсическими свойствами.

Таким образом, возможное применение гипокситерапии при онкологических заболеваниях: снижение побочного действия ионизирующей радиации при лучевой терапии; повышение эффективности лучевой терапии; снижение побочного действия химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований; повышение неспецифической устойчивости онкологических больных.

Применение гипобаротерапии так же эффективно при железодефицитных анемиях. Снижение напряжения кислорода в артериальной крови стимулирует синтез эритропоэтина в почках. Эритропоэтин, в свою очередь, активирует функцию красного ростка в костном

мозге, в результате чего увеличивается количество эритроцитов в крови. Полицитемия сопровождается увеличением содержания гемоглобина, что обусловлено влиянием гипоксии на всасывание железа в тонком кишечнике, которое интенсифицируется. Из вышеизложенного следует, что адаптация к гипоксии является патогенетической терапией анемий, связанных с нарушением пластической функции костного мозга или дефицитом железа.

В.С.Новиков и соавт. [34] лечили 69 больных железодефицитной анемией, применяя 20-дневный курс гипобаротерапии. Следует отметить два основных вывода из работы: во-первых, немедикаментозным способом получен отличный клинический эффект, который был стойким; во-вторых, среднесуточный прирост эритроцитов и гемоглобина был выше у лиц, получавших курс гипобаротерапии.

При изучении гематологических показателей лиц, прошедших курс гипобаротерапии, не выявлено негативных сдвигов в формуле периферической крови на протяжении курса гипобароадаптации и через 1 месяц после нее. На фоне лечения отмечается достоверное повышение числа лейкоцитов ($P < 0,05$), которое тем не менее остается в пределах физиологической нормы. Рост числа лейкоцитов происходит за счет увеличения (недостоверного) ряда форменных элементов крови, что может быть связано со стимуляцией костного мозга. В общей группе больных не отмечен рост числа эритроцитов и, одновременно, имеет место рост гемоглобина ($140 \pm 2,3$ г/л против $147 \pm 2,9$, $P < 0,05$). Более контрастны показатели в группах больных, разделенных по содержанию гемоглобина: более 120 г/л и менее 120 г/л. В первом случае имел место рост гемоглобина с $146 \pm 10,1$ г/л до $157 \pm 14,0$ г/л ($P < 0,05$); во втором случае рост гемоглобина носил более выраженный характер: на 26 г/л сразу после курса лечения и на 20 г/л через 1 месяц после лечения ($P < 0,05$) [35].

Менее исследовано влияние гипобаротерапии на состояние системы иммунитета.

Изменения в системе иммунитета, происходящие под действием гипоксии, сопровождаются незначительным снижением содержания Т-лимфоцитов в крови и повышением числа В-лимфоцитов и некоторым повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов [1]. Авторы установили, что после курса

гипобаротерапии у больных аллергодерматозами увеличились уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, снизилось содержание общего IgE. Количество циркулирующих иммунных комплексов также уменьшилось. Наблюдалось ослабление чувствительности Т-супрессоров к действию гистамина, что, соответственно, проявлялось в снижении индекса супрессии воспалительной реакции при постановке внутрикожной пробы с фитогемагглютинином при одновременном введении гистамина.

Изучено состояние системы иммунитета (СИ) у пациентов с бронхиальной астмой до и после проведения курса гипобаротерапии, в том числе в зависимости от показателей липид-транспортной системы (ЛТС) [36]. Так, среди показателей СИ обращает на себя внимание снижение уровня Т-лимфоцитов ($59,7 \pm 1,61\%$ против $64,6 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$). Кроме того, отмечается тенденция к снижению содержания Т-супрессоров/цитотоксических, за счет чего возрастает величина ИРИ.

У пациентов с нормохолестеринемией (уровень ОХ менее $5,2$ ммоль/л) после курса ГБТ снижается содержание Т-лимфоцитов в периферической крови (с $64,1 \pm 1,53\%$ до $59,3 \pm 2,30\%$, $p > 0,05$). Имеется некоторая тенденция к снижению после курса адаптации содержания Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических с одновременным повышением иммунорегуляторного индекса и коэффициента стимуляции в РБТЛ.

У пациентов БА с умеренной степенью гиперхолестеринемии ($6,5$ - $7,8$ ммоль/л) статистически достоверно снижается количество Т-лимфоцитов ($64,5 \pm 2,21$ до гипобаротерапии и $55,1 \pm 3,43$ после, $p < 0,05$), число Т-супрессоров/цитотоксических ($33,3 \pm 3,81$ до гипобаротерапии и $21,4 \pm 4,24$ после, $p < 0,05$) что приводит к нормализации (повышению) иммунорегуляторного индекса ($1,5 \pm 0,37$ и $2,9 \pm 0,48$ до и после гипобаротерапии соответственно, $p < 0,05$). Практически не изменяется коэффициент стимуляции (в РБТЛ).

Определенные перспективы имеет применение гипобаротерапии в гастроэнтерологии. Показано [37], что предварительная гипобароадаптация на высоте 3500 м над уровнем моря в течение 22-х дней обеспечивает выраженный протективный эффект у крыс с экспериментальным токсическим гепатите:

положительная динамика затрагивает цитолитический, холестатический и синтетический синдромы.

В исследованиях Николаевой А.Г. и соавт. [38, 39] установлено, что у пациентов с билиарной патологией, сопряженной с нарушениями транспорта липидов, после курса гипобаротерапии на фоне умеренной гиперхолестеринемии снижается уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП сыворотки крови. Эффект сохраняется до 12 месяцев. Гематологические параметры, биохимические тесты отражают отсутствие негативных сдвигов после курсового применения данной медицинской технологии. Вариантность показателей гормонального гомеостаза после курса гипобаротерапии не выходит за пределы физиологической нормы: установлено отсутствие сдвигов концентраций тиреоидных гормонов, при статистически значимом увеличении уровня кортизола.

Активно применяют гипобаротерапию в неврологии и психиатрии. 3-х кратное пре кондиционирования крыс предотвращало развитие поведенческой депрессии, гиперфункцию гипоталамо-адреналовой системы. По выраженности анксиолитического и антидепрессивного эффектов гипобаротерапия не уступала действию трициклических антидепрессантов [40].

Заключение: стратегия адаптационной медицины

Таким образом, гипобаротерапия является эффективным способом лечения целого ряда заболеваний. Привлекает внимание то обстоятельство, что это заболевания, имеющие самые различные патогенетические механизмы. Патология бронхолегочного аппарата и заболевания кожи, сердечно-сосудистые и функциональные расстройства и т.д. Такая «мозаика» приводит к мысли о том, что лечебные эффекты гипобаротерапии реализуются по неким общим механизмам, в основе которых лежит феномен адаптации. По всей видимости, термин «адаптационная медицина» правомерен.

Экологическая ниша обитания любого живого организма характеризуется более или менее постоянными параметрами окружающей среды. Это означает, что органы и систе-

мы приспособлены к функционированию в достаточно узком диапазоне изменений внешних факторов, резкие колебания силы воздействия которых приводят к развитию стрессорных реакций с формированием краткосрочной адаптации к ним. Здесь надо иметь в виду несколько моментов. Во-первых, чем более выражен внешний фактор (его колебания), тем больше требуется «усилий» организма для приспособления к нему и тем менее длителен период, в течение которого организм может поддерживать свою жизнедеятельность. Во-вторых, в таких условиях краткосрочная адаптация затрагивает в большей степени отдельные органы и системы, нежели организм в целом.

Другим предельным выражением ситуации могут быть незначительные изменения факторов внешней среды, справиться с которыми организм может в рамках своего обычного функционирования.

И, наконец, та ситуация, когда имеет место воздействие фактора, который «включает» адаптационные механизмы, но сила его воздействия является истощающей, то есть когда организм может существовать достаточно долгое время в изменившихся условиях внешней среды.

Мы полагаем, что на системном уровне происходит следующее. Организм, существующий в стабильных («привычных») экологических условиях, попадает в относительно неблагоприятные (например, пониженное атмосферное давление и недостаток кислорода). В результате адаптации к ним организм выходит в режим функционирования, оптимальный для новых, более жестких условий существования. Возвращаясь в прежние, «привычные» условия (в нашем случае, нормального барометрического давления и нормального содержания кислорода), организм в течение некоторого времени функционирует в режиме более жестких требований, чем и достигается лечебный эффект.

По нашему мнению, такая концепция, лежащая в основе «адаптационной медицины», позволяет выстроить обобщенную идеологию применения физических факторов (а может быть и не только физических) в медицине. В самом деле, почему, например, на больных бронхиальной астмой благоприятный клинический эффект оказывает пребывание в совершенно разных климатических условиях?

Пониженное атмосферное давление, низкая влажность воздуха, стабильная температура (гипобарокамера); повышенная влажность, несколько избыточное атмосферное давление (соляные шахты в г.Солигорске); высокая стабильная температура, солнечные инсоляции (морские курорты Крыма) и т.д. Почему, независимо от условий, на 7-10 сутки пребывания в новых экологических условиях наблюдается, в той или иной степени, обострение болезни? Почему во всех случаях мы имеем отсроченные благоприятные клинические эффекты (от 2-х месяцев и более)? Перечень общих черт, характеризующих различные методы лечения (а по сути – характеризующие процесс адаптации), можно продолжить.

Заманчиво предполагать, что можно выстроить «панель» физических факторов (экологических условий), в зависимости от силы их действия, адаптационных возможностей индивидуума, которая позволяет достичь максимального клинического эффекта.

Литература

1. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
2. Березовский, В.Я. Біофізична медицина. Витоки та сучасність гіпокситерапії / В.Я. Березовський // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 4–12.
3. Агаджанян, Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, А.Н. Елфимов. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
4. Агаджанян, Н.А. Классификация гипоксических состояний / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов. – М.: Крук, 1998. – 22 с.
5. Миррахимов, М.М. Горная медицина / М.М. Мирахимов, П.Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
6. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции / Р.Б. Стрелков [и др.] // Докл. АН СССР. – 1987. – № 2. – С. 493–496.
7. Березовский, В.А. Введение в оротерапию / В.А. Березовский, М.И. Левашов. – Киев: Изд. Акад. проблем гипоксии РФ, 2000. – 74 с.
8. Устранение с помощью адаптации к периодической гипоксии абстинентных повреждений сердца и печени при отмене этанола у хронически алкоголизированных животных / Ф.З. Меерсон [и др.] // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 11/2. – С. 78–82.

9. Левашов, М.У. Респираторні та гемодінамічні механізми саногенної дії гірського клімату : автореф. ... дис. д-ра мед. наук / М.У. Левашов. – Київ, 1994. – 32 с.
10. Новиков, В.С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук. – СПб. : Наука, 1998. – 543 с.
11. Влияние гипоксических тренировок на здоровье школьников / О.С. Глазачев [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 1. – С. 88–92.
12. Методика проведения гипобароадаптации для лечения и профилактики заболеваний внутренних органов (инструкция на метод) / Э.А. Доценко [и др.]. – Витебск, 2001. – 4 с.
13. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической гипоксии / И.А. Алешин [и др.] // Тер. архив. – 1997. – № 1. – С. 54–58.
14. Анализ спектра ритмов параметров внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой на фоне нормобарической гипокситерапии / О.Н. Рагозин [и др.] // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 36–39.
15. Алеманова, Г.Д. Влияние адаптации к гипобарической гипоксической стимуляции на липидный спектр у детей с бронхиальной астмой / Г.Д. Алеманова, М.Н. Воляник // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 8–11.
16. Воляник, М.Н. Адаптация к прерывистой гипобарической гипоксии детей, больных поллинозом / М.Н. Воляник // Педиатрия. – 1994. – № 6. – С. 14–17.
17. Доценко, Э.А. Выбор оптимальных условий для больных бронхиальной астмой / Э.А. Доценко, Е.П. Боброва // Рецепт. – 2000. – № 2. – С. 108.
18. Доценко, Э.А. Погода и бронхиальная астма: поиск связи / Э.А. Доценко, И.М. Прищепа, Е.П. Боброва // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 119–123.
19. Айтбаев, Н.А. Распространенность атерогенных дислипидопроteinидений среди горцев / Н.А. Айтбаев, Т.С. Мейманалиев // Кардиология. – 1992. – Т. 31, № 1. – С. 9–11.
20. Оксид азота и адаптация к гипоксии / Е.Б. Манухина [и др.] // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 28–35.
21. Гипобароадаптация в профилактике сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний / Э.А. Доценко [и др.] // Рецепт. – 2001. – Прил.: тез. докл. X съезда терапевтов Беларуси. – С. 40.
22. Гипобароадаптация как метод профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний / Э.А. Доценко [и др.] // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя. – Мн. : Тесей. – С. 43–48.
23. Писаренко, О.И. Ишемическое preconditionирование: от теории к практике / О.И. Писаренко // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С. 62–72.
24. Ишемическое postconditionирование миокарда: новый способ защиты сердца от реперфузионного поражения / Е.В. Шляхто [и др.] // Тер. архив. – 2005. – № 5. – С. 77–80.
25. Loor, G. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion / G. Loor, P.T. Schumacker // Cell death and differentiation. – 2008. – Vol. 15. – P. 686–690.
26. Gustafsson, A.B. Heart mitochondria: gates of life and death / A.B. Gustafsson, R.A. Gottlieb // Cardiovascular Res. – 2008. – Vol. 77. – P. 334–343.
27. Герцен, М.А. Применение дыхательных гипоксических тренировок у больных ишемической болезнью сердца / М.А. Герцен. – Минск, 1997. – 6 с.
28. Гипобаротерапия в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Применение гипобаротерапии в других областях медицины / М.С. Пристром [и др.]. – Минск, 2009. – 174 с.
29. Влияние гипобаротерапии на состояние некоторых параметров сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией / Г.И. Юпатов [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2009. – № 2. – С. 65–69.
30. Метаболические эффекты адаптации к пониженному атмосферному давлению / Э.А. Доценко [и др.] // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза : материалы конф. – Гродно, 2000. – С. 76–79.
31. Влияние гипобаротерапии на состояние липидтранспортной системы у больных артериальной гипертензией / Г.И. Юпатов [и др.] // Рецепт. – 2001. – Прил.: тез. докл. X съезда терапевтов Беларуси. – С. 152.
32. Чиркин, А.А. Карманный справочник врача по липидам / А.А. Чиркин, Э.А. Доценко, Г.И. Юпатов. – Витебск: изд-во Б.И. Чернин, 2001. – 112 с.
33. Стрелков, Р.Б. Повышение эффективности лучевой и химиотерапии в онкологии с помощью нормобарической гипоксии и гипокситерапии / Р.Б. Стрелков // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 13–99.
34. Новиков, В.С. Гипобарическая гипоксия в лечении хронической анемии / В.С. Новиков, С.И. Лустин, Г.В. Долгов // Воен.-мед. журн. – 1995. – № 11. – С. 36–39.

35. Гипобарическая гипокситерапия: возможности и перспективы для железнодорожной медицины / Э.А. Доценко [и др.] // Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (опыт медиков Белорусской железной дороги) / А.А. Чиркин, В.В. Шваренко, Э.А. Доценко. – Минск: ОДО «Триолета», 2003. – Гл. 6. – С. 188–227.
36. Состояние бронхолегочного аппарата человека при гипобарической гипоксии и адаптации к ней / А.Н. Булахов [и др.] // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 53–57.
37. Малах, О.Н. Нарушения метаболизма при токсических гепатитах и их коррекция методом гипобароадаптации (экспериментальное обоснование) / О.Н. Малах, Г.И. Юпатов, М.Л. Доценко // Мед. панорама. – 2003. – №.6. – С. 17–18.
38. Николаева, А.Г. Нейрогуморальная регуляция и качество жизни при диспепсии билиарного типа после курса гипобароадаптации / А.Г. Николаева, Л.В. Соболева, И.И. Бураков // Медицина и экология. – 2005. – № 3. – С. 83–87.
39. Николаева, А.Г. Гипобароадаптация и реабилитация больных с диспепсией билиарного типа / А.Г. Николаева, И.И. Бураков, Л.В. Соболева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч.ст. / под ред. В.Б. Смычка. – Минск, 2005. – Вып. 7. – С. 116–120.
40. Возможности использования гипоксического прекондиционирования для профилактики постстрессовых депрессивных эпизодов / Е.А. Рыбникова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 43–48.

Поступила 20.05.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «ВГМУ»;

Доценко Э.А. – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «ВГМУ»;

Юпатов Ю.Г. – студент 6 курса УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.моб.: +375 (29) 644-72-02 – Юпатов Геннадий Иванович.

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА

ГИРСА В.Н.*, НЕМЦОВ Л.М.**

*УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

В обзоре литературы представлены современные представления о билиарном сладже, его факторах риска, патогенезе, клинических проявлениях, течении, диагностике и тактике ведения пациентов.

Ключевые слова: билиарный сладж, факторы риска, клиника, диагностика, тактика ведения.

Abstract.

The literature review presents modern notions concerning biliary sludge, its risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, course, diagnosis, and management of patients.

Key words: biliary sludge, risk factors, clinic, diagnosis, management.

Определение понятия «билиарный сладж»

Билиарный сладж (БС) впервые описан в 70-х годах прошлого столетия в англоязычной литературе (sludge) как находка при ультразвуковом исследовании и в буквальном переводе обозначает «грязь, муть» [1]. В качестве синонима БС нередко употребляются микролитиаз (microlithiasis) и псевдолитиаз (pseudolithiasis).

Термином «билиарный сладж» обозначают любую низкоэхогенную неоднородность желчи без акустической тени, выявляемую при эхографическом исследовании. Критерии для дифференциации БС и мелких конкрементов до настоящего времени четко не определены, однако принято считать камнем гиперэхогенную частицу диаметром более 2 мм [2, 3]. При микроскопии осадка желчи БС представляет собой смесь отдельных частиц и желчи в различных соотношениях [4]. Химический состав БС непостоянен, однако кристаллы моногидрата холестерина, кальция билирубината и других солей кальция, муцин-гликопротеиновый гель являются наиболее постоянными компонентами [5, 6]. К примеру, у пациентов, длительно находящихся на парентеральном

питании, сладж состоит из гранул билирубината кальция и при прогрессировании заканчивается формированием пигментных камней; у беременных женщин преобладают холестериновые кристаллы. В общей популяции БС представлен кристаллами моногидрата холестерина и билирубината кальция в различных пропорциях. Было показано [4, 6], что только кристаллы моногидрата холестерина при ультразвуковом сканировании обладают повышенной эхогенностью без акустической тени.

Считают [2, 3, 6], что желчные конкременты могут формироваться в результате дальнейшей агрегации преципитатов сладжа, а БС является необходимым предшественником холелитиаза [7, 8]. БС классифицируют как стадию желчнокаменной болезни (ЖКБ) [3, 7, 9-14].

Эпидемиология билиарного сладжа

Данные о распространенности БС значительно варьируют ввиду разнообразия названий и критериев диагностики данной патологии. По данным скрининговых обследований частота БС не превышает 1,7–4%, а среди лиц, имеющих жалобы со стороны ор-

ганов желудочно-кишечного тракта, встречается в 7-10%, при различной билиарной патологии частота БС достигает 40%. Гендерные различия в частоте обнаружения БС выражены не так ярко, как при ЖКБ. Соотношение женщин и мужчин с этой патологией обычно составляет 1,4:1,0. Из-за возможности самостоятельного растворения сладжа с течением времени показатели распространенности заболеваний не всегда увеличиваются с возрастом. В большинстве случаев пациенты с БС находятся в возрастном диапазоне от 35 до 50 лет, однако он может встречаться и в детском возрасте. Лишь в небольшой части случаев БС (13-15%) в течение года исчезает самостоятельно, в 35-40% отмечается его персистенция, а в 50% наблюдается отрицательная динамика в виде увеличения объема БС и формирование желчных камней (в 8-32% случаев) [2, 3, 12].

Эти данные определяют клиническую значимость БС и обосновывают необходимость как уточнения причин формирования БС, так и разработки методов профилактики и терапии БС.

Факторы риска формирования билиарного сладжа

Необратимые факторы риска БС включают: возраст старше 60 лет, женский пол, отягощенная наследственность по ЖКБ, цирроз печени, состояния после шунтирующих операций на желудке и гастрэктомии. К обратимым (временным) факторам риска БС относятся: беременность, ожирение, высококалорийная пища с низким содержанием пищевых волокон, использование редуцированных низкокалорийных диет, потеря массы >0,2 кг/неделю, длительное голодание, длительное парентеральное питание, прием лекарственных препаратов (гормональные контрацептивные средства, длительный прием эстрогенов и препаратов кальция в менопаузе, морфин, клофибрат, октреотид, циклоспорин, цефтриаксон), патологические состояния, которые приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот (при болезни Крона с преимущественной локализацией в терминальном отделе тонкой кишки, резекции подвздошной кишки, субтотальной и тотальной гемиколэктомии, глютеневой энтеропатии, желчных свищах), дисфункция желчного пузыря (ЖП)

и сфинктера Одди, воспалительный процесс в билиарном тракте, вирусные гепатиты, заболевания печени (стеатоз, хронический гепатит), трансплантация костного мозга или отдельных органов, серповидноклеточная анемия [2, 3, 11, 15-17].

Наиболее значимые факторы риска билиарного сладжа:

Холестатическое поражение печени, независимо от этиологического фактора, способствует образованию БС в 66-100% случаев. БС также выявляют у больных циррозом печени в 11,0% случаев, причем 88,0% этих случаев приходится на алкогольные циррозы печени [2, 3, 17].

Полное парентеральное питание – БС в 60-100% случаев. Через 6-8 недель у всех пациентов выявляют БС, однако при переходе на энтеральное питание он, как правило, исчезает. Механизм – стаз желчи (отсутствие стимулов к сокращению), повышение тонуса сфинктера Одди (затруднение желчевыделения), нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот (повышение формирования в кишечнике деоксихолатов и литохолатов) [2, 11].

Лечение октреотидом – БС в 67% случаев. Механизм – ингибирование выброса холецистокинина; увеличение продукции гидрофобной дезоксихолевой кислоты [2, 18]. Лечение цефтриаксоном – БС в 25-46% случаев. Механизм – 40% цефтриаксона в неметаболизированном виде выделяется с желчью, превышая концентрацию в крови в 20-150 раз, что является основой для формирования БС, но чаще всего он исчезает после отмены препарата [18].

К числу литогенных лекарственных средств относят также эстрогены оральные контрацептивы. Экзогенные эстрогены способствуют повышению секреции холестерина в желчь на 40,0%, повышая его концентрацию и преципитацию, повышают литогенность желчи путем ингибирования синтеза желчных кислот [19, 20]. Препараты кальция при лечении остеопороза способствуют избыточному образованию билирубината кальция. Клофибрат подавляет активности холестерол-7 α -гидроксилазы, что ведет к ингибированию синтеза желчных кислот и повышению литогенности желчи. При длительном приеме морфина за счет спазма сфинктера Одди также развивается БС [2, 3].

Трансплантация органов – БС в 2-67% случаев. Механизм - стаз желчи на фоне парентерального питания и применения циклоспорина, применения наркотических анальгетиков - за счет спазма сфинктера Одди и нарушение функции печени на фоне иммунологических реакций отторжения [21].

Резекция желудка и гастрэктомия, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – БС в 42% случаев. Механизм: нарушение нейрогуморальной синхронизации сократительной функции ЖП с фазами мигрирующего моторного комплекса ЖКТ [22].

Гипокалорийные диеты способствуют образованию БС в 13–26% случаев. При быстром снижении массы тела уровень холестерина в желчи повышается, а скорость опорожнения желчного пузыря снижается, поскольку гипокалорийные диеты содержат очень мало жира, стимулирующего отток желчи, в результате образуется сладж [14, 21]. Снижение сократимости ЖП на фоне низкокалорийной диеты (жиров не более 10 г/день) связано с увеличением секреции холестерина, повышением литогенности желчи.

Беременность - БС в 5-9% случаев во 2-м триместре, в 7-12% случаев – в 3-м триместре и в 10-14% случаев – в период 4–6 недель после родов. Механизм: повышение уровня эстрогенов (снижение выработки желчных кислот) и прогестерона (индуцирует релаксацию гладких мышц и гипотонию ЖП). Во 2- и 3-м триместрах повышение внутрибрюшного давления затрудняет опорожнение ЖП, что ведет к повышению литогенности желчи и гипотонии желчного пузыря [22, 23]. У 60–80% женщин после родов БС исчезает, но у 2–5% формируются желчные камни [24].

Причины формирования билиарного сладжа

Формирование БС зависит от физико-химического взаимодействия компонентов желчи (липиды, протеины, билирубин, неорганические соли и др.) и пересыщения желчи холестерином, а также от изменений функции слизистой оболочки и дисмоторики желчного пузыря, билиарной инфекции, что отмечается при дисфункции желчного пузыря, хроническом холецистите и холецистопатиях (холестероз, аденомиоматоз) [5, 6, 11, 26].

Основные звенья патогенеза БС сходны с таковыми при холелитиазе [2, 6, 27]:

- образование везикул с избыточным содержанием холестерина;
- относительный дефицит желчных кислот при увеличении концентрации литогенных желчных кислот;
- ускоренная нуклеация перенасыщенной желчи из-за наличия определенных пронуклеирующих факторов (например, повышение концентрации кальция, меди, марганца, железа, магния, калия и др.);
- увеличение в желчи содержания сиаловых кислот и гексоз;
- высокий уровень накопления перекисей липидов;
- не исключается возможность отсутствия фактора, ингибирующего нуклеацию;
- снижение сократительной способности желчного пузыря, что создает благоприятные условия для избыточной задержки кристаллов холестерина, микролитов.

Персистенция БС возможна лишь в условиях билиарной дисфункции по гипокинетическому типу [12]. До 50% случаев у пациентов с БС обнаруживается снижение сократительной функции желчного пузыря, что является одним из существенных факторов патогенеза. Застой желчи в желчном пузыре по принципу обратной связи угнетает холерез. При этом уменьшается синтез солюбилизаторов холестерина - лецитина, желчных кислот и их конъюгатов, что ведет к увеличению литогенности желчи. Помимо этого моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных и застойных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию БС [16, 22].

В механизме формирования БС определенную роль играет дислипидопротеинемия с 2–3-кратным увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности и снижением до 52–75% содержания липопротеидов высокой плотности [16, 24, 27].

Патоморфология

При БС стенка ЖП утолщена и уплотнена. Слизистая оболочка гиперемирована. В полости ЖП «замазка» или преципитат желтого или желто-красного цвета. При гистологическом исследовании стенки ЖП – железистая гиперплазия эпителия, а в желчи определяется

увеличенное содержание муцина. Именно муцингликопротеиновый гель обеспечивает нуклеацию кристаллов холестерина [5, 8, 14].

Клиническое значение билиарного сладжа

Клиническая картина при БС не имеет специфических симптомов. Наиболее часто клинические проявления БС обусловлены наличием функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (до 75-85%) [2, 3, 12]. Дисфункция сфинктера Одди является практически обязательным спутником БС [12, 24]. Реже БС (до 19-24%) протекает с симптомами диспепсии, нехарактерными для билиарных функциональных расстройств, или не сопровождается клинически значимой симптоматикой [3, 11, 28].

Клинические проявления БС зависят от его варианта. У трети больных с микролитиазом и замазкообразной желчью (эхонеоднородной с наличием сгустков различной плотности) клинических проявлений нет, а при сочетании микролитиаза со сгустками эхонеоднородной желчи практически во всех случаях отмечаются симптомы билиарной дисфункции [3, 11, 12]. В 9% случаев у пациентов возможны эпизоды желчной колики. Ноющая боль, тяжесть, дискомфорт в правом подреберье беспокоят около 70% больных [24].

Более яркая клиническая симптоматика при БС по сравнению с ЖКБ объясняется возможностью БС более свободно проходить по протоковой системе, постоянно раздражая богатую болевыми рецепторами слизистую оболочку желчных путей, особенно сфинктерного аппарата. Вторым фактором является менее выраженное угнетение сократительной функции желчного пузыря при БС, что также способствует продвижению его по желчным путям и формированию клинических проявлений [3].

Течение БС может привести к осложнениям (в 15-75% случаев), таким как желчная колика, панкреатит, стеноз сфинктера Одди, «акалькулезный» холецистит, «отключенный желчный пузырь», холангит, требующим хирургического лечения [2, 4, 11, 28, 29].

Особенно опасным проявлением БС является острый панкреатит. Так, частота вы-

явления БС у пациентов с идиопатическим панкреатитом достигает 75%. При исследовании желчи в течение первых суток от начала панкреатической атаки частота обнаружения БС достигает 80% [29]. БС обнаруживают в 20-31% случаев неалкогольного панкреатита и в 74% случаев идиопатического панкреатита [2, 26, 30]. Одним из тяжелых осложнений БС является развитие рубцового сужения дистальных отделов холедоха и сфинктера Одди в области фатерова соска - стенозирующий папиллит. В результате этого формируются, прежде всего, внутрипротоковая панкреатическая гипертензия и хронический обструктивный панкреатит. Реже вследствие стеноза холедоха развивается механическая желтуха.

В 60% случаев БС сочетается с различными заболеваниями органов пищеварения: наиболее часто - с язвенной болезнью 12-перстной кишки (22-25%), хроническим гастритом и дуоденитом (18-20%), синдромом раздраженной толстой кишки и другими функциональными расстройствами кишечника (5-10%) [11, 22, 28].

Мехтиевым С.Н. с соавторами (2007) предложена клиническая рабочая классификация БС [12]:

- без клинических проявлений (латентное течение);
- с клиническими проявлениями (билиарное или панкреатическое функциональное расстройство сфинктера Одди, функциональное расстройство желчного пузыря);
- под маской других заболеваний (хронического панкреатита, калькулезного холецистита, хронического гепатита и др.);
- резистентное к медикаментозной терапии.

Эхографическая диагностика билиарного сладжа

Для исследования желчи предложено много методик, используемых в научных целях (магнитно-резонансная спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, квазиупругое рассеивание лазерного света, геля-распределительная хроматография и т. д.), но основным методом диагностики БС является трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Чаще всего встречается вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (около 70%), тогда как частота обнаружения двух

других вариантов (эхонеоднородная желчь со сгустками и замазкообразная желчь) или сочетания различных вариантов составляет примерно 10-12% [3, 4, 11, 12, 22, 29]. Нередко БС сочетается с холестерозом желчного пузыря. Некоторые исследователи [12] как один из вариантов БС рассматривают холестериновые полипы – фиксированные к стенке желчного пузыря несмещаемые образования с неоднородной структурой.

Чувствительность трансабдоминальной эхографии в диагностике БС достигает до 45-65%, а специфичность – 96%, что свидетельствует о недостаточной диагностической эффективности изолированного применения данного метода. В редких случаях такие включения, как кровь, некротические массы, множественные мелкие конкременты или гной, приводят к ошибкам в диагностике БС. Такая ситуация называется «гепатизация желчного пузыря» [29]. Трансабдоминальная эхография может дополняться эндоскопической эхографией. Информативность эндоскопической эхографии в диагностике БС значительно выше, чем трансабдоминальной эхографии, чувствительность достигает 92-96%, а специфичность – 86-100% [2, 3, 29]. Использование УЗИ датчиков с технологией регистрации вторичной тканевой гармоник привело к улучшению информативности исследования, достигнув 90% показателей чувствительности и 100% специфичности, что соответствует аналогичным значениям эндоскопического УЗИ [31].

Лабораторное исследование желчи

Прямое микроскопическое исследование пузырной желчи считают «золотым стандартом» диагностики БС [2, 4, 5, 17, 26]. В связи с относительно ограниченной доступностью и высокой стоимостью эндоскопической ультрасонографии, при отрицательный результате трансабдоминального УЗИ у пациентов с подозрением на БС рекомендуется произвести микроскопическое исследование желчи [2, 5].

Однако не все исследователи подтверждают высокое диагностическое значение микроскопии желчи в диагностике БС из-за отсутствия унификации методики [17]. Вместе с микролитами при микроскопии часто обна-

руживается «песок» – мелкие частицы различной величины и окраски, располагающиеся в хлопьях слизи. Поляризационная микроскопия желчи делает визуализацию кристаллов особенно демонстративной, так как другие (некристаллические) элементы желчи не видны, что исключает ошибки в идентификации наблюдаемых объектов [34, 35, 36].

Для получения пузырной желчи рекомендуют аспирацию дуоденального содержимого во время эндоскопии или через назогастральный зонд под рентгенконтролем после инфузии холецистокинина, или во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [2, 5, 37]. Более экономичной методикой получения дуоденального аспирата пузырной желчи является многофракционное дуоденальное зондирование (МФДЗ) по общепринятой методике с 33% раствором сернокислой магнезии, или с 40% раствором глюкозы. МФДЗ не требует применения эндоскопического оборудования и дорогостоящих препаратов холецистокинина. У пациентов с клиническими признаками билиарной патологии обнаружение в дуоденальном аспирате порции «В» (пузырная желчь) кристаллов холестерина и кальция билирубината является надежным инструментом диагностики и предоперационного отбора пациентов для холецистэктомии. Дуоденальный аспират желчи будучи качественно сходным, но менее концентрированным, по воспроизводимости результатов микроскопического исследования весьма приближается к желчи, непосредственно аспирированной из желчного пузыря [38, 39, 40].

Меньшее значение для диагностики БС имеют косвенные методы: изучение биохимического состава желчи и липидного спектра крови. Показано, что коэффициент холаты/холестерин при наличии БС снижен, хотя и в меньшей степени, чем при холециститиазе. Индекс насыщения желчи холестерином, напротив, у пациентов с БС повышен. Эти изменения выражены в меньшей мере при варианте БС в форме взвеси микролитов, в большей — при эхонеоднородной желчи со сгустками. Изменения липидного спектра крови при микролитиазе достоверно не отличаются от показателей здоровых лиц, а при наличии замазкообразной желчи близки к показателям при ЖКБ [3, 11].

Тактика ведения пациентов с билиарным сладжем

Возможность развития ЖКБ и осложнений заболевания у большей части пациентов с БС обуславливает необходимость не только активного наблюдения, но и фармакотерапии БС. При бессимптомном БС общепринята выжидательная тактика клинического и УЗИ-наблюдения. Если в течение 3 месяцев БС не исчезает при отсутствии клиники, а также при БС с клиническими проявлениями без осложнений, рекомендуют консервативную терапию урсохенодезоксихолевой кислотой (УХДК - 10 мг/кг на ночь) с УЗИ – контролем через 1, 3, 6 месяцев [2, 20, 21, 28]. По другим данным, более целесообразно применение УХДК в комплексной терапии БС в дозе 12,5-15,0 мг/кг, эффективное в 87% случаев БС [41].

Эффективность терапии УХДК у пациентов с БС повышает коррекция дисмоторики желчного пузыря и сфинктера Одди при одновременном назначении прокинетики домперидона [27] и М-холинолитика гиосцина бутилбромид [41]. Рекомендуют также одновременно с УХДК применение дуоденальных тюбажей [14].

При осложненном БС (рецидивирующий «идиопатический» панкреатит, дисфункция сфинктера Одди со стенозирующим папиллитом, желчная колика с явлениями внепеченочного холестаза, острый холангит) необходимо решение вопроса о хирургическом лечении - холецистэктомии, папиллосфинктеротомии [4, 30, 32, 41].

Профилактика БС основывается на устранении факторов риска, а при необратимых факторах риска проводят мероприятия, направленные на поддержание нормального стула и снижение уровня холестерина в крови, в том числе диета, прием псиллиума, лактулозы, а в наиболее угрожающих случаях – прием УХДК [24, 41].

Заключение

Таким образом, клиническое значение БС обусловлено высоким риском развития холелитиаза и ургентной панкреатобилиарной патологии. Ведущим методом диагностики БС является ультразвуковая диагностика. С учетом литературных данных и нашего собствен-

ного многолетнего опыта, при отрицательном результате трансабдоминального УЗИ у пациентов с подозрением на БС рекомендуется провести исследование дуоденального аспирата пузырной желчи с применением световой и поляризационной микроскопии. Эффективная профилактика и лечение БС основываются на устранении факторов риска формирования БС, снижении литогенности желчи и коррекции билиарной дисмоторики.

Литература

1. Conrad, M. R. Significance of low level echoes within the gallbladder / M.R. Conrad, J.O. Janes, J. Dietchy // Am. J. Roentgenol. – 1979. – Vol. 132 – P. 967-972.
2. Ko, C.W. Biliary sludge/ C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Annals of Internal medicine. – 1999. – Vol. 130, №4. – P. 301-311.
3. Ильченко, И.И. Клинические аспекты билиарного сладжа / И.И. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, №7. – С. 23-32.
4. Jungst, C. Microlithiasis and sludge / C. Jungst, Kullak U.G.A, D. Jungst // Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology. – 2006. – Vol. 20, N 6. – P.1053 -1062.
5. Ko, C.W. Biliary Sludge Is Formed by Modification of Hepatic Bile by the Gallbladder Mucosa / C.W. Ko, S.J. Schulte, S.P. Lee // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2005. – Vol.3 –P. 672-678.
6. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis / M. Fracchia [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 702-706.
7. Мараховский, Ю.Х. Профилактика и ранняя диагностика желчнокаменной болезни / Ю.Х. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1997. – Т. 7, №1. – С. 62-72.
8. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 81-92.
9. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев [и др.]. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
10. Краткое руководство по гастроэнтерологии / под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: М-Вести, 2001. – 458 с.
11. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению: Методические рекомендации / А.А. Ильченко [и др.]. – М.: МАКС Пресс, 2006. – 48 с.
12. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С.Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач. – 2007. - № 6.

- С. 24-28.
13. Мараховский, Ю.Х. Желчно-каменная болезнь сегодня: от патофизиологии к практическому менеджменту / Ю.Х. Мараховский // Медицинская панорама. – 2003. – №2. – С. 49-54.
 14. Гончарик, И.И. Проблема билиарного сладжа / И.И. Гончарик // Здоровоохранение. – 2011. – №2. – С. 30-33.
 15. Nightingale, J. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure / J. Nightingale // *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. – 2003. – Vol.17, N 6. – P. 907-929.
 16. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil / I.J. Jonkers [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, N 1. – P. 109-115.
 17. Biliary sludge: the sluggish gallbladder / P. Pazzi [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35, Suppl. 3. – P.39-45.
 18. Michielsen, P.P. Drug-induced gallbladder disease. Incidence, aetiology and management / P.P. Michielsen, H. Fierens, Y.M. Van Maercke *Drug Saf.* – 1992. – Vol. 7, N 1. – P. 32-45.
 19. Halldestam, I. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample / I. Halldestam, E. Kullman, K. Borch // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96, N 11. – P. 1315-22.
 20. Shaffer, E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? / E.A. Shaffer // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 32-40.
 21. Biliary diseases in heart transplanted patients: a comparison between cyclosporine a versus tacrolimus-based immunosuppression / J. Stief [et al.] // *-Eur. J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 14. – P. 206-209.
 22. Маев, И.В. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Т.А. Бурагина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – №4. – С. 68-72.
 23. Risk factors associated with gallstone and biliary sludge formation during pregnancy / F.F. Bolukbas [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, N 7. – P. 1150-1153.
 24. Губергриц, Н.Б. Билиарный сладж: констатировать или лечить? / Н.Б. Губергриц, Бен Хмида Макрем Бен Мекк // *Сучасна гастроентерология*. – 2005. – Т. 4, № 24. – С. 9-19.
 25. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation / J.E. Kellow [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol.45, Suppl. 2. – P. II17-II24.
 26. Ko, C.W. Biliary sludge and cholecystitis / C.W. Ko, S.P. Lee // *Best practice and research in clinical gastroenterology* - 2003. – Vol. 17, N 3. – P. 383-396.
 27. Тухтаева, Н.С. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа / Н.С. Тухтаева, Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова // *Проблемы ГАЭЛ*. – 2006. – № 1-2. – С. 40-47.
 28. Jain, R. Biliary sludge: When should it not be ignored? / R. Jain // *Current treatment options in gastroenterology*. – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 105-109.
 29. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 4т. / Под ред. В.В Митькова. - Т. 1. Под ред. В.В Митькова. - М: Видар, 1996.--- 336 с.
 30. Acute Idiopathic Pancreatitis: Does It Really Exist or Is It a Myth? / S.E. Van Brummelen [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement*. – 2003. – P. 238-239.
 31. Second harmonic imaging improves trans-abdominal ultrasound detection of biliary sludge in 'idiopathic' pancreatitis / E. Ierardi [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 3. – P. 473- 477.
 32. Sedimentation of biliary «sludge». Effect on composition of gallbladder bile from patients with cholesterol, mixed or pigment stones / D. Jungst [et al.] // *Scand. J.Gastroenterol.* - 1996. - Vol. 31. - P. 273-278.
 33. Sensitivity and specificity of microscopic examination of gallbladder bile for gallstone recognition and identification / M.J. Ramond [et al.] // *Gastroenterology*. - 1988. - Vol. 95.- P. 1339 - 1343.
 34. Ильченко, А.А. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни и краткие комментарии / А.А. Ильченко // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 14, №8. – С. 12-15.
 35. Шаповальянц, С.Г. Поляризационная микроскопия желчи в диагностике микрохоледохолитиаза / С.Г.Шаповальянц, А.Ю. Цкаев, Т.В. Иванова // *Хирургия*. – 1999. - №5. - С. 15.
 36. Колтовой, Поляризационная микроскопия в диагностике биологических объектов / Н.А. Колтовой // *Фотоника*. – 2012. - №6 - С.46-49.
 37. Dill, J.E. Endosonography/bile drainage combination for difficult-to-diagnose gallbladder disease / J.E. Dill // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. – 1998. – Vol. 8, №6. – P. 361-365.
 38. Duodenal bile examination in identifying potential non-responders to bile salt treatment and its comparison with gallbladder bile examination / D.K. Agarwal [et al.] // *Gut*. - 1994. - Vol. 35, N 1. - P. 112 – 130.
 39. Choudhuri, G. Is duodenal bile representative of gallbladder bile? A comparative study/ G.

- Choudhuri // Scand J Gastroenterol. - 1993. - Vol. 28, N 10. - P. 920-923.
40. Buser, K.B. Endoscopically obtained bile aspirate is an accurate adjunct in the diagnosis of symptomatic gallbladder disease / K.B. Buser // Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. – 2010. - Vol. 14, N 4. – P. 498-501.
41. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? / Б.Х.Самедов [и др.] // Гастроэнтерология СПб. – 2012. - № 1. – С. 10-15.

Поступила 25.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Гирса В.Н. – врач отделения ультразвуковой диагностики УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «ВГМУ»;
Немцов Л.М. – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.моб.: +375 (33) 675-21-68 – Гирса Виктор Никонорович.

МИКРОСОСУДИСТО-ЖЕЛЕЗИСТО-МЫШЕЧНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРОСТАТЫ ЧЕЛОВЕКА В ОНТОГЕНЕЗЕ

УСОВИЧ А.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Цель работы – выявить закономерности структурной организации микрососудистых конструкций возле желез в структурных долях (зонах) простаты человека в онтогенезе.

Материалом для исследования послужили 103 простаты человека. Методы исследования – анатомические, гистологические, гистохимические, морфометрические, статистические.

Внутриорганное гемомикроциркуляторное русло простаты формируется в соответствии с развитием основных структурных компонентов органа, имеет органоспецифические особенности, изменяясь в периоды преобразования структур органа.

В передней фиброзно-мышечной строме простаты на протяжении онтогенеза функционируют микрососудисто-мышечные комплексы, характерные для мышечных органов. Конструкция микрососудистых комплексов вокруг концевых отделов желез всех долек простаты отражает морфофункциональное состояние не только желез, но и периацинарной мышечной ткани, позволяет обозначать их как микрососудисто-железисто-мышечные комплексы.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, капилляры, железы, мышечные пучки, простата.

Abstract.

The objective of the study was to determine the regularities of structural organization of microvascular formations near glands in anatomical lobules (areas) of the human prostate in ontogenesis.

103 human prostates served as a material for the investigation. The methods of the study included anatomical, histological, histochemical, morphometric and statistical ones.

Intraorganic hemomicrovascular bed of the prostate is formed in accordance with the development of the main structural components of the organ, it has organospecific characteristics changing during the periods of transformation of the organ structures.

Thus microvascular-muscular complexes characteristic of muscular organs function in the frontal fibromuscular stroma of the prostate during ontogenesis. The structure of microvascular complexes around terminal parts of the glands of all the lobes of the prostate images morphofunctional state of not only glands but also periacinar muscular tissue and allows to specify them as microvascular-glandular-muscular complexes.

Key words: microvascular bed, capillaries, glands, muscular fascicles, prostate.

Патологические и онтогенетические преобразования структур простаты сопровождаются изменениями условий их кровоснабжения. Современные методы диагностики позволяют оценить состояние некоторых параметров местного кровотока в органе [1, 2]. Интерпретация результатов исследования кровеносного русла в простате требует сведений о его конструкции, в том числе микроцир-

куляторного русла, в неизменном органе. Микрососудистое русло в органах построено по модульному типу [3]. В простате такие комплексы неоднородны. В передней нежелезистой фиброзно-мышечной строме имеются микрососудисто-мышечные комплексы, подобные таковым в других мышечных органах [4]. В железистых долях простаты выделенные ранее микрососудисто-железистые комплексы [4, 5]

не полностью отражают строение кровоснабжаемой области. В свете выделения в железистых структурных долях (зонах) простаты мышечно-железистых комплексов [6] актуально исследование микрососудистого русла органа с позиций этих новых данных. Поэтому целью настоящего исследования явилось исследование закономерностей структурной организации микрососудистых конструкций возле желез в структурных долях (зонах) простаты человека в онтогенезе.

Методы

Материалом для исследования послужили 103 простаты трупов человека от плодов 20-ти недель до мужчин 83 лет, умерших в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза и мочеполового аппарата. Забор материала произведён в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Материал фиксировали в 4% растворе формальдегида. Исследования выполнены на тотальных и субтотальных срезах органа. Использованы общегистологические окраски (гематоксилин-эозином и галлоцианином-пикрофуксином по van Gieson). Коллагеновые, ретикулярные волокна и мышечную ткань окрашивали азокармином по Heidenhain, эластические волокна – фукселином по Hart. Выявлялась щелочная фосфатаза по методу Gomori. Для изучения гемомикроциркуляторного русла использовали безыглекционный метод В.В.Куприянова (1965) и аденозин-свинцовый метод А.М. Чилингарян (1977), в модификации А.Г. Сапожникова и П.Ф. Степанова [7]. Определение морфометрических параметров основных структурных компонентов и гемомикроциркуляторного русла различных отделов простаты проводилось на препаратах, импрегнированных по В.В.Куприянову, окрашенных аденозин-свинцовым методом, азокармином по Heidenhain. Для морфометрического исследования использованы микроскоп Leica DM 2000, цифровая камера Leica D-LUX 3, программа Leica IM500. В нижне-задней, нижне-латеральной, верхне-медиальной и передне-медиальной долях простаты подсчитывали удельные объемы, диаметры, количество микрососудов на препаратах, импрегнированных по В.В.Куприянову и окрашенных аденозин-свинцовым методом.

Статистическая обработка результатов морфометрического исследования проведена с использованием программы «Statistica 6,0 for Windows».

Результаты

В простате плодов 20–22 недель только латерально и дорзально от простатической части уретры выявляются эпителиальные тяжи и трубочки. Впереди уретры расположен слой поперечнополосатых мышечных волокон, ориентированных поперечно оси последней. Отдельно лежащие миоциты или их пучки выявляются по периферии органа. Вокруг железистых трубочек с намечающимся просветом появляются отдельные пучки миоцитов. Гемомикроциркуляторное русло органа представлено протокапиллярами и формирующимися сетями микрососудов. Степень дифференцировки стенки микрососудов выше на периферии органа.

У гемомикроциркуляторного русла простаты плода человека в конце пренатального периода развития выявляются различия архитектоники микрососудистых комплексов в разных участках органа. В пучках поперечнополосатых мышечных волокон и миоцитов начинают выявляться характерные для мышечных органов микрососудистые комплексы, капиллярные сети которых ориентированы продольно по отношению к кровоснабжаемым пучкам миоцитов.

По мере развития железистых трубочек и концевых отделов желез, формирующихся верхне-медиальных и нижне-латеральных долек, вокруг них образуются однослойные, вначале капиллярные, затем капиллярно-посткапиллярные сети (рис. 1). Вокруг растущих выводных протоков выявляются однослойные капиллярные сети, ориентированные вдоль оси протока

Рост и формирование капиллярно-посткапиллярных сетей сопровождаются очаговыми расширениями микрососудов, дифференцировкой их стенки. Вследствие этого в базальных мембранах капилляров и посткапилляров выявляется высокая активность щелочной фосфатазы, но степень активности фермента выше в участках базальной мембраны очаговых расширений микрососудов разных зон органа. Таким образом, к момен-

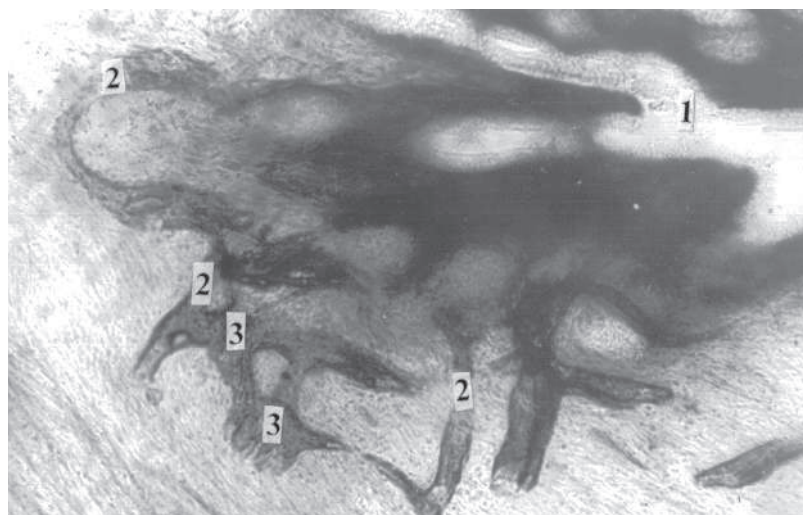


Рисунок 1 – Формирование однослойной капиллярной сети на поверхности растущего концевой отдела железы. Область ниже-латеральной дольки простаты плода 38 недель.

Аденозин-свинцовый метод. Увеличение: х 70.

1 – просвет выводного протока; 2 – капилляры; 3 – капиллярные узлы.

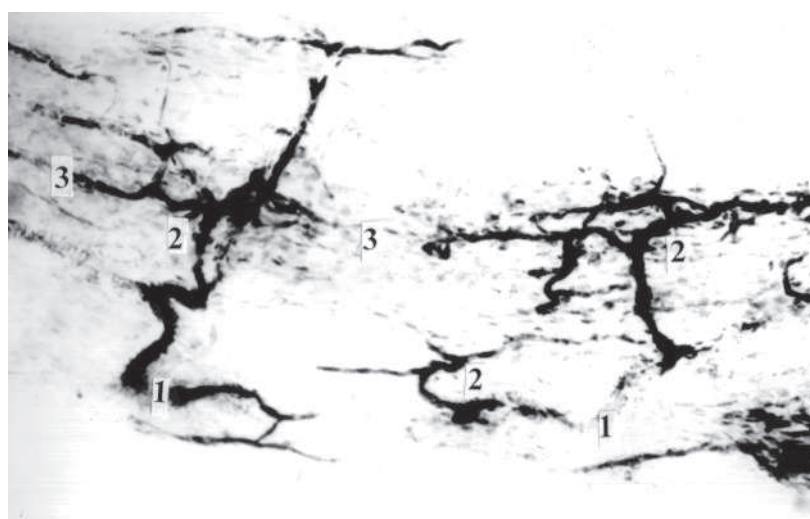


Рисунок 2 – Высокий уровень выявления щелочной фосфатазы в стенке артериол (1) и прекапилляров (2).

Фрагмент гемомикроциркуляторного русла в переднем отделе простаты мальчика 3 лет.

Выявление щелочной фосфатазы по методу Gomori. Увеличение: х 50. 3 – капилляры.

ту рождения в разных отделах простаты человека уже можно выделить два вида связанных между собой микрососудистых систем: микрососудисто-железистые комплексы в боковых и заднем отделах, микрососудисто-мышечные комплексы, расположенные преимущественно в передних отделах органа.

В простате мальчиков с момента рождения до юношеского возраста наблюдаются преобразования микрососудистых комплексов в соответствии с преобразованиями кровоснабжаемых структур. Продолжается диф-

ференцировка образующих их микрососудов. На протяжении этого периода в различных участках органа отмечаются изменения удельных объёмов, удельных количеств и длины всех видов микрососудов. У мальчиков от 1 года до 4 лет в переднем отделе простаты, где преобладают мышечные элементы и отсутствуют железы отмечается незначительное увеличение количества, в меньшей степени, удельного объёма, диаметра и длины прекапилляров и артериол. Удлинение артериол и прекапилляров связано с появлением извилистости их хода.

Артериолы и прекапилляры проходят косо или поперечно оси мышечного пучка, а капилляры расположены больше продольно. О преимущественной дифференцировке микрососудов звена притока свидетельствует более высокий, в сравнении с капиллярами, уровень выявления в них щелочной фосфатазы (рис. 2).

В верхне-медиальных долях простаты мальчиков старше 8-ми лет отмечено увеличение концевых отделов желез, вокруг которых начинает формироваться двухслойное расположение гладкомышечных пучков. Здесь же отмечено формирование многослойных, разветвленных капиллярно-посткапиллярных сетей «корзинок».

В течение юношеского возраста в простате отмечено увеличение размеров концевых отделов желез, высокая секреторная активность их эпителия, утолщение окружающих их пучков миоцитов. Это сопровождается формированием разветвленных, многэтажных микрососудистых сетей во всех участках органа. Ветвления микрососудов на поверхности концевых отделов с активной секрецией имеют вид «аркад» за счет большого количества межкапиллярных связей между системами разных артериол. Между «аркадными» сетями, наряду с капиллярными, выявляются артериоло-артериоларные, венуло-венулярные и артериоло-венулярные анастомозы, чаще с регулируемым кровотоком (рис. 3).

Капилляры внутреннего к просвету концевого отдела железы слоя многослойной сети могут непосредственно контактировать с эпителием. Капилляры вместе с соединительной тканью «заходят» во все выросты эпителия в просвет железы, создавая видимость раздвигания базального слоя эпителия.

Процесс установления тесного соотношения капилляров с эпителием активен в юношеском возрасте, о чем свидетельствует высокая активность щелочной фосфатазы в стенке таких микрососудов. В участках концевых отделов, в которых, в результате формирования конкреций, имеет место расширение просвета и частичная атрофия эпителия, наблюдается перестройка конструкции микрососудистых сетей. Вместо многэтажных, разветвленных сетей («корзинок») идет активный процесс формирования одноэтажных капиллярно-посткапиллярных сетей.

К 22-м годам вокруг желез еще более разветвленный вид приобретают микрососудистые «корзинки», а микрососудистые сплетения выводных протоков построены по типу сосудистых аркад. Для них характерно наличие двух, а чаще трех рядов прекапиллярно-капиллярно-посткапиллярных дуг, ориентированных по ходу протока.

С 45–50-ти (в единичных случаях с 40) лет в простате выявляются кистозно расширенные просветы концевых отделов желез и с возрас-

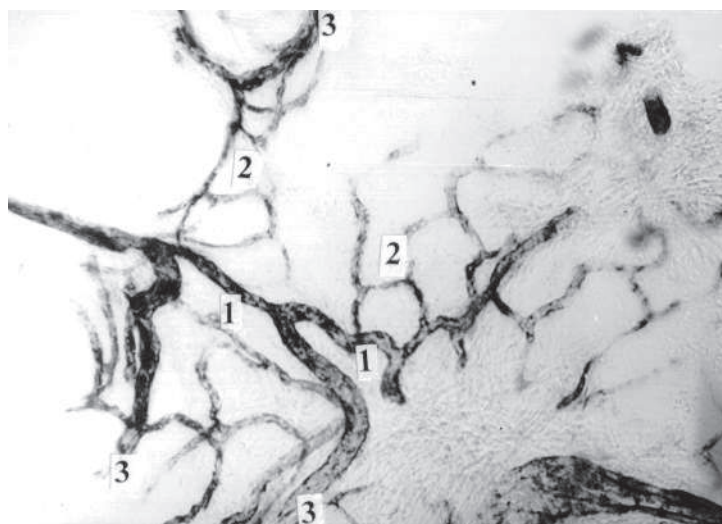


Рисунок 3 – Фрагмент гемомикроциркуляторного русла («корзинок») вокруг концевых отделов желез.

Венуло-венулярные анастомозы (1) в наружных слоях микрососудистых сплетений микрососудисто-железисто-мышечных комплексов ниже-латеральной долики простаты юноши 19 лет. Аденозин-свинцовый метод. Увеличение: х 80. 2 – капилляры; 3 – венула.

том их размеры увеличиваются. Снижаются удельные объемы капилляров и всего гемомикроциркуляторного русла. Отмечена разреженность микрососудистых сетей при увеличении диаметра микрососудов. Вокруг концевых отделов еще выявляются микрососудистые конструкции, напоминающие «корзинки». По мере увеличения возраста в них уменьшается количество этажей микрососудов, и они становятся однослойными (рис. 4). Разреженность микрососудистых сетей вызывает статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение удельных количеств всех видов микрососудов. Прослеживается статистически достоверная ($p < 0,05$) тенденция к увеличению диаметров всех звеньев гемомикроциркуляторного русла в пожилом и старческом возрастах в сравнении с I периодом зрелого возраста.

сетей вокруг формирующихся желез и мышечных пучков в простате приводит к формированию в конце фетогенеза модульных конструкций гемомикроциркуляторного русла: микрососудисто-железистых и микрососудисто-мышечных комплексов. Преобразования микрососудистых комплексов в простате с момента рождения соответствуют усложнениям конструкции кровоснабжаемых участков органа. Происходящие после рождения в процессе роста и функционального становления органа изменения желез, мышечной и соединительной ткани сопровождаются адекватными преобразованиями кровеносного русла простаты. Формирование выраженных пучков поперечно-полосатых мышечных волокон (в переднем отделе) и гладких миоцитов обуславливает необходимость усложнения наметив-

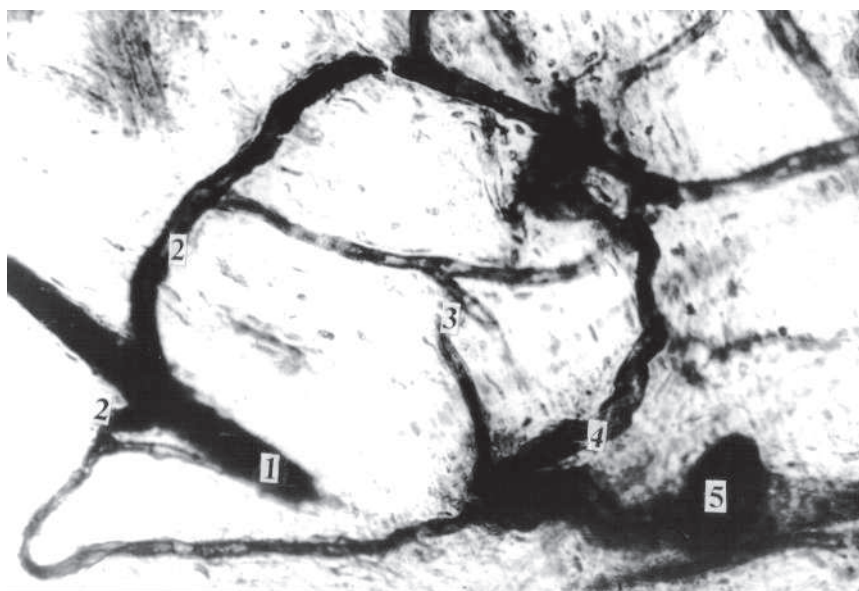


Рисунок 4 – Фрагмент гемомикроциркуляторного модуля на поверхности расширенного концевого отдела железы передне-медиальной долики впереди уретры простаты мужчины 54 лет.

Аденозин-свинцовый метод. Увеличение: $\times 100$.

1 – артериола; 2 – прекапилляр; 3 – капилляры; 4 – посткапилляр; 5 – венула.

Обсуждение

Гемомикроциркуляторное русло простаты развивается и преобразуется адекватно потребностям кровоснабжаемых структур. В 20–22 недели эмбриогенеза оно представлено протокапиллярами и формирующимися сетями микрососудов внутри органа. Процесс развития и преобразования микрососудистых

шейся к моменту рождения, ориентированной продольно к оси пучка, конструкции микрососудисто-мышечных комплексов. Также как выявлено в скелетных мышцах [3], увеличение размеров (длины и диаметра), степени извитости микрососудов (начиная с 7-летнего возраста) мы считаем проявлениями повышения функциональных возможностей микрососудисто-мышечных комплексов в простате. Наряду

ду с этим нами выявлено отхождение артериол (аналогично и венул) к мышечным пучкам переднего отдела простаты от радиальных артерий не вперед (или косо), по направлению от капсулы к уретре, а назад, от отдела артерии, расположенного дистальнее кровоснабжаемого участка. Вероятно, это одно из органоспецифических приспособлений для гашения пульсовой волны.

Усложнение конструкции микрососудисто-железистых комплексов протекает по пути преобразования малоразветвленных, однослойных капиллярных сетей на поверхности желез новорожденных в многослойные, разветвленные сплетения, начиная с 8 лет в верхне-медиальных дольках. Степень дифференцировки микрососудов этих сплетений, формирования анастомозов между разными их участками, возрастает к зрелому возрасту, что отмечали и ранее [6]. У юношей в концевых отделах желез мы обнаруживали расширенные капилляры, расположенные в виде радиальных по отношению к просвету железы выростов, и отделенные от последних только одним слоем секреторных клеток. Что-то подобное описал в 1960 г. О.Ю.Роменский под названием «капиллярные синусоиды» [8]. То есть в период становления функции в простате образуются микрососудистые комплексы, способные обеспечить кровоснабжение активно функционирующих структур.

В зрелом возрасте сохраняется развившаяся к юношескому периоду конструкция гемомикроциркуляторного русла простаты. Микрососудистые «корзинки» вокруг желез приобретают более разветвленный вид. Степень разветвленности капиллярно-посткапиллярных сетей зависит от размеров, места расположения и конструкции отдела железы. В зрелом возрасте микрососудистые сплетения вокруг выводных протоков, особенно «главных» желез, обычно построены по типу сосудистых аркад. Для них, в отличие от микрососудистых «корзинок» концевых отделов, характерно наличие двух, а чаще трех рядов прекапиллярно-капиллярно-посткапиллярных дуг, ориентированных по ходу протока. В процессе возрастной инволюции простаты гемомикроциркуляторное русло видоизменяется. Даже у мужчин старческого возраста сохраняется «корзинчатость» стро-

ения железисто-микрососудистых комплексов. Но они больше напоминают таковые у детей, то есть, как правило, становятся однослойными.

Сопоставление наших данных о преобразованиях микрососудисто-железистых комплексов с данными о многослойной конструкции периацинарных гладкомышечных пучков в железисто-мышечных комплексах простаты человека указывает на то, что многослойность расположения капиллярно-посткапиллярных сетей вокруг желез обусловлена, в первую очередь, многослойностью окружающей мышечной ткани. Впервые образование многослойных, разветвленных капиллярно-посткапиллярных сетей «корзинок» выявлено только в зоне формирования двухслойного расположения гладкомышечных пучков вокруг концевых отделов желез в верхне-медиальных дольках простаты мальчиков старше 8-ми лет. Преобразование многослойных периацинарных капиллярно-посткапиллярных сетей в однослойные в пожилом и старческом возрасте полностью соответствует периодам редукции многослойной конструкции периацинарной мышечной ткани [6].

Заключение

Таким образом, сопоставление сведений о возрастных преобразованиях конструкции желез, мышечных пучков, микрососудистых сетей в разных структурных зонах (дольках) позволяет выделить основные закономерности структурной организации гемомикроциркуляторного русла простаты человека:

1. Внутриорганный гемомикроциркуляторный русло простаты формируется в соответствии с развитием основных структурных компонентов органа, изменяясь в периоды преобразования структур.

2. В передней фиброзно-мышечной стро-
ме простаты на протяжении онтогенеза функционируют микрососудисто-мышечные комплексы, характерные для мышечных органов.

3. Конструкция микрососудистых комплексов вокруг концевых отделов желез всех долек простаты отражает морфофункциональное состояние не только кровоснабжаемых желез, но и периацинарной мышечной ткани, позволяет обозначать их как микрососудисто-железисто-мышечные комплексы.

Литература

1. Abdelwahab, O. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia / O. Abdelwahab, E. El-Barky, M.M. Khalil, A. Kamar // Int. Braz. J. Urol. – 2012. – Vol. 38, № 2. – P. – 250-255.
2. Leventis, A. K. Characteristics of normal Prostate vascular anatomy as displayed by power Doppler / A. K. Leventis, S. F. Shariat, T. Utsunomiya, K. M. Slawin // Prostate. – 2001. – Vol. 46, № 4. – P. 281-288.
3. Козлов, В.И. Модульная организация микроциркуляторной системы / В.И. Козлов // Вопросы кибернетики. – 1977. – Вып. 36. – С. 108-111.
4. Constructions of microvascular complexes of glands and muscles in the prostate of men of different age / A. Usovich [et al.] // Trakia Journal of Sciences, 2008. – V. 6, № 2. – Suppl. 2. – P. 304-307.
5. Урусбамбетов, А.Х. Лимфо-гемомикроциркуляторное русло предстательной железы человека в постнатальном онтогенезе / А.Х. Урусбамбетов // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 122-123.
6. Усович, А.К. Структурная организация мышечной ткани простаты человека в постнатальном периоде онтогенеза / А.К. Усович, В.А. Краснобаев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – №2. – С. 65-70.
7. Степанов, П.Ф. Методы элективного выявления микроциркуляторного русла с использованием аденозинфосфатов и азотнокислого свинца / П.Ф. Степанов, А.Г. Сапожников // Арх. анат. – 1984. – Т. 86, № 6. – С. 90-94.
8. Роменский, О.Ю. Внутриорганные артерии предстательной железы человека / О.Ю. Роменский // Арх. анат. – 1960. – Т. 31, № 7. – С. 74-79.

Поступила 12.11.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Усович А.К. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра анатомии человека. E-mail: usovicha@mail.ru – Усович Александр Константинович.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА И МАЛЫХ ДОЗ L-ТИРОКСИНА НА АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ И ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ СТРЕССОРОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ЕВДОКИМОВА О.В., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

В опытах на 120 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 200 – 250 г установлено, что физический стресс (экспозиция при t 4°C в течение 30 минут) вызывает повышение сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Химическое воздействие (однократное внутрижелудочное введение 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг) приводит к повышению активности АЛТ (на 28%) и, особенно, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (на 176%). Эмоциональный стресс (свободное плавание в клетке (СПК) в течение 30 минут) сопровождается возрастанием активности АЛТ (на 44%), и аспартатаминотрансферазы (на 128%), и ГГТ (на 98%). Введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) *per se* вызывает увеличение активности изученных ферментов и определяет ее наиболее значительное повышение при всех воздействиях. Введение L-тироксина в малых дозах (внутрижелудочно 1,5 – 3,0 мкг/кг в течение 28 дней) само по себе не влияет на активность ферментов в крови и, вместе с тем, предупреждает увеличение активности АЛТ при холодовом и химическом воздействии и активности ГГТ при СПК, в условиях которого оно существенно ограничивает повышение активности аминотрансфераз, как и активности ГГТ при химическом стрессе. Результаты свидетельствуют о стабилизации клеточных мембран под влиянием йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе различного происхождения.

Ключевые слова: йодсодержащие гормоны щитовидной железы, аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансфераза.

Abstract.

In the experiments on 120 adult white mongrel male rats with body weight 200–250 g it has been shown that physical stress (exposure at t 4°C for 30 minutes) causes the increase in serum activity of alanine aminotransferase (ALT) (by 11%). Chemical exposure (single intragastric dose of 25% ethanol solution at the dose of 3,5 g/kg) increases the activity of ALT (by 28%) and, especially, that of gamma-glutamyltransferase (GGT) (by 176%). Emotional stress (free swimming in the cage (FSC) for 30 minutes) is accompanied by the increase in the activity of ALT (by 44%), and aspartate aminotransferase (by 128%), and GGT (by 98%). Introduction of mercazolil (intragastrally 25 mg/kg for 20 days) *per se* causes the increase in the activity of the studied enzymes and determines its most significant increase under all actions. Administration of L-thyroxine in small doses (intragastrally 1,5–3,0 μ g/kg for 28 days) by itself does not affect the activity of enzymes in the blood and at the same time prevents the increase in ALT activity during cold and chemical exposure and in GGT activity under FSC stress, under which it significantly limits the increasing of aminotransferases activity as well as GGT activity under chemical stress. The results testify to the stabilization of cell membranes by iodine-containing thyroid hormones under stress of different origin.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, aminotransferases, gamma-glutamyltransferase.

Известно, что одним из механизмов антистрессорного действия йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) является их стимулирующее влияние на активность антиоксидантных ферментов, как это было показано в

миокарде крыс при иммобилизационном [1], тепловом и холодовом стрессе [2], а также в эритроцитах при иммобилизационном стрессе [3]. Однако важное значение в системе защиты организма от свободнорадикального по-

вреждения принадлежит и неферментативным антиоксидантам, в частности – восстановленному глутатиону. Он необходим для:

1) восстановления реакционной способности SH-групп кофермента А, участвующего в обмене аминокислот, жиров и углеводов;

2) функционирования антиоксидантной глутатион-зависимой системы защиты от свободнорадикального окисления липидов [4].

Основным ферментом, регулирующим уровень восстановленного глутатиона в клетке, является гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), которая участвует в обмене аминокислот, поэтому снижение или отсутствие ее активности определяет изменение синтеза белка, как это было обнаружено в злокачественных клетках [5]. ГГТ катализирует перенос γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту или пептид (экстернальная транспептидация) или на иную субстратную молекулу (интернальная транспептидация). Содержится в основном в мембранах клеток с высокой секреторной, экскреторной или реабсорбционной способностью. Обладает уникальной реакционной активностью [6].

Помимо влияния на содержание восстановленного глутатиона ГГТ и сама может принимать непосредственное участие в защите от перекисного окисления липидов [7].

Важную роль в антиоксидантной системе организма играет и структурный антиоксидант – определенным образом упорядоченная «архитектура» мембраны [8]. Ее повреждение в условиях стресса приводит к высвобождению внутриклеточных ферментов и, как следствие, к повышению их активности в крови. Установлено, что при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся деструктивными процессами, резко возрастает активность аминотрансфераз в плазме крови. Аминотрансферазы (трансаминазы) – ферменты класса трансфераз, катализирующие обратимые реакции трансаминирования, т.е. перенос аминогруппы от одной молекулы субстрата к другой без промежуточного образования аммиака. Аспартатаминотрансфераза (АСТ), другое название глутамат-оксалоацетаттрансаминаза, переносит аминогруппы с аспарагиновой кислоты на α -кетоглутарат с образованием глутамата и щавелевоуксусной кислоты. Аланинаминотрансфераза (АЛТ), другое название глутаматпируваттрансами-

наза, переносит аминогруппы с аланина на α -кетоглутарат с образованием глутамата и пировиноградной кислоты.

Несмотря на отсутствие выраженной органной специфичности, определение активности АСТ и АЛТ имеет большую диагностическую ценность. При этом повышение активности АСТ указывает на преимущественное поражение сердца, а АЛТ – печени [9]. Вместе с тем, зависимость изменения их активности при стрессе, как и активности ГГТ, от тиреоидного статуса организма до сих пор не изучалась.

Цель настоящей работы – исследовать влияние изменения тиреоидного статуса на активность АСТ, АЛТ и ГГТ в крови при воздействии стрессоров различного происхождения.

Методы

Опыты поставлены в осенне-зимний период на 120 половозрелых белых беспородных крысах-самцах с массой тела 200 – 250 г.

Холодовой стресс моделировали помещением животных в холодовую камеру (t 4°C) на 30 минут, химический – введением алкоголя (однократно внутривенно 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела); эмоциональный – путем «свободного плавания» животных в клетке (СПК) (по 5 особей в течение 30 минут в пластиковой клетке размером 50×30×20 см, заполненной водой (t 22°C) на 15 см и закрытой сверху сеткой [10].

Для изменения тиреоидного статуса вводили тиреостатик мерказолил (внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней), либо малые дозы L-тироксина (внутрижелудочно 1,5 – 3,0 мкг/кг в течение 28 дней).

Крыс умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом (0,1 г/100 г массы тела).

Определение сывороточной активности аминотрансфераз и ГГТ проводили кинетическим методом при помощи автоматических анализаторов с использованием наборов реактивов («Rendox» и «Corma»).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы «Статистика 6.0». После первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk's test) было установлено, что оно отличалось от нормального. Поэтому

для сравнения несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни. Данные представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

У контрольных животных активность АСТ в крови составила 150,69 (77,67; 243,99) U/L, АЛТ – 45,12 (28,95; 52,40) U/L, ГГТ – 2,31 (1,53; 3,28) U/L.

Физический стресс вызывал повышение сывороточной активности только АЛТ – на 11% ($p < 0,01$). Химический стресс приводил к характерному для воздействия всех химических факторов существенному увеличению активности ГГТ – на 176% ($p < 0,01$), а также к возрастанию активности АЛТ – на 28% ($p < 0,001$). Эмоциональный стресс вызывал повышение активности всех изученных ферментов: АЛТ – на 44% ($p < 0,001$), ГГТ – на 98% ($p < 0,01$) и, в наибольшей степени, АСТ – на 128% ($p < 0,001$) (рис. 1). Следовательно, изменение сывороточной активности аминотрансфераз и ГГТ зависит от природы стресса.

Увеличение сывороточной активности АСТ и АЛТ отмечалось и другими авторами при различных видах стресса:

I. Эмоциональный стресс:

– хронический изоляционный стресс (помещение крыс в специальные клетки размером 45×15×15 см на 7 и 14 дней таким образом, чтобы они не могли видеть друг друга) – возрастание АЛТ в крови было более выражено после 14 дней, а АСТ – после 7 дней [11];

– иммобилизационный стресс (обездвиживание мышей в специальных квадратных контейнерах с длиной стороны 15 см по 4 часа в течение 5 дней) – повышение уровня АСТ и понижение содержания АЛТ в крови [12].

II. Стресс, вызванный воздействием физических факторов:

– стресс «принудительного плавания» (в стеклянной емкости длиной 100 см, шириной 40 см и глубиной 60 см с уровнем воды 30 см и t 32°C в течение 2,5 часов на высоте 600 и 2200 м над уровнем моря) – увеличение сывороточных уровней АЛТ и АСТ, более выраженное у крыс, находящихся в условиях высокогорья [13];

– острый нейрогенный стресс (подвешивание мышей за шейную складку на 22 часа) – возрастание активности аминотрансфераз в сыворотке крови (средний уровень активности

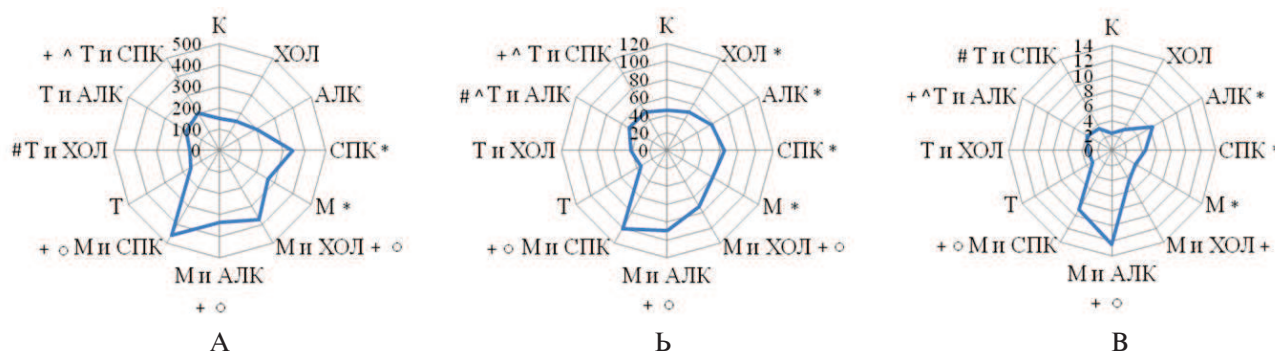


Рисунок 1 – Влияние гипотиреоза и малых доз L-тироксина на активность аминотрансфераз и гамма-глутамилтрансферазы в крови (U/L) при действии стрессоров различного происхождения.

Примечание: А – активность аспартатаминотрансферазы; Б – активность аланинаминотрансферазы; В – активность гамма-глутамилтрансферазы. $p < 0,05$ по отношению: * – к контролю; # – к стрессу;

+ – к контролю и стрессу; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших L-тироксин. Группы животных (в каждой по 10 особей): К – «Контроль»; ХОЛ – «Холод»;

АЛК – «Алкоголь»; СПК – «Свободное плавание в клетке»; М – «Мерказолил»;

М и ХОЛ – «Мерказолил и холод»; М и АЛК – «Мерказолил и алкоголь»; М и СПК – «Мерказолил

и свободное плавание в клетке»; Т – «Тироксин»; Т и ХОЛ – «Тироксин и холод»;

Т и АЛК – «Тироксин и алкоголь»; Т и СПК – «Т и свободное плавание в клетке».

АСТ повышался в 1,2 раза больше по сравнению с активностью АЛТ) [14];

– тепловой стресс (воздействие t 35 – 40 и 40 – 45°C на кур-бройлеров в течение 8 часов ежедневно на протяжении 28 – 44 дней) – повышение сывороточного содержания АСТ и АЛТ, более выраженное при действии температуры 40 – 45°C [15];

– напряженная мышечная работа (в ходе тренировки у лошадей) – увеличение до верхней границы значения АСТ, тогда как показатель АЛТ оставался в пределах нормы [16].

III. Стресс, вызванный действием химических факторов:

– технологический стресс (скармливание цыплятам лития цитрата в дозе в перерасчете на катион лития 12% по массе) – тенденция к повышению активности АЛТ и АСТ в крови: АЛТ на 3 сутки – на 100%, на 6 сутки – на 35%; АСТ на 3 сутки – на 27%, на 6 сутки – на 41% [17];

– стрессовое воздействие, вызванное хронической алкогольной интоксикацией (ежедневное интрагастральное введение крысам этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней) – увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови на 572 % и 191 % соответственно [18].

IV. Комбинированное действие стрессоров различной природы:

– острый иммобилизационный (изолированном либо в сочетании с холодовым воздействием) – возрастание активности АСТ и АЛТ в крови крыс [19];

– водно-иммерсионный (помещение крыс в воду с t 23°C на 6 часов после иммобилизации) – повышение активности АСТ и АЛТ [20];

– водно-иммерсионно-иммобилизационный (погружение крыс в воду с t 23°C на 1,5 – 6 часов в специальных клетках) – увеличение активности АСТ и АЛТ [21];

– иммобилизационно-холодовой (нахождение крыс в клетках в холодной комнате с t воздуха $2 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 часов) – возрастание уровня АСТ в крови [22].

Доказано, что ГГТ является клеточно-биохимическим маркером устойчивости к стрессу различного происхождения [23]. Активность этого фермента изменяется при действии стрессоров различной природы:

I. Эмоциональный стресс:

– иммобилизационный стресс (острый и хронический) – значительное повышение ак-

тивности ГГТ в экстрамикросомальной фракции почечной ткани крыс [24];

– иммобилизационный стресс (помещение мышей в специальные квадратные контейнеры с длиной стороны 15 см на 4 часа в течение 5 дней) – увеличение сывороточного уровня ГГТ [25];

– иммобилизационный стресс (в течение 5 дней) – подавление активности ГГТ в различных тканях лимфоидной системы крыс (лимфоцитах, тимусе, макрофагах и, особенно, в селезенке) [26];

– эмоционально-болевого стресс – снижение активности ГГТ в печени крыс [27];

– эмоциональный стресс (в течение 20 минут) – уменьшение активности ГГТ в тканях печени и почек крыс [28].

II. Вызванный воздействием физических факторов:

– травматический стресс (первичная черепно-мозговая травма) – возрастание активности ГГТ в крови и ликворе у людей с сотрясением и ушибом легкой степени головного мозга в первые сутки и снижение – на восьмые сутки после травмы [29];

– гипоксическое воздействие (2 – 15 минут) – снижение активности ГГТ в сердце, печени и почках крыс [26];

– острая холододовая экспозиция – существенное различие активности ГГТ в экстрамикросомальной и в микросомальной фракциях ткани печени, что свидетельствует об увеличении проницаемости микросомальных мембран. Физическая нагрузка и длительное холододовое воздействие, напротив, их стабилизировали [29];

– острый физический стресс – уменьшение активности ГГТ в экстрамикросомальной фракции и увеличение – в микросомальной фракции ткани почек крыс [23];

– хроническое холододовое воздействие – значительное повышение активности ГГТ в экстрамикросомальной фракции почечной ткани крыс [23];

– стресс, вызванный воздействием шума (90 дБ на протяжении 3 часов в течение 30 дней) – увеличение сывороточной активности ГГТ, а также АЛТ у крыс [30].

III. Вызванный действием химических факторов:

– экспериментальная интоксикация полхлорированными бифенилами (внутри-

желудочное введение раствора «Совол», включающего 26% тетра-, 64,6% пента-, 9% гексахлорбифенилов и следовые количества гептахлорбифенилов, в дозе 10,7 мг/кг и 21,4 мг/кг массы тела в течение 14 дней) – возрастание активности ГГТ в гомогенате эпидимидиса крыс на 50,6% и 131,2% [31];

– воздействие этиленгликоля (1% раствор в виде питья на протяжении 3 недель) – резкое повышение экскреции ГГТ с мочой у крыс, свидетельствующее о нарушении функции почек [32];

– воздействие нитрата метилртути (внутрижелудочное введение) – незначительный рост активности ГГТ в крови на 5 сутки после затравки в группе крыс, получивших субклиническую дозу, и более существенное – в группе животных, получивших более высокую дозу вещества [33];

– введение алкоголя (внутрибрюшинно 20% раствор этанола в дозе 2 г/кг, т.е. около 1/4 DL50) на фоне сахарного диабета (интраперитонеальное введение 160 мг/кг аллоксана тетрагидрата) – увеличение активности ГГТ с третьих суток, которое с высокой силой отрицательно коррелировало с концентрацией восстановленного глутатиона. Однако при изолированной алкоголизации в этот же срок между активностью ГГТ и уровнем восстановленного глутатиона связь была положительной. Следовательно, на фоне сахарного диабета активация ГГТ играет катаболическую роль в его отношении [34];

– введение алкоголя (per os 20% раствор этанола в дозе 5 г/кг массы тела на протяжении 4 недель) – возрастание активности ГГТ в сыворотке крови крыс (на 82%), тогда как в печени – уменьшение (на 59%) [35].

Следовательно, воздействие стрессоров вызывает изменение активности АЛТ, АСТ и ГГТ в крови, что указывает на неспецифический характер этой реакции. Стресс разного происхождения оказывает различное влияние на активность указанных ферментов, зависящее от природы стрессора, силы и продолжительности его воздействия.

На активность данных ферментов влияет и изменение тиреоидного статуса организма.

Было показано увеличение активности аминотрансфераз при экспериментальном гипотиреозе, вызванном:

– внутрижелудочным введением крысам мерказолила в дозе 20 мг/100 г массы тела) [36];

– введением кроликам сока капусты, содержащего зобогенные вещества [37].

У пациентов с гипотиреозом (возраст от 15 до 55 лет) была отмечена прямая корреляционная связь между уровнями АСТ и АЛТ и концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и обратная связь между содержанием тироксина (Т4) и уровнем вышеуказанных ферментов [38].

При гипертиреозе также изменялась активность АСТ и АЛТ. Это было отмечено при различных моделях:

– при экспериментальном гипертиреозе у кроликов, вызванном введением Т4 [37];

– при гипертиреозе у кур (прием препарата Euthyrox с питьевой водой в дозах 250 и 500 мг/кг массы тела в течение 25 дней) [39].

Сывороточная концентрация АСТ и АЛТ повышалась и у гипертиреоидных пациентов – у 27 и 37% соответственно [40].

Изменение уровня ТТГ в крови влияло и на активность ГГТ:

– у пациентов с первичным идиопатическим гипотиреозом активность ГГТ была ниже, чем у здоровых людей. При этом была обнаружена значительная корреляция между концентрацией ГГТ и трийодтиронином (Т3) ($r=0,766$) (но не между содержанием ГГТ и Т4 ($r=0,476$)). Уровень ТТГ в крови не коррелировал с активностью ГГТ ($r=-0,454$). Не было обнаружено достоверной корреляции и между активностью этого фермента и полом и возрастом у пациентов с первичным гипотиреозом и в контрольной группе [41];

– у пациентов с гипотиреозом – сывороточный уровень ГГТ уменьшался, что коррелировало с содержанием ТТГ в крови. Заместительная терапия Т4 вызывала повышение содержания ГГТ в крови [42];

– у пациентов с гипотиреозом сывороточный уровень ГГТ был значительно снижен и коррелировал с содержанием Т4 ($r=0,48$) и Т3 ($r=0,39$) [43];

– у пациентов с гипертиреозом уровень ГГТ, напротив, был значительно увеличен и существенно уменьшался после лечения. При этом содержание ГГТ также коррелировало с уровнем Т4 ($r=0,44$) и Т3 ($r=0,47$) в крови. Существование выраженной корреляции между активностью фермента и уровнем ТТГ в крови свидетельствует о том, что изменение активности ГГТ в условиях гипо- и гипертиреоза

может быть связано с изменением сывороточной концентрации ЙТГ [43];

– у 10 из 16 гипертиреоидных пациентов было обнаружено повышение активности ГГТ. Не выявлено достоверных различий между индексами свободного Т3 и свободного Т4 между группами с высоким и нормальным уровнем ГГТ. Спустя 6 месяцев после лечения радиоактивным йодом сывороточный уровень ГГТ уменьшался [42].

Следовательно, у пациентов с гипотиреозом активность ГГТ в крови, как правило, понижена, тогда как у пациентов с гипертиреозом – повышена.

Экспериментально вызванная тиреоидная дисфункция также изменяла активность ГГТ. Это было показано:

– в печени гипотиреоидных крыс – увеличение как активности ГГТ, так и уровня ее м-РНК. Результаты, полученные при культивировании гепатоцитов взрослых крыс в бесывороточной среде демонстрируют, что повышение уровня м-РНК ГГТ, стимулируемое дексаметазоном, коррелировало со стимуляцией активности ГГТ. Было отмечено прямое негативное влияние Т3 на активность ГГТ в культивируемых гепатоцитах, которое отражает специфическое подавление им экспрессии гена ГГТ [44];

– в печени потомства животных, которым во время беременности вводили тиреостатик, активность ГГТ была низкой, как и у контрольных животных. Однако с возрастом она значительно увеличивалась и была выше после 2-х месяцев на 260% по сравнению с контролем. Заместительная терапия Т3 нормализовала активность ГГТ до уровня контрольных животных. Влияние ЙТГ на активность фермента связано с их модулирующим влиянием на экспрессию гена ГГТ, что доказывается тесной корреляцией уровня м-РНК ГГТ при различном тиреоидном статусе с изменениями активности фермента [45];

– гипотиреоз у самок уменьшал специфическую активность ГГТ в головном мозге их потомства на 1 – 20 день после рождения. Это было связано с оксидативным стрессом, одним из первых проявлений которого является снижения уровня восстановленного глутатиона в развивающемся головном мозге крыс. Максимальное ингибирование (на 42%) наблюдалось на 10 день. Интраперитонеальное введение

ЙТГ 15-ти дневным крысятам увеличивало активность ГГТ на 20 – 30% через 4 – 6 часов. Добавление в первичную культуру астроцитов ЙТГ также повышало специфическую активность ГГТ на 30 – 40% через 4 – 6 часов. Индукция активности фермента блокировалась актиномицином Д или циклогексимидином, что указывает на ее опосредованность через синтез ГГТ *de novo* [46];

– экспериментальный гипертиреоз (солевой раствор 0,0012% L-Т4 в течение 5 недель в питьевой воде) увеличивал активность ГГТ в сыворотке крови крыс [47].

Следовательно, как экспериментальный гипотиреоз, так и экспериментальный гипертиреоз изменяют активность ГГТ, как это было отмечено и в отношении аминотрансфераз.

В наших опытах также было установлено, что введение мерказолила само по себе приводило к возрастанию сывороточной активности всех изученных ферментов: АСТ – на 76% ($p < 0,01$), АЛТ – на 32% ($p < 0,001$), ГГТ – на 58% ($p < 0,05$).

После холодового и химического стресса у гипотиреоидных животных, как и у эутиреоидных, активность АЛТ в крови повышалась (по отношению к группе «Мерказолил»), однако более существенно: на 29% ($p < 0,001$) и на 67% ($p < 0,01$), активность АСТ, в отличие от них, возрастала – на 69% ($p < 0,001$) и 45% ($p < 0,001$). Активность ГГТ после холодовой экспозиции, как и при этом воздействии у животных, не получавших мерказолил, не изменялась ($p > 0,05$), а после введения алкоголя – также, как и в указанной группе крыс, повышалась, однако в существенно большей степени – на 381% ($p < 0,01$). Также, как при стрессе у эутиреоидных крыс, у гипотиреоидных после СПК увеличивалась сывороточная активность обеих аминотрансфераз: АСТ – на 126% ($p < 0,001$), АЛТ в значительно большей степени – на 93% ($p < 0,001$) (на 49% больше), как и ГГТ – на 232% ($p < 0,01$) (на 34% больше).

В результате по отношению к контролю активность аминотрансфераз в крови была выше после всех примененных воздействий ($p < 0,001$): после холодового, химического и эмоционального стресса активность АСТ – на 145%, 121% и 202%; активность АЛТ – на 61%, 99% и 125%; активность ГГТ – на 99% ($p < 0,01$), 439% ($p < 0,01$) и 290% ($p < 0,001$).

По сравнению со стрессом у эутиреоидных животных сывороточная активность изученных ферментов также была большей: после холодового воздействия активность АСТ – на 140% ($p < 0,001$), АЛТ – на 50% ($p < 0,001$), ГГТ – на 58% ($p < 0,05$); после химического воздействия активность АСТ – на 85% ($p < 0,001$), АЛТ – на 71% ($p < 0,05$), ГГТ – на 263% ($p < 0,05$); после эмоционального воздействия активность АСТ – на 74% ($p < 0,001$), АЛТ – на 81% ($p < 0,001$), ГГТ – на 192 ($p < 0,01$).

Следовательно, введение мерказолила, само по себе вызывающее повышение активности изученных ферментов в крови, способствует ее большему возрастанию при воздействии всех примененных стрессоров.

Введение L-тироксина в малых дозах не изменяло сывороточную активность АСТ, АЛТ и ГГТ ($p > 0,05$).

Холодовое воздействие у животных, получавших L-тироксин, как и у эутиреоидных животных, не сопровождалось увеличением активности АСТ и ГГТ в крови (по отношению к группе «Тироксин», $p > 0,05$), и, в отличие от них, не вызывало возрастания активности АЛТ ($p > 0,05$). После введения алкоголя повышалась сывороточная активность только АЛТ и ГГТ, как это имело место и у стрессированных животных, не получавших препарат, однако в меньшей степени – на 15% ($p < 0,001$) (на 13% меньше) и на 38% ($p < 0,05$) (на 138% меньше). После СПК возрастала активность только АСТ и АЛТ в крови, причем также менее значительно, чем при таком же воздействии без L-тироксина, – на 31% ($p < 0,001$) (на 97% меньше) и 13% ($p < 0,001$) (на 31% меньше). Активность ГГТ по отношению к группе «Тироксин» не изменялась ($p > 0,05$).

По сравнению с контролем после холодового воздействия сывороточная активность всех ферментов была такой же ($p > 0,05$) как и активность АСТ и АЛТ после химического ($p > 0,05$), в условиях которого активность ГГТ была выше, однако значительно в меньшей степени – на 72% ($p < 0,05$). После эмоционального стресса активность аминотрансфераз по отношению к контролю также была незначительно больше: АСТ – на 36% ($p < 0,05$), АЛТ – на 10% ($p < 0,05$), а активность ГГТ – такой же ($p > 0,05$).

Поэтому по отношению к холодовому стрессу у крыс, не получавших L-тироксин, активность АЛТ и ГГТ в крови была такой

же ($p > 0,05$), а активность АСТ ниже – на 10% ($p < 0,001$). После химического была меньшей активность АЛТ – на 16% ($p < 0,05$) и ГГТ – на 104% ($p < 0,05$). После эмоционального – активность и АСТ, и АЛТ, и ГГТ: на 92% ($p < 0,01$), 34% ($p < 0,05$) и 49% ($p < 0,05$).

Следовательно, введение L-тироксина *per se* не влияет на активность исследованных ферментов. В условиях воздействия физического и химического факторов оно устраняет повышение активности АЛТ, как и активности ГГТ при физическом и эмоциональном стрессе. В условиях последнего воздействия малые дозы L-тироксина значительно лимитируют возрастание активности АСТ и АЛТ, как и увеличение активности ГГТ при химическом стрессе.

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что холодовой стрессор вызывает повышение сывороточной активности только АЛТ. Это может свидетельствовать о преимущественном повреждении мембран клеток печени в этих условиях. Химическое воздействие приводит к увеличению активности и АЛТ и, особенно, ГГТ. Значительное возрастание активности последнего фермента может являться следствием:

- высвобождения его (как и аминотрансфераз) из клеток при их повреждении, в том числе свободными радикалами и самим этанолом;

- усиления синтеза ГГТ в результате активации этанолом ферментов, участвующих в этом процессе [26];

- освобождения ГГТ из клеточных мембран в результате детергентного действия поверхностно активных веществ, составляющего одно из звеньев «липидной триады» [48]. Ее реализация лежит в основе повреждения клеточных мембран, в том числе, саркоплазматического ретикулума, что приводит к накоплению Ca^{2+} в саркоплазме. Этот катион, в свою очередь, активирует совокупность процессов, составляющих «липидную триаду», и, таким образом, «порочный круг» замыкается.

Заключение

В нашей работе обнаружено, что эмоциональный стресс сопровождается возрастанием

ем активности как АЛТ и ГГТ, так и АСТ, что может отражать возрастание проницаемости мембран не только клеток печени, но и сердечной мышцы.

Введение мерказолила *per se* вызывает увеличение активности исследованных ферментов в крови, что указывает на развитие цитолитического синдрома у таких животных. Экспериментальный гипотиреоз определяет наиболее значительное повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ и ГГТ при физическом, химическом и эмоциональном стрессе, т.е. усугубляет повреждение клеточных мембран в этих условиях.

Введение L-тироксина в малых дозах само по себе не влияет на активность всех изученных ферментов в крови. Вместе с тем, оно предупреждает возрастание активности АЛТ при холодовом и химическом стрессе и активности ГГТ при эмоциональном, в условиях которого L-тироксин существенно органичивает увеличение активности аминотрансфераз, как и активности ГГТ при химическом воздействии. Минимизация повышения активности аминотрансфераз при стрессе под влиянием L-тироксина однозначно может быть расценена как позитивный его эффект. Для того, чтобы понять значение ограничения стрессиндуцированного возрастания активности ГГТ, которая, участвуя в метаболизме восстановленного глутатиона, может увеличивать устойчивость организма к стрессу [26], необходимо учесть, что чрезмерное повышение активности ГГТ, зарегистрированное в наших опытах, вызывает негативные последствия, поскольку одним из продуктов ее деятельности являются супероксидный радикал и пероксид водорода [49]. Это способствует прогрессированию свободнорадикальных нарушений и через модификацию сульфгидрильных групп белков-посредников влияет на передачу информации во внутриклеточных сигнальных путях [34].

В целом, полученные результаты указывают на стабилизацию клеточных мембран и, таким образом, укрепление «структурного» антиоксиданта и на нормализацию активности ключевого фермента катаболизма восстановленного глутатиона – ГГТ и, таким образом, стимуляцию неферментативного компонента антиоксидантной системы организма под влиянием L-тироксина в условиях стресса различ-

ного происхождения, что устанавливает новый аспект антистрессорного действия ЙТГ.

Литература

1. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И.В. Городецкая [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
2. Городецкая, И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах / И.В. Городецкая // Здоровоохранение. – 2000. – № 7. – С. 25–28.
3. Божко, А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов / А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1990. – Т. 109, № 6. – С. 539–541.
4. Барабой, В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. – М.: Наука, 1984. – 160 с.
5. Demonstration of gamma-glutamyltranspeptidase activity in human jejunal mucosa / E. Greenberg [et al.] // Clin Chim Acta. – 1967. – Vol. 16, № 1. – P. 79–83.
6. Горленко, В.А. Гамма-глутамилтрансфераза, свойства и роль в обмене веществ / В.А. Горленко, Ю.В. Филиппович // Успехи соврем. биол. – 1979. – Т. 88, №6. – С. 367–386.
7. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells / A. Paolicchi [et al.] // Free Rad Biol Med. – 1997. – № 22. – P. 853–860.
8. Рачев, Р.Р. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры / Р.Р. Рачев, Н.Д. Ещенко. – М.: Медицина, 1975. – 296 с.
9. Пурсанов, К.А. Модификация гепарином активности аминотрансфераз при действии пчелиного яда и этанола / К.А. Пурсанов, З.В. Перепелюк // Заоч. науч.-пркт. конф. [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: <http://sibac.info/index.php>. – Дата доступа: 12.01.2012.
10. Манухина, Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / Е.Б. Манухина, Н.А. Бондаренко, О.Н. Бондаренко // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1999. – Т. 129, № 8. – С. 157–160.
11. Nagaraja, H.S Stress responses in albino rats / H.S. Nagaraja, B.K. Anupama, P.S. Jeganathan // Thai J of physiol sciences. – 2006. – Vol. 19, №

2. – P. 8–15.
12. Effect of peppermint oil on serum lipid peroxidation and hepatic enzymes after immobility stress in mice / A. Marjani [et al.] / *The Open Bioch. J.* – 2012. – № 6. – P. 51–55.
13. Co-administration of Vitamins E and C protects against stress-induced hepatorenal oxidative damage and effectively improves lipid profile at both low and high altitude / F. H. AL-Hashem [et al.] // *African J of Biotechn.* – 2012. – Vol. 11, № 45. – P. 10416–423.
14. Композиция для коррекции патологических нарушений углеводного, липидного обмена и антиоксидантного статуса организма : пат. 2360683 Рос. Федерация, МПК А61К 31/722, А61Р3/00 / А.А. Артюков [и др.] ; заявитель и патентообладатель Тихоокеан. ин-т биоорг. химии ДВО РАН. – № 2008114994 ; заявл. 16.04.2008; опубли. 10.07.09 // *Бюл.* – 2009. – № 19. – С. 13.
15. Effects of induced heat stress on some biochemical values in broiler chicks / W.A. Khan [et al.] / *Int. J. Agri. Biol.* – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 74–75.
16. Сапожникова, О.Г. Влияние стрессовых ситуаций на организм спортивных лошадей и разработка методов их коррекции : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 06.02.01 / О.Г. Сапожникова; Севастоп. гос. аграр. ун-т. – М., 2010. – 26 с.
17. Бурсуков, А.В. Действие препарата лития цитрата на метаболизм у цыплят при стрессе / А.В. Бурсуков // *Успехи соврем. естествознания.* – 2004. – № 7 – С. 85–86.
18. Артюшкевич, С.А. Роль купферовских клеток и тиреоидного статуса организма в развитии оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации / С.А. Артюшкевич // *Мед. журн.* – 2007. – № 4. – С.25 – 27.
19. Highman, B. Serum enzyme and histopathologic changes in rats after cold exposure / B. Highman, P.D. Altland // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 1962, № 109. – P. 523–526.
20. Stress increases plasma enzyme activity in rats: differential effects of adrenergic and cholinergic blockades / H. Arakawa [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1997. – Vol. 280, № 3. – P. 296–303.
21. Development of oxidative stress and cell damage in the liver of rats with water-immersion restraint stress / Y. Ohta [et al.] // *Redox Rep.* – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 139–147.
22. Meltzer, H.Y. Plasma creatine phosphokinase activity, hypothermia, and stress / H.Y. Meltzer // *Am J Physiol.* – 1971. – Vol. 221, № 3. – P. 896–901.
23. Koner, B.C. Effects of stress on gamma glutamyltranspeptidase (GGT) activity in lymphoid system of rats: modulation by drugs / B.C. Koner, B.D. Banerjee, A. Ray // *Indian J Exp Biol.* – 1997. – Vol. 35, № 3. – P. 222–224.
24. Effects of exercise, cold, and immobilization stresses on gamma-glutamyltransferase activity in rat kidney / H. Ohno [et al.] // *Jpn J Physiol.* – 1989. – Vol. 39, № 6. – P. 949–955.
25. Effect of peppermint oil on serum lipid peroxidation and hepatic enzymes after immobility stress in mice / A. Marjani [et al.] // *Open Biochem J.* – 2012. – № 6. – P. 51–55.
26. The effect of emotional-painful stress, hypoxia, and adaptation to it on the activity of enzymes for metabolizing glutathione and concentration of glutathione in rat organs / L.S. Kolesnichenko [et al.] // *Vopr Med Khim.* – 1994. – Vol. 40, № 5. – P. 10–12.
27. Effect of emotional stress on the activity of enzymes of glutathione metabolism / L.S. Kolesnichenko [et al.] // *Vopr Med Khim.* – 1987. – Vol. 33, № 3. – P. 85–88.
28. Иванов, Д.Е. Физиологическая оценка метаболического ответа организма и функциональных изменений системной гемодинамики при черепно-мозговой травме различной степени тяжести : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13 / Д.Е. Иванов ; Саратов. гос. аграр. ун-т. – Астрахань, 2002. – 23 с.
29. Effects of exercise stress and cold stress on glutathione and gamma-glutamyltransferase in rat liver / H. Ohno [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 1990. – Vol. 1033, № 1. – P. 19–22.
30. Helal, G.E. Effect of noise stress and/or sulphuride treatment on some physiological and histological parameters in female albino rats / G.E. Helal, F. Eid, M.T. Neama // *The Egypt J of hospital med.* – 2011. – Vol. 44. – P. 295–310.
31. Аглетдинов, Э.Ф. Состояние антиоксидантной системы придатка яичка при экспериментальной интоксикации бифенилами / Э.Ф. Аглетдинов // *Фундам. исслед.* – 2010. – № 1. – С. 7–12.
32. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / В.М. Брюханов [и др.] // *Нефрология.* – 2008. – Т. 12, №1. – С. 69–74.
33. Изменение активности фермента гамма-глутамилтрансферазы в крови лабораторных животных под влиянием органических соединений ртути / М.Е. Кубракова [и др.] // *Фундам. иссл.* – 2006. – № 5. – С. 65–66.
34. Жукова, О.Ю. Патогенетическая значимость активации свободнорадикальных процессов в печени при алкоголизации на фоне сахарного диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16; 03.00.04 / О.Ю. Жукова ; Омская гос. мед. акад. – Омск, 2008. – 16 с.
35. Ighodaro, O.M. Ethanol-induced hepatotoxicity

- in male wistar rats: effects of aqueous leaf extract of *Otimumgratissimum* / O.M. Ighodaro, J.O. Omole // *J of medc and medical sci.* – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 499–505.
36. Магадеев, К.Р. Коррекция необработанным янтарем морфофизиологических показателей при экспериментальном гипотиреозе крыс : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / К.Р. Магадеев. – М., 2009. – 164 л.
 37. Mutu, A. Some particularities concerning the effects of experimental hypo- and hyperthyroidism on hematological homeostasy in domestic rabbit / A. Mutu, N. Dojana, V. Serban // *J Veter Med.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 130–135.
 38. Biochemical markers of liver and kidney function are influenced by thyroid function- a case-controlled follow up study in indian hypothyroid subjects / S. Arora [et al.] // *Indian J of Clin Biochem.* – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 370–374.
 39. Ladan, E. Histopathological evaluation of liver following experimental hyperthyroidism in chicks / E. Ladan, K. Reza, A. Narjes // *Online J of Vet Res [Electronic resource]*. – 2012. – Mode of access : <http://users.comcen.com.au>. – Date of access : 04.12.2012.
 40. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis / P. J. Thompson [et al.] // *Mil Med.* – 1978. – Vol. 143, № 8. – P. 548–551.
 41. Studies on serum γ -glutamyl transpeptidase in priy idiopathic hypothyroidism patients / K. Rambabu [et al.] // *Biochem Med and Metab Biol.* – 1991. – Vol. 46, № 2. – P. 140–144.
 42. Azizi, F. Gamma-glutamyl transpeptidase levels in thyroid disease / F. Azizi // *Arch Intern Med.* – 1982. – Vol. 142, № 1. – P. 79–81.
 43. Evolution of serum gammaglutamyl transpeptidase activity in treated hyperthyroid and hypothyroid patients / P. Couzigou [et al.] // *Gastroent Clin Biol.* – 1984. – Vol. 8, № 5. – P. 458–463.
 44. Demori, I. Triiodothyronine decreases gamma-glutamyltranspeptidase expression in cultured rat hepatocytes // I. Demori, C. Bottazzi, E. Fugassa // *Horm Metab Res.* – 1995. – Vol. 27, № 5. – P. 221–225.
 45. Thyroid hormone modulates the expression of rat liver gamma-glutamyltranspeptidase activity / A. Voci [et al.] // *Horm Metab Res.* – 1994. – Vol. 26, № 3. – P. 133–136.
 46. Dasgupta, A. Thyroid hormone stimulates γ -glutamyl transpeptidase in the developing rat cerebra and in astroglial cultures / A. Dasgupta, S.Das, P. K. Sarkar // *J of neurosci res.* – 2005. – Vol. 82, № 6. – P. 851–857.
 47. Messaraha, M. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats / M. Messaraha // *Experim and toxicol pathol.* – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 301–310.
 48. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М. : Наука, 1981. – 278 с.
 49. Hydrogen peroxide produced during gamma-glutamyl activity is involved in prevention of apoptosis and maintenance of cell proliferation in U937 cells / D. Bello [et al.] // *Faseb J.* – 1999. – № 13. – P. 69–79.

Поступила 25.02.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Евдокимова О.В. – аспирант кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ»;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел.раб.: 8 (0212) 37-07-54–
Городецкая Ирина Владимировна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

РОЛЬ ИНДУЦИРОВАННОЙ NO-СИНТАЗЫ В ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ АДАПТАЦИИ КОРОТКИМИ СТРЕССОРНЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ

ЛАЗУКО С.С.*, СОЛОДКОВ А.П.**¹, ШИЛИН К.А.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

Резюме.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы оценить вклад монооксида азота, образуемого индуцированной NO-синтазой, в изменение эндотелий-зависимой вазодилатации и α_1 -адренореактивности изолированного кольца аорты крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями.

Опыты были проведены на препаратах изолированного кольца аорты крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями. Повторяющиеся короткие стрессорные воздействия приводили к развитию окислительного стресса и увеличивали образование монооксида азота, синтезируемого индуцированной NO-синтазой, в клетках аорты. Активация индуцированной NO-синтазы в результате адаптации к стрессу играет важную роль в сохранении количества биодоступного NO, способного обеспечить эндотелий-зависимые механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов.

Ключевые слова: индуцированная NO-синтаза, вазодилатация, тонус сосудов, адаптация.

Abstract.

The purpose of the given research was to estimate the contribution of nitrogen monoxide formed by the induced NO-synthase (iNOS) to the modification of endothelium-dependent vasodilatation and α_1 -adrenoreactivity of isolated aortic rings of rats adapted by short stress stimulation.

Experiments were carried out on the preparations of isolated aortic rings of rats adapted by short stress stimulation. Repeated short stress stimulation resulted in the development of oxidative stress and the increase in the formation of nitrogen monoxide, synthesized by the iNOS in the aortic cells. The induced NO-synthase activation as a result of adaptation to stress plays an important role in the maintenance of the amount of bioavailable NO, capable of providing endothelium-dependent mechanisms of arterial vascular tone regulation.

Key words: induced NO-synthase, vasodilatation, vascular tone, adaptation.

При инфаркте миокарда, гипертензии, стенокардии, кардиомиопатиях, сердечной недостаточности и других заболеваниях обнаруживается высокая активность и экспрессия индуцированной NO-синтазы (iNOS), которая сопровождается выраженным ростом уровня оксида азота в миокарде и развитием нарушения функции сердечно-сосудистой системы [1]. Адаптация сердца короткими интервалами ишемии, так же, как и короткими стрессорными воздействиями, проявляется уменьшением размера зоны инфаркта, улучшением сократительной функции снижением появления аритмий во время реперфузии, а также улучшением

функции эндотелия [2]. При этих состояниях увеличивается образование монооксида азота (NO), к адаптогенным эффектам которого можно отнести его способность стимулировать образование белков теплового шока (HSP-70), которые защищают клетку от ишемии, уменьшают активность апоптоза, выраженность некроза, и снижают выраженность воспаления [3]. Кроме того, благодаря активации циклооксигеназы и супероксиддисмутазы монооксид азота способен увеличивать синтез цитопротективных простагландинов E2 и I2 и мощность антиоксидантных систем [4]. Также был установлен факт участия монооксида

азота в адаптации организма к физическим нагрузкам. Остается неясным вопрос, образуется ли iNOS в стенке сосудов при адаптации короткими стрессорными воздействиями и каков вклад образуемого ею NO в эндотелий-зависимую дилатацию и α_1 -адренореактивность артериальных сосудов.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы оценить вклад монооксида азота, образуемого индуцированной NO-синтазой, в изменение эндотелий-зависимой вазодилатации и α_1 -адренореактивности изолированного кольца аорты крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями.

Методы

Исследование проводилось на 28 белых нелинейных крысах-самках массой 180-220 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на исследуемые показатели эксперименты проводились в весенне-летний период в первой половине дня. Все животные находились в одинаковых условиях. Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990).

Животные были подразделены на группы: 1-ая - контрольная (n=7); 2-ая - группа животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями (n=7).

Кольца аорты шириной по 3 мм иссекали из средней трети грудной аорты и помещали в термостатируемые ванночки, наполненные раствором Кребса-Хензелята следующего состава (мМ/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; $MgSO_4$ – 1,18; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; $NaHCO_3$ – 25,0; глюкоза – 11; pH – 7,4; насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) при температуре 37°C. В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли, омывающий препарат аорты, раствор Кребса-Хензелята. Эксперимент проводили на приборе Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Кольцо аорты сокращалось в изометрическом режиме (датчик силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Вазо-

констрикцию изучали путем введения в перфузионный раствор возрастающих концентраций α_1 -адреностимулятора фенилэфрина (от 10^{-15} до 10^{-6} М). На высоте предсокращения препарата и после его стабилизации в ванночку добавляли ацетилхолин в дозозависимой манере от 1×10^{-10} до 3×10^{-5} М. Таким образом, вазоконстрикцию и вазодилатацию изучали на одном и том же сегменте аорты. Для выяснения роли iNOS использовали ее высокоселективный блокатор S-метилизотиомочевину (S-MT) (10 мкМ, Sigma, США). О чувствительности сосудов сердца судили по величине EC_{50} , представляющей собой концентрацию исследуемого вещества, вызывающую 50% ответную реакцию аортальных колец.

Адаптацию короткими стрессорными воздействиями проводили по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и опускали вертикально в воду ($t=22-23^\circ C$) до уровня шеи в первый день на 5 минут, второй день на 10, в третий день на 15 минут. После двухдневного перерыва процедуру повторяли по той же схеме. Через сутки животных брали в эксперимент [5].

Оценку активности процесса перекисного окисления липидов и общую антиоксидантную активность в плазме крови производили на биохимилуминометре БХЛ-06 (Россия). Для оценки активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы регистрировали максимальную интенсивность свечения (I_{max} , мВ), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов, светосумму (S , мВ×сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности.

Определение стабильных продуктов деградации монооксида азота проводилось в плазме крови крыс. Метод основан на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим определением нитрит ионов с помощью реакции Грисса [6].

Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0, а также программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA).

Результаты

Эндотелийзависимая дилатация изолированного кольца аорты. В контрольной группе животных после добавления ацетилхолина дилатация кольца аорты начиналась при концентрации 3×10^{-8} М и составляла 12%. Максимальная дилатация развивалась при концентрации ацетилхолина в перфузионном растворе 3×10^{-5} М и достигала 60% (рис. 1). Величина EC_{50} равнялась $1,66 \times 10^{-7}$ М. Добавление в перфузионный раствор высокоселективного блокатора iNOS S-MT в контрольной группе животных не оказало влияние на выраженность эндотелийзависимой дилатации и величину EC_{50} .

После адаптации животных короткими стрессорными воздействиями, дилатация изолированного кольца аорты, так же, как и в контроле, начиналась при концентрации ацетилхолина в ванночке 3×10^{-8} М (составляла 11%), а максимальная ее величина достигала 70% при концентрации ацетилхолина 3×10^{-5} М ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, рис. 1). Однако чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов к ацетилхолину между группами не различалась (EC_{50} составила при «адаптации» – $1,84 \times 10^{-7}$ М, в контроле – $1,66 \times 10^{-7}$ М. Инкубирование сегмента аорты с

S-MT уменьшало эндотелийзависимую вазодилатацию. Дилатация изолированного кольца аорты начиналась при концентрации ацетилхолина 3×10^{-8} М и была выражена в 2 раза меньше по сравнению с контролем, а ее максимум достигался при концентрации ацетилхолина 3×10^{-5} М и составлял всего лишь 43% (в контроле – 60%, $p < 0,05$). Чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов уменьшилась и составила $8,84 \times 10^{-7}$ М ($p < 0,05$, по сравнению с контролем).

Адренергическая констрикция кольца аорты. Дозозависимое (от 10^{-15} до 10^{-6} М) введение α_1 -адреностимулятора фенилэфрина приводило к увеличению сократительной активности изолированного кольца аорты крысы. В контрольной группе животных прирост напряжения изолированного кольца начинался при концентрации фенилэфрина 10^{-13} М (прирост 15% от исходного напряжения), а при концентрации 10^{-6} М ответная реакция достигала максимального значения 94%. Добавление в перфузионный раствор высокоселективного блокатора iNOS S-MT в контрольной группе животных не оказало влияние на выраженность адренергической констрикции кольца аорты (рис. 2).

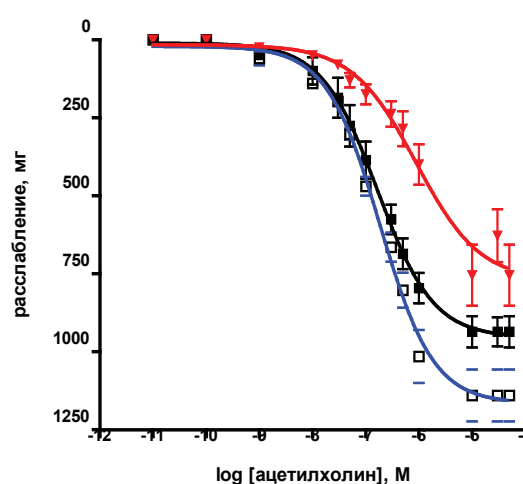
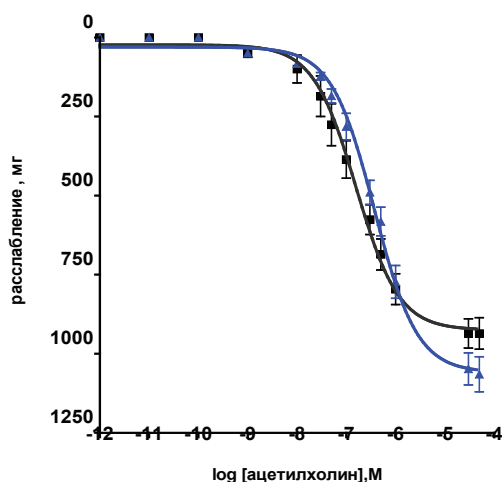


Рисунок 1 – Влияние возрастающих концентраций ацетилхолина на величину дилататорного ответа изолированного кольца аорты адаптированных животных на фоне введения S-метилизотиомочевина.

Примечание: по оси абсцисс – log концентрации ацетилхолина (М); по оси ординат – процент расслабления, развившегося в ответ на введение в перфузионный раствор ацетилхолина,

* - $p < 0,05$, по сравнению с контролем. ■ – контроль, ▲ – контроль + S-метилизотиомочевина, □ – адаптация, ▼ – адаптация+S-метилизотиомочевина.

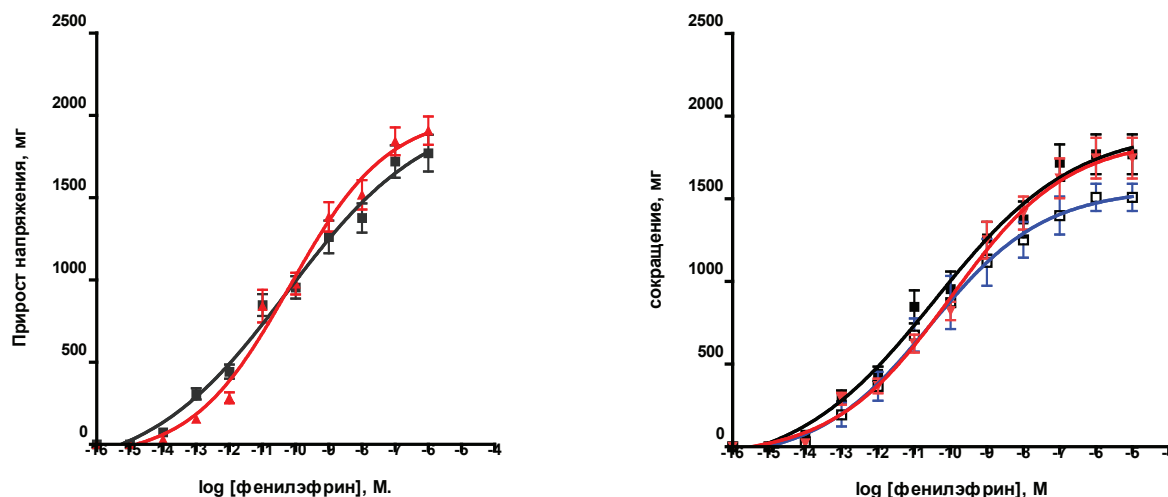


Рисунок 2 – Влияние возрастающих концентраций фенилэфрина на величину сократительного ответа изолированного кольца аорты адаптированных животных на фоне введения S-метилизотиомочевина.

Примечание: по оси абсцисс – log концентрации фенилэфрина (М); по оси ординат – процент сокращения, в ответ на введение в перфузионный раствор фенилэфрина,

* - $p < 0,05$, по сравнению с контролем. ■ – группа «контроль», ▲ – «контроль + S-метилизотиомочевина», □ – «адаптация», ▼ – «адаптация + S-метилизотиомочевина».

В группе животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями, сокращение кольца аорты начиналось при концентрации фенилэфрина 10^{-13} М (прирост 11% от исходного напряжения), достигая максимума при 10^{-6} М (прирост 85% от исходного напряжения) (рис. 2). Следовательно, в группе адаптированных животных при реакции на фенилэфрин наблюдалось незначительное снижение сократительного ответа гладкомышечных клеток артериальных сосудов. После адаптации короткими стрессорными воздействиями чувствительность аортальных сосудов к фенилэфрину не отличалась от контроля (в группе «адаптация» $EC_{50} = 2,73 \times 10^{-11}$ М, против контроля $EC_{50} = 3,65 \times 10^{-11}$ М).

После добавления в перфузионный раствор ингибитора iNOSS-MT в группе животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями, сокращение кольца аорты начиналось при концентрации фенилэфрина 10^{-13} М (прирост 16% от исходного напряжения), достигая максимума при 10^{-6} М (прирост 99% от исходного напряжения). Таким образом, инкубация сегмента аорты с S-MT возвращала сократительную реакцию глад-

кихмиоцитов, вызываемую фенилэфрином к контрольным показателям, чувствительность кольца аорты к фенилэфрину при этом не изменялась по сравнению с контрольными показателями, EC_{50} составляла $9,92 \times 10^{-11}$ М.

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям не оказала влияния на интенсивность перекисного окисления липидов (Imax) и антиоксидантную активность (S, обратно пропорциональна суммарной хемилюминесценции) по сравнению с контрольными животными (табл. 1). Содержание NO_2/NO_3 в плазме крови контрольных крыс составило $29,2 \pm 1,45$ мкМ/л, а в группе адаптированных животных наблюдалось достоверное увеличение данных показателей (табл. 1).

Обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлено, что высокое содержание в плазме крови продуктов деградации монооксида азота закономерно приводило к усилению эндотелий-зависимой вазодилатации изолированного кольца аорты адаптированных крыс, в ответ на введение в перфузион-

Таблица 1 – Изменение интенсивности перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности, а также концентрации нитратов/нитритов у адаптированных короткими стрессорными воздействиями животных

Группы	I max, Мв	S, мв×сек	NO ₂ /NO ₃ мкМ/л
Контроль (n=7)	1,137±0,042	10,4±0,3	29,2±1,45
Адаптация (n=7)	1,163±0,042	11,0±0,2	34,2±2,7*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

ный раствор ацетилхолина. Добавление в органный ванночку селективного ингибитора индуцируемой NO-синтазы S-MT, в группе адаптированных животных, ухудшало эндотелий-зависимую вазодилатацию, указывая на чрезвычайно важную роль iNOS для сохранения нормальных взаимоотношений в регуляторных механизмах тонуса артериальных сосудов при адаптации, особенно в регуляции эндотелий-зависимой дилатации.

Этот факт указывает на то, что при адаптации короткими стрессорными воздействиями возрастает роль монооксида азота, синтезируемого индуцируемой NO-синтазой. Вышеприведенные рассуждения наводят на мысль о том, что при адаптации некоторая часть NO, продуцируемого как эндотелиальной (eNOS), так и индуцируемой NO-синтазами, по-видимому, связывается с супероксид-радикалом, тем самым исключаясь из процесса вазодилатации, но при этом, не позволяя увеличиться активности свободно-радикального окисления. Подобное явление получило название «уменьшение биодоступности NO», и при адаптации короткими стрессорными воздействиями оно продемонстрировано впервые. Таким образом, образование индуцируемой NO-синтазы необходимо для того, чтобы поддержать на должном уровне продукцию вазоактивного NO, обеспечить который единственная эндотелиальная NO-синтаза в данных условиях уже не способна.

Важным является и тот факт, что влияние значительного образования NO практически бесследно проходит в отношении адренореактивности. Данный факт еще раз подтверждает наше предположение об использовании монооксида азота в клетке в качестве молекулы-ловушки супероксидрадикала. Кроме того, Ма-

нухиной Е.Б. было показано, что некоторое количество монооксида азота при адаптации переходит в депонированную форму и затем при необходимости высвобождается [7].

Наиболее вероятным стимулом, экспрессирующим гены, ответственные за синтез мРНК iNOS, является выраженный окислительный стресс, характерный для начальных стадий адаптации [8]. Вполне вероятно, что при вовлечении NFkB он способен активировать гены, ответственные за синтез индуцированной NO-синтазы, появление активности которой доказано в наших экспериментах с использованием ее селективного ингибитора S-MT.

Таким образом, при адаптации короткими стрессорными воздействиями параллельно с развитием окислительного стресса увеличивается образование монооксида азота, синтезируемого iNOS. Активация индуцированной NO-синтазы в результате адаптации к стрессу играет важную роль в сохранении количества биодоступного NO, способного обеспечить эндотелий-зависимые механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов.

Заключение

На основании представленных данных можно заключить, что при адаптации короткими стрессорными воздействиями возрастает значение NO, образуемого индуцированной NO-синтазой как в регуляции сосудистого тонуса, так и в усилении антиоксидантной защиты клетки.

Литература

1. Increased inducible nitric oxide synthase expression contributes to myocardial dysfunction

- and higher mortality after myocardial infarction in mice / Q.Feng [et al.] // Circulation. – 2001. – 104, № 6. – P. 700–704.
2. Bolli, R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research / R.Bolli // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – 33, №11. – P. 1897–18.
 3. Protection against myocardial dysfunction after a brief ischemic period in transgenic mice expressing inducible heat shock protein 70 / S.U. Trost [et al.] // J Clin Invest. – 1998. - Vol.101. – P. 855–862.
 4. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors / V. Mollace [et al.] // Pharmacol Rev. – 2005. - Vol. 57. – P. 217–252.
 5. Манухина, Е.Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16–20.
 6. Веремей, И.С. Восстановление NO₂/NO₃ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С. Веремей, А.П. Солодков // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. – С. 274–277.
 7. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина [и др.] // Известия РАН. Сер.биологическая. – 2002. – № 5. – С. 585–596.
 8. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 252 с.

Поступила 11.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ»;

Солодков А.П. – д.м.н., профессор, ректор УО «ВГУ»;

Шилин К.А. – магистрант кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. E-mail: lazuko71@mail.ru – Лазуко Светлана Степановна.

© ПОПЛАВСКАЯ Е.А., ЛИС Р.Е., 2013

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *Escherichia coli*, ВВЕДЕННОГО САМЦАМ КРЫС, НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ СПЕРМАТОЦИТОВ ПЕРВОГО ПОРЯДКА

ПОПЛАВСКАЯ Е.А., ЛИС Р.Е.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме.

В работе изложены результаты экспериментальных исследований, касающихся влияния бактериального липополисахарида *E.coli*, введенного самцам крыс, на активность Г6ФДГ, ЛДГ, НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка семенных канальцев на 10-60 сутки после введения. Показано, что введение ЛПС *E.coli* самцам белых крыс приводит к снижению уровня активности ключевых ферментов пентозофосфатного шунта, анаэробного гликолиза, а также НАДН-дегидрогеназы и НАДФН-дегидрогеназы в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка семенных канальцев в течение длительного периода после введения.

Ключевые слова: бактериальный липополисахарид, семенник, ферменты.

Abstract.

The paper deals with the results of experimental studies concerning the influence of bacterial lipopolysaccharide *E.coli*, administered to male rats, on the activity of G6PDH, LDH, NADH-dehydrogenase and NADPH-dehydrogenase in the cytoplasm of primary spermatocytes of the seminiferous tubules on the 10th-60th days after administration. The administration of LPS *E.coli* to white male rats was shown to lead to decreased level of the activity of key enzymes of the pentose phosphate shunt, anaerobic glycolysis, and NADH-dehydrogenase and NADPH-dehydrogenase in the cytoplasm of primary spermatocytes of the seminiferous tubules for a long period after administration.

Key words: bacterial lipopolysaccharide, testis, enzymes.

В настоящее время во многих странах мира наблюдается неблагоприятная демографическая ситуация. Эта проблема является актуальной и для Беларуси. Снижение прироста населения обусловлено как социальными, так и биологическими аспектами. В качестве социальных аспектов выступают: во-первых, вступление в фазу генерации поколения второй половины 80-х, первой половины 90-х годов прошлого века, когда рождаемость была снижена, во-вторых, менталитет населения в отношении численности семьи. Биологическими аспектами являются: возрастание мужского и женского бесплодия, а также возрастание числа невынашиваний беременности. Значительно повлиять на социальный аспект данной проблемы не представляется возможным,

поэтому внимание исследователей концентрируется, прежде всего, на вопросах снижения процента невынашивания беременности. По разным данным, в 20-40% случаев причина невынашиваний беременности остается до конца неясной [4, 8, 14].

Невынашивание беременности может происходить как в результате преждевременной родовой деятельности, так и в результате гибели зародыша. Среди причин гибели зародыша инфекции, возбудителями которых выступают как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, рассматриваются как ведущий фактор [3]. Кроме жизнеспособных грамотрицательных микробов, эмбриотоксическое действие оказывают и их эндотоксины, представляющие собой

липополисахариды (ЛПС). Известно, что бактериальные липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов при воздействии на организм матери во время беременности вызывают нарушения процессов антенатального развития, и, как следствие, приводят к нарушениям процессов постнатального развития потомства [1, 6]. При этом наблюдается прямой контакт эндотоксинов с организмом матери. Все вышеприведённые факты ставят во главу угла в этиологии прерывания беременности или нарушений процессов антенатального развития только взаимоотношение организма матери и зародыша [2]. Однако, согласно нашим исследованиям, бактериальные липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов, введенные самцам крыс за 45-55 суток до спаривания, приводят к резкому увеличению доимплантационной гибели их потомства [10, 11]. В данном случае прямое действие липополисахаридов на зародыш исключается, так как единственным связующим звеном между организмом самки и самца является сперматозоид. Исходя из этого, можно предположить, что одной из причин репродуктивных потерь является нарушение сперматогенеза под воздействием липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов.

Сперматогенез - сложный многостадийный процесс роста, созревания и формирования сперматозоидов из незрелых половых клеток. Нормальное протекание сперматогенеза требует скоординированного влияния многочисленных факторов - генетических, клеточных, гормональных и других. Подобная сложность делает сперматогенез «легкой мишенью» для всякого рода негативных воздействий, в том числе и воздействия липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов [12]. На наш взгляд, клетки сперматогенного эпителия наиболее подвержены воздействиям различных факторов в профазе первого мейотического деления из-за большой продолжительности фазы и уникальности процессов, происходящих при этом: конъюгации и кроссинговера гомологичных хромосом.

В связи с вышеизложенным, представляет несомненный интерес исследование влияния бактериальных ЛПС грамотрицательных микроорганизмов на сперматогенез и, в частности, на клетки сперматогенного эпителия семенных канальцев семенников. Поэтому в

нашем исследовании была поставлена цель – изучить влияние бактериального липополисахарида *Escherichia coli* (*E.coli*), введенного самцам крыс, на активность ключевых ферментов пентозофосфатного шунта, анаэробного гликолиза, а также НАДН₂-дегидрогеназы и НАДФН₂-дегидрогеназы в цитоплазме сперматозоидов 1-го порядка семенных канальцев на 10 - 60 сутки после введения.

Методы

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. В качестве агента воздействия использовали бактериальный липополисахарид *Escherichia coli* серотип 0111:B4, производство фирмы «Sigma», США.

В эксперименте было использовано 78 самцов беспородных белых крыс. Масса самцов составляла 200 - 250 грамм. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными.

Из самцов были сформированы шесть подопытных, шесть контрольных и одна интактная группы. Самцам подопытных групп вводился ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентрально, однократно. Самцам контрольных групп вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве. Самцы интактной группы не подвергались никаким воздействиям. На 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й и 60-й дни после воздействия ЛПС самцов подопытных, контрольных и интактной групп усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Сразу после взятия половину семенника замораживали в жидком азоте. Из замороженного кусочка семенника готовили криостатные срезы толщиной 10 мкм в микротоме-криостате Microm HM 525 при температуре минус 25°C. На криостатных срезах проводили гистохимические реакции по выявлению активности: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) - маркера анаэробного гликолиза; НАДН₂-дегидрогеназы (НАДН₂ДГ) - показателя активности митохондриальных процессов; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) - маркера пентозофосфатного шунта и НАДФН₂-дегидрогеназы (НАДФН₂ДГ)

- показателя обеспеченности синтетических процессов [5, 7]. Все гистохимические исследования сопровождались безсубстратными контролями.

Уровень активности ферментов учитывали с помощью компьютерной системы анализа изображений BIOSCAN-NT по коэффициенту пропускания окрашенного среза в единицах оптической плотности. Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. Сравнение групп по одному признаку осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между показателями считали статистически достоверными, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты

У самцов, получавших ЛПС *E. coli*, происходило значительное снижение уровня активности исследуемых ферментов в цитоплазме сперматозоидов 1-го порядка на все сроки после введения.

На 10-е сутки после введения происходило снижение уровня активности всех исследуемых ферментов: активность Г6ФДГ снижена на 53,04%; ЛДГ - на 37,89%; НАДН₂ДГ - на

40,28% и НАДФН₂ДГ - на 32,24%. Различия статистически достоверны по сравнению с интактными и контрольными показателями (рис. 1). У контрольных животных активность Г6ФДГ была снижена на 46,20%, ЛДГ - на 25,76%, НАДН₂ДГ - на 34,89%, НАДФН₂ДГ - на 26,80% (рис.1).

На 20-е сутки после введения происходило снижение уровня активности Г6ФДГ на 71,93%, ЛДГ - на 19,66%, НАДН₂ДГ - на 28,38%, НАДФН₂ДГ - на 14,31%. Различия были статистически достоверными по сравнению с интактными показателями (рис. 2). Наблюдались статистически достоверные различия и по сравнению с контрольными показателями: были снижены Г6ФДГ - на 65,44% и НАДН₂ДГ - на 22,71% (рис. 2).

На 30-е сутки после введения происходило снижение уровня активности следующих ферментов: Г6ФДГ - на 35,95%, НАДН₂ДГ - на 33,68%, НАДФН₂ДГ - на 22,48%. При этом различия были статистически достоверными по сравнению с интактными показателями (рис. 3). Происходило статистически достоверное снижение уровня активности по сравнению с контрольными показателями перечисленных ниже ферментов: НАДН₂ДГ - на 39,73%, НАДФН₂ДГ - на 17,87%. Однако статистически достоверно повышался уровень активности ЛДГ по сравнению с контрольными показателями и составлял 15,21% (рис. 3).

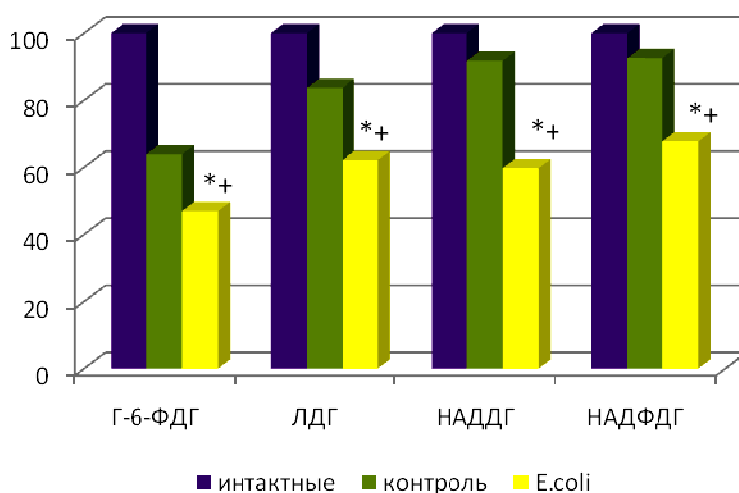


Рисунок 1 – Уровень активности (в единицах оптической плотности $\times 1000$) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 10-е сутки после воздействия. Примечание: $P < 0,05^*$ - статистически достоверные различия с интактными показателями; $p < 0,05^+$ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

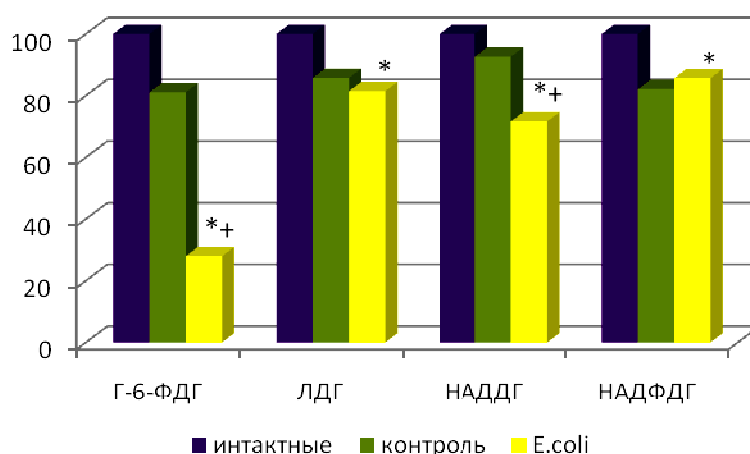


Рисунок 2 – Уровень активности (в единицах оптической плотности x 1000) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 20-е сутки после воздействия. Примечание: $P < 0,05^*$ - статистически достоверные различия с интактными показателями; $p < 0,05^{+}$ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

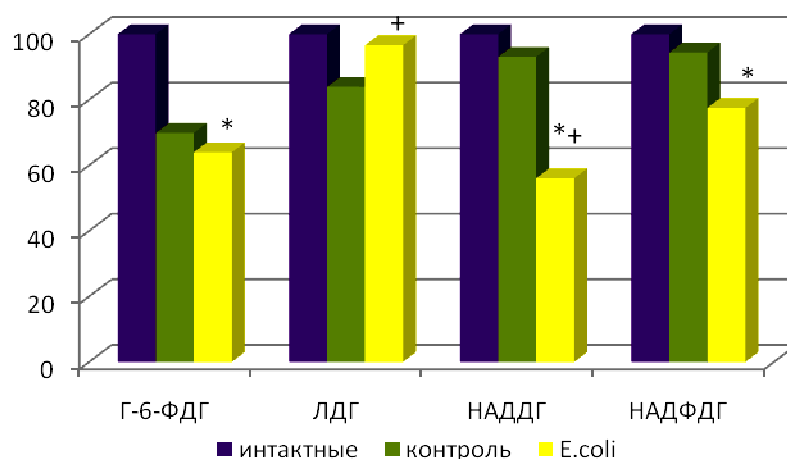


Рисунок 3 – Уровень активности (в единицах оптической плотности x 1000) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 30-е сутки после воздействия. Примечание: $P < 0,05^*$ - статистически достоверные различия с интактными показателями; $p < 0,05^{+}$ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

На 40-е сутки после введения происходило снижение уровня активности Г6ФДГ – на 58,67% и ЛДГ – на 8,32%. Различия были статистически достоверными с интактными показателями (рис. 4). Статистически достоверно по сравнению с контрольными показателями снижался уровень активности Г6ФДГ и составлял 45,52% (рис. 4).

На 50-е сутки после введения наблюдалось статистически достоверное снижение уровня активности Г6ФДГ - на 27,06% и

НАДН₂ДГ – на 31,72 % по сравнению с интактными показателями (рис. 5). Наблюдались также статистически достоверные различия и с контрольными показателями: были снижены НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ – на 28,07% и 6,17% соответственно (рис. 5).

На 60-е сутки после введения также происходило снижение уровня активности всех исследуемых ферментов, однако статистически достоверные различия наблюдались по сравнению с интактными показателями в измене-

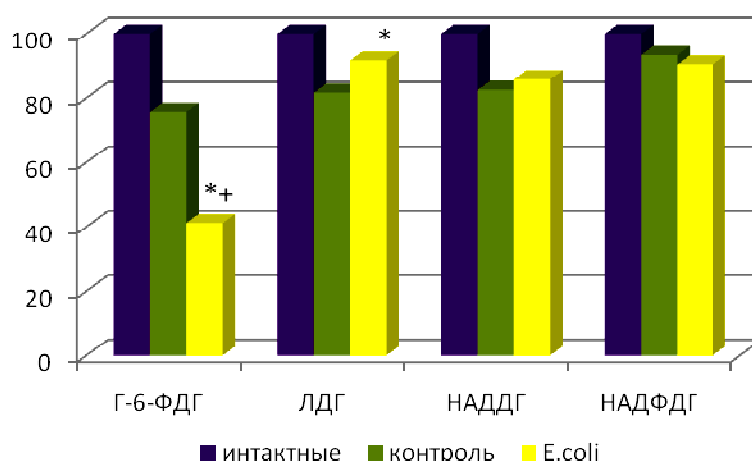


Рисунок 4 – Уровень активности (в единицах оптической плотности x 1000) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 40-е сутки после воздействия. Примечание: P<0,05* - статистически достоверные различия с интактными показателями; p<0,05+ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

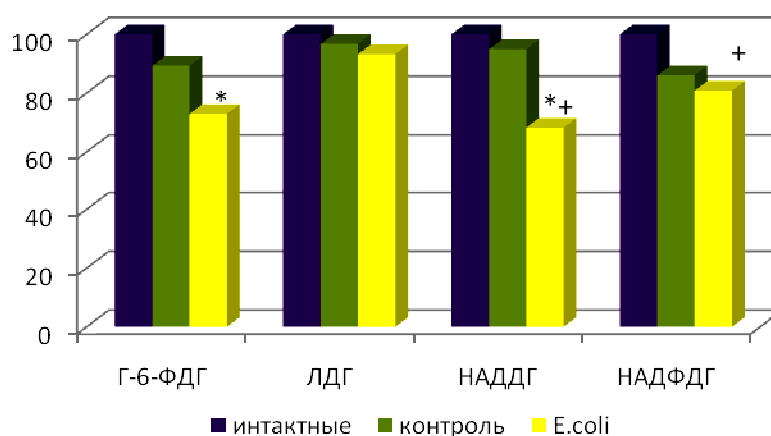


Рисунок 5 – Уровень активности (в единицах оптической плотности x 1000) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 50-е сутки после воздействия. Примечание: P<0,05* - статистически достоверные различия с интактными показателями; p<0,05+ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

нии уровня активности ЛДГ (на 18,48%) (рис. 6). Статистически достоверно по сравнению с контрольными показателями снижался уровень активности Г6ФДГ, ЛДГ, НАДФН₂ДГ и составлял 12,85%, 13,91% и 7,95% соответственно (рис. 6).

Обсуждение

Согласно полученным данным, введение ЛПС E.coli вызывает у самцов белых крыс снижение уровня активности Г6ФДГ, ЛДГ, НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ на все исследуемые

сроки после введения. На 10-е сутки после введения происходит достоверное снижение уровня активности всех исследуемых ферментов по сравнению с интактными показателями. Наблюдаются также статистически достоверные различия всех исследуемых ферментов и с контрольными показателями, кроме ЛДГ. Снижение активности ферментов наблюдается и все последующие сроки после введения. На 20-е сутки достоверно по сравнению с интактными снижается уровень активности Г6ФДГ, ЛДГ, НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ, по сравнению с контрольными - Г6ФДГ и НАДН₂ДГ. На 30-е

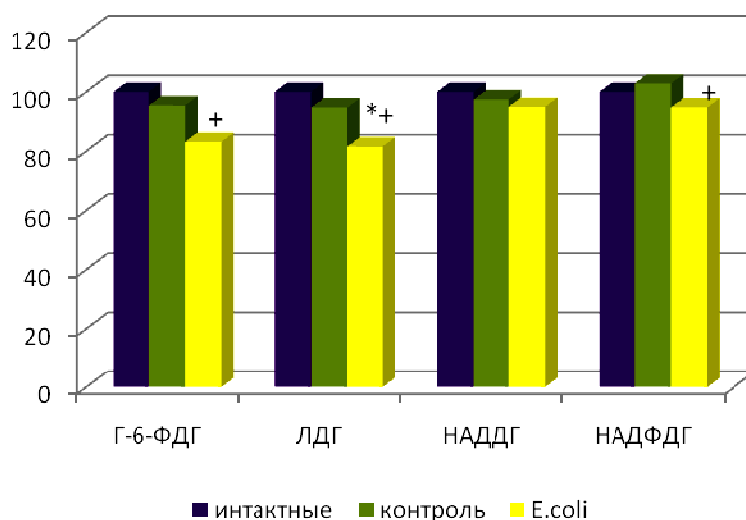


Рисунок 6 – Уровень активности (в единицах оптической плотности $\times 1000$) Г6ФДГ, ЛДГ, НАДДГ и НАДФДГ в цитоплазме сперматозоидов I порядка самцов интактных, контрольных и подопытных групп на 60-е сутки после воздействия. Примечание: $P < 0,05^*$ - статистически достоверные различия с интактными показателями; $p < 0,05^{+}$ - статистически достоверные различия с контрольными показателями.

сутки снижается уровень активности Г6ФДГ, НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ, различия статистически достоверны по сравнению с интактными показателями. По сравнению с контрольными показателями снижается уровень активности НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ. В свою очередь, уровень активности ЛДГ повышается - различия статистически достоверны по сравнению с контрольными показателями. На 40-е сутки после введения происходит снижение уровня активности ферментов Г6ФДГ, различия статистически достоверны и с интактными, и с контрольными показателями. Происходит также снижение уровня активности ЛДГ по сравнению с интактными показателями. Уровень активности НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ не имеет достоверных различий ни с интактными, ни с контрольными показателями. На 50-е сутки после введения наблюдается статистически достоверное снижение уровня активности Г6ФДГ и НАДН₂ДГ по сравнению с интактными показателями. Достоверно снижены также уровни активности НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ по сравнению с контрольными показателями. Уровень активности ЛДГ практически от интактных и контрольных показателей не отличается. На 60-е сутки после введения ЛПС E.coli также происходит снижение уровня активности всех исследуемых ферментов. Однако статистически достоверные раз-

личия наблюдаются по сравнению с интактными показателями только уровня активности ЛДГ, а по сравнению с контрольными – уровень активности Г6ФДГ, ЛДГ и НАДФН₂ДГ. Изменение уровня активности НАДН₂ДГ по сравнению с интактными и контрольными показателями статистически не достоверно.

Изменение уровня активности исследуемых ферментов является следствием изменения окислительного статуса в организме крыс и, в частности, в семенниках, в ответ на введение ЛПС [13]. Снижение активности НАДФН₂ДГ свидетельствует об уменьшении выработки НАДФН₂, который используется для восстановления активности антиоксидантов (глутатиона, аскорбиновой кислоты и витамина Е) [9]. В свою очередь, снижение выработки НАДФН₂ подтверждается также уменьшением уровня активности Г6ФДГ, ключевого фермента пентозофосфатного шунта [5], которое регистрируется практически во все сроки после введения липополисахарида. Известно, что пентозофосфатный шунт является одним из основных поставщиков восстановленной формы НАДФ в организме. Снижение активности НАДН₂ДГ - первого фермента электрон-транспортной цепи - свидетельствует об ослаблении окисления в дыхательной цепи митохондрий НАД-зависимых субстратов с получением АТФ.

Заключение

Введение ЛПС *E.coli* самцам белых крыс приводит к снижению уровня активности Г6ФДГ, ЛДГ, НАДН₂ДГ и НАДФН₂ДГ в цитоплазме сперматоцитов первого порядка в течение длительного периода после введения. Изменение активности вышеперечисленных ферментов связано напрямую или косвенно с процессами окислительного стресса, который вызывается введением липополисахарида.

Литература

1. Бандажевский, Ю.И. Иммунная регуляция онтогенеза. – Гомель: Гомел. гос. мед. ун-т, 1994. – 59 с.
2. Качество гамет и особенности гормонального статуса мужчин из супружеских пар с неблагоприятным течением беременности / С. Р. Беломестнов [и др.] // *Мать и Дитя: материалы 4 Рос. форума.* – М., 2004. – С. 602–603.
3. Гуртовой, Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б.Л. Гуртовой, В. И. Кулаков, С. Д. Воропаева. – 2-е изд., доп. и испр. – М.:Триада-X, 1.S, 2004. – 176 с.
4. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: учебно-методическое пособие / Ю. Э. Доброхотова, Т. Н. Савченко; под ред. О. В. Макарова. – М.: РГМУ, 2002. – С. 5–10.
5. Ковальский, Г.Б. Количественная гистохимия дегидрогеназ // Введение в количественную гистохимию ферментов / Г. Б. Ковальский, Т. В. Журавлева, Р. А. Прочуханова; под ред. Т. В. Журавлевой, Р. А. Прочухановой. – М.: Медицина, 1978. – 58 с.
6. Лис, Р.Е. Влияние бактериального липополисахарида продигозана на антенатальный нейрогенез коры больших полушарий плодов белых крыс / Р. Е. Лис, Ю.И. Бандажевский // *Изв. АН БССР. Сер. биол. наук.* – 1986. – № 4. – С. 76–79.
7. Лойда, З. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы / З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер. – М.: Мир, 1982. – 272 с.
8. Тромбофилические состояния в акушерской и гинекологической практике / А.Д. Макацария [и др.] // *Новые технологии в акушерстве и гинекологии: матер. науч. фор.* – М., 1999. – С. 239–47.
9. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С. В. Оковитый. – ФАРМиндекс-Практик, 2003. – № 5. – С. 85–111.
10. Поплавская, Е.А. Эмбриотропное действие бактериальных липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli* и *S. marcescens*) при введении их самцам крыс перед спариванием / Е.А. Поплавская, Р.Е. Лис // *Журн. ГрГМУ* – 2007. – № 1. – С. 165–66.
11. Поплавская, Е.А. Влияние бактериальных липополисахаридов *E. coli* и *S. marcescens*, введенных самцам крыс перед спариванием, на показатели пре- и постимплантационной гибели и развитие плодов / Е. А. Поплавская, Р. Е. Лис // *Новости мед.-биол. наук. News of biomedical sciens.* – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 140–44.
12. Черных, В. Что такое репродукция. Мужское бесплодие // *Журн. 9 месяцев.* – № 9. – 2005. – С. 1–3.
13. Aly, H.A. Mitochondrial dysfunction induced impairment of spermatogenesis in LPS-treated rats: modulatory role of lycopene / H.A. Aly, H.A. El-Beshbishy, Z.M. Banjar // *Eur J Pharmacol.* – 2012. – Vol. 677, N 1-3. – P. 31–8.
14. Picciano, M.F. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? / M.F. Picciano // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol. 71, N 4. – P. 857–58.

Поступила 08.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Поплавская Е.А. – ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии УО «ГрГМУ»;
Лис Р.Е. – к.б.н., ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии УО «ГрГМУ».

Адрес для корреспонденции: 230021, г. Гродно, ул. Белые Росы, 71А-42. Тел.моб.: +375 (29) 580-72-02, e-mail: Len.poplavska@mail.ru – Поплавская Елена Александровна.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНАКАПЛИВАЮЩИХ И ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩИХ СТРУКТУР ОБЩЕГО ПОКРОВА КРЫСЫ

СОБОЛЕВСКАЯ И.С.*, ГУСАКОВА Е.А.*, ПАШИНСКАЯ Е.С.*, ГРУШИН В.Н.*, МЯДЕЛЕЦ М.О.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

** УЗ «Витебский областной кожно-венерологический диспансер»

Резюме.

Продуцентами липидов кожи являются адипоциты жировой ткани; кератиноциты, производящие жиры в ходе терминальной дифференцировки; себоциты сальных желез, которые в ходе голокриновой секреции вырабатывают кожное сало. В работе представлен сравнительный анализ морфометрических показателей липидсодержащих и липидсинтезирующих структур общего покрова крыс под воздействием экспериментального стресса.

Ключевые слова: кожа, стресс, липиднакапливающие и липидсинтезирующие структуры.

Abstract.

Producers of skin lipids are, firstly, adipocytes of fat tissue; secondly, keratinocytes, which produce fats in the course of terminal differentiation; thirdly, sebocytes of oil glands, which produce sebum through holocrine secretion. The paper deals with the results of the comparative analysis of morphometric indicators of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of rats integument under the influence of experimental stress.

Key words: skin, stress, lipid-containing and lipid-synthesizing structures.

Важнейшую роль в обмене липидов в коже играют липиднакапливающие и липидсинтезирующие структуры, которые активно синтезируют, аккумулируют, а также выделяют жиры. За счет этой особенности данные структуры обеспечивают важнейшие функции нормальной кожи и ее косметические свойства. К данным структурам относятся эпидермис, сальные железы и жировая ткань гиподермы. Значение липидов, производимых этими компонентами кожного покрова, весьма велико.

Данные об изменениях в липидсинтезирующих и липиднакапливающих структурах кожи в состоянии стресса имеют большое значение для понимания места и роли липидного компонента в разворачивании механизмов нарушения нормального структурно-функционального состояния кожи, возникновения и обострения индуцированных стрессом

дерматозов. Известно, что в основе многих кожных заболеваний, таких, как атопический дерматит, псориаз, экзема, лежит нарушение барьерно-защитной функции кожи, и, что все эти виды патологии возникают или обостряются при стрессе [3]. Однако до настоящего времени отсутствуют литературные данные, посвященные оценке качественных и количественных показателей липиднакапливающих структур общего покрова под действием стрессорных факторов.

Результаты исследования в этой области откроют возможность поиска новых путей ограничения и предупреждения негативных последствий стресса на структурное состояние кожи и выполнение ею своих специфических функций.

В связи с этим целью исследования является изучения влияния стресса на липидсо-

держание и липидсинтезирующие структуры общего покрова крысы.

Методы

Опыты поставлены на 10 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220-250 г в осенне-зимний период. Крыс содержали в стандартных клетках на сбалансированном рационе в условиях вивария. За две недели до начала исследования подопытные животные проходили карантин и содержались на стандартном рационе в сухом помещении с искусственным освещением.

Стресс моделировали по методике «свободное плавание в клетке» (СПК) [1] в течение 1 часа. Животные плавали в стандартной пластиковой клетке (50x30x20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой. В клетку помещали по 5 особей. Расстояние от сетки до поверхности воды составляло 5 см. Животных забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела) через 1 час.

Для исследования использовали участки кожи из пяти топографических областей: голова, грудь, эпигастральная область, спина, паховая область.

Для световой микроскопии материал фиксировали в кальций-формоле. Гистологические срезы изготавливали на замораживающем микротоме и окрашивали гистохимическими методами, используя специальные красители для выявления липидов: специфический краситель судан III и IV, Oil Red в изопропанолe с последующей докраской гематоксилином, а также судан черный В с докраской квасцовым кармином. Оценку морфологических признаков проводили на светооптическом уровне при увеличении x100, x200, x400, x630 и x1000. Цифровые данные получали с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой, используя прикладную морфометрическую программу Leica «LAS V3.6».

Для получения гистологической информации учитывали следующие показатели:

1. Количество сальных желез в 10 полях зрения микроскопа (ок.10, об.20);
2. Глубина залегания сальных желез в дерме (мкм);
3. Ширина концевых (секреторных) отделов сальных желез (мкм).

4. Диаметр адипоцитов подкожной основы и дермы (мкм);

5. Интенсивность окраски слоев эпидермиса выражали в условных единицах (полуколичественный метод) по общепринятой пяти балльной системе (0 – отсутствие окраски, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – высокая, 4 – очень высокая, 5 – максимальная степень окраски).

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0. Оценку вида распределения изучаемых признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка, Колмагорова-Смирнова и Лиллиефорса [2]. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Рассчитывали среднюю (M), медиану (Me), размах (Min–Max), межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней [5]. Результаты в тексте отображали в виде средней и ДИ.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что количество сальных желез у крыс при стрессе по сравнению с контролем оставалось неизменным, что, может свидетельствовать о постоянном уровне содержания в коже с момента закладки и дифференцировки в ходе эмбриогенеза и в разные сроки постнатального развития.

При оценке показателей глубины залегания сальных желез исследуемых регионов кожи наблюдались достоверные различия. Как видно из рисунка 1, при стрессе отмечалось увеличение глубины залегания желез по сравнению с контролем в области груди (в 1,97 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) и бедра (в 1,22 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$), а в области головы (в 1,1 раза), живота (в 1,25 раза) и спины (в 1,77 раза) железы были расположены более поверхностно в дерме ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$) (рис. 1). Такую динамику можно объяснить изменением толщины эпидермиса за счет увеличения или уменьшения количества слоев рогового слоя, а также изменением толщины сетчатого слоя дермы за счет количества и объема во-

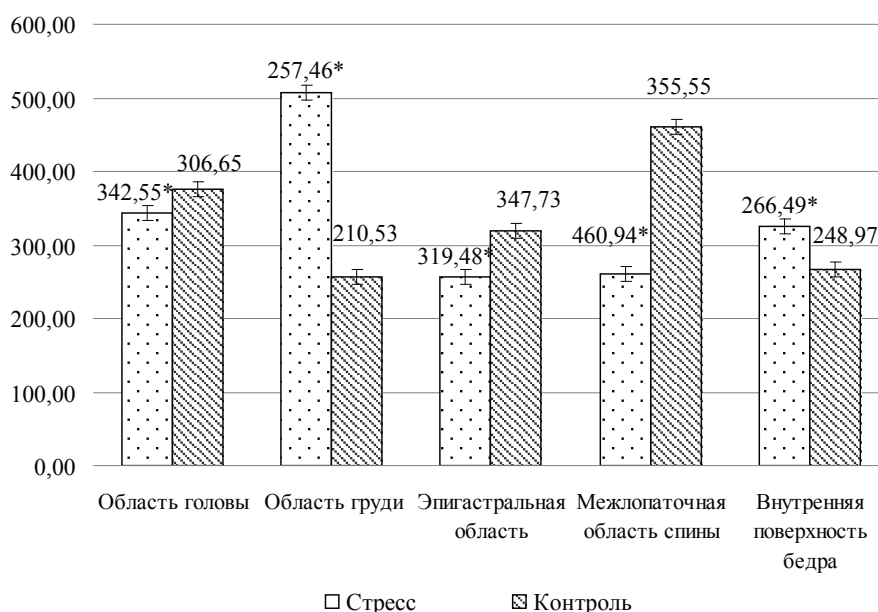


Рисунок 1 – Глубина залегания сальных желез в коже крыс пяти топографических областей (мкм):
* - достоверное отличие от данных кожи в норме (при $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01-0,05$).

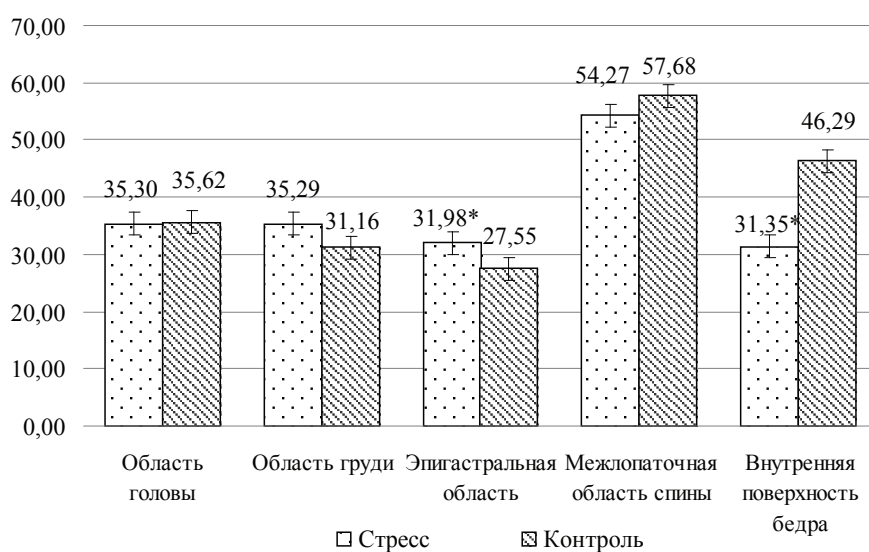


Рисунок 2 – Ширина концевых отделов сальных желез в коже крыс пяти топографических областей (мкм):
* - достоверное отличие от данных кожи в норме (при $P_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01-0,05$).

локнистого соединительнотканного компонента.

При изучении ширины (диаметра) концевых отделов (альвеол) сальных желез были обнаружены некоторые различия в размере концевых отделов по сравнению с контролем в области живота (увеличение с 27,55 мкм (95% ДИ: 27,23 – 27,87), до 31,98 мкм (95%

ДИ: 28,26 – 35,69), $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$)) и бедра (уменьшение с 46,29 мкм (95% ДИ: 45,95 – 46,63), до 31,35 мкм (95% ДИ: 28,64 – 34,05)), $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$) (рис. 2). Это, вероятно, обусловлено максимальным соприкосновением этих регионов кожи с водой в ходе эксперимента. В результате под действием этого стрессорного фактора сосуды сужаются, и,

следовательно, кровообращение дермы ухудшается, что приводит к уменьшению поступления липидов в себоциты сальных желез.

В других исследуемых областях достоверных изменений ширины концевых отделов сальных желез в коже при действии стресса не наблюдалось.

Наиболее значимые колебания под действием стресса, как видно из рисунка 3,

отмечались в показателях диаметра адипоцитов подкожной основы и дермы. Так, под действием стрессовых факторов наблюдалась тенденция к снижению размеров адипоцитов дермы (в 1,18 - 2,17 раза в коже груди, живота и спины ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$). В то же время, в коже головы было зарегистрировано достоверное увеличение диаметра клеток в 1,41 раза ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,001$). В



Рисунок 3 – Диаметр дермальных адипоцитов в коже крыс пяти топографических областей (мкм):
* - достоверное отличие от данных кожи в норме ($P_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01-0,05$).



Рисунок 4 – Диаметр гиподермальных адипоцитов в коже крыс пяти топографических областей (мкм):
* - достоверное отличие от данных кожи в норме ($P_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01-0,05$).

коже бедра значимые различия отсутствовали (рис. 3).

Вместе с тем, в гиподерме отмечалось достоверное ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$) увеличение размера адипоцитов кожи груди (в 2,4 раза), живота (в 1,92 раза), спины (в 1,54 раза) и бедра (в 1,16 раза). Исключение составила кожа головы где, напротив, выявлено статистически значимое снижение (в 1,08 раза, $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,005$) размеров адипоцитов по сравнению с контролем (рис. 4).

Еще одной структурой кожи, которая претерпевает некоторые изменения при действии стрессового фактора, является эпидермис. Липиды в нем образуются в результате терминальной дифференцировки кератиноцитов и выявляются в той или иной степени во всех слоях эпидермиса. Совместно с секретом сальных желез поверхностные эпидермальные липиды образуют липидную пленку на поверхности кожи.

В результате исследований было установлено, что под действием стресса интенсивность окраски поверхностных липидов кожи (ПЛК), слущивающегося, собственно рогового и зернистого слоев эпидермиса остается без видимых изменений. При этом в шиповатом слое межклеточные и внутриклеточные липиды отсутствуют по сравнению с нормальной кожей крыс. Это может свидетельствовать о том, что стресс приводит к снижению процесса липидообразования в эпидермисе, а соответственно – к повышению проницаемости кожи и замедлению скорости восстановления эпидермального барьера.

Заключение

Таким образом, под влиянием экспериментально вызванного стресса, на фоне ослабления регуляции адаптационных механизмов кожи, происходят структурные изменения, подавляющие или, напротив, активирующие защитные системы общего покрова, что, соответственно, приводит к нарушению его клеточного и тканевого гомеостаза. Это повышает приспособленность организма к стрессорным условиям. Как известно, воздействие стресса приводит к выработке определенных гормонов стресса (например, кортизол), которые, в свою очередь, оказывают непосредственное влияние на липидсинтези-

рующие и липиднакапливающие структуры кожи. За счет действия гормонов происходит нарушение кровоснабжения дермы и, таким образом, поверхностные участки лишаются притока крови. Отмечается снижение поступления питательных веществ и кислорода к базальным клеткам эпидермиса. Это, вероятно, замедляет скорость деления и дифференцировки кератиноцитов, и как результат – снижение синтеза липидов и работы трансэпидермального барьера.

В гиподерме стресс усугубляет процесс накопления массы жировой ткани (увеличение размеров жировых клеток), возможно, за счет нарушения метаболизма, что приводит к аккумулялированию липидов внутри клетки и в итоге – к ожирению. В дерме же наблюдается обратный эффект. Усиливается липолиз, что ведет к выделению энергии, необходимой для нормальной работы придатков кожи. В результате этого процесса появляются адипоциты, содержащие небольшое количество жира.

Выводы:

1. Глубина залегания сальных желез при стрессе в 1,22 – 1,97 раза больше в области груди и бедра и в 1,1–1,77 раза меньше в коже головы, живота и спины.

2. Диаметр концевых отделов сальных желез под действием экспериментального стресса увеличивается в области живота и уменьшается в коже бедра. В остальных регионах кожи ширина альвеол остается практически без изменений.

3. Размеры адипоцитов гиподермы и дермы кожи отличаются от таковых в норме. Так, диаметр клеток дермы в области груди, живота и спины в 1,18 – 2,17 раза меньше, а в гиподерме, напротив, в 1,16 – 2,4 раза больше. Исключение составляют адипоциты кожи головы, которые в 1,41 раза больше в дерме и в 1,08 раза меньше в подкожной основе.

4. В коже всех топографических областей интенсивность окраски липидов эпидермиса при действии стресса оставалась практически неизменной.

Литература

1. Бондаренко, С.Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С.Н. Бон-

- даренко, Н.А. Бондаренко, Е.Б. Манухина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С.157-160.
2. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Эрнандес, Е.И. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е.И. Эрнандес, А.А. Марголина, А.О. Петрухина. – 3-е изд. – М. : КЛАВЕЛЬ, 2005. – 400 с.

Поступила 09.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Соболевская И.С. – к.б.н., старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ВГМУ»;

Гусакова Е.А. – ассистент кафедры общей и физколоидной химии УО «ВГМУ»;

Пашинская Е.С. – к.б.н., ассистент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «ВГМУ»;

Грушин В.Н. – к.вет.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ВГМУ»;

Мяделец М.О. – врач УЗ «Витебский областной кожно-венерологический диспансер».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.моб.: +375 (33) 697-85-69 – Соболевская Ирина Сергеевна.

© БОБРЫШЕВА И.В., 2013

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ТИМУСА БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА

БОБРЫШЕВА И.В.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Резюме.

Целью исследования было изучение особенностей ультрамикроскопического строения тимуса белых крыс-самцов репродуктивного возрастного периода после введения иммуносупрессивного препарата циклофосфамида. Циклофосфамид вводили в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг веса тела животного). Животных выводили из эксперимента через 1, 7 и 30 суток после инъекции препарата. Ткань тимуса для электронномикроскопического исследования обрабатывали по общепринятой методике.

Было установлено, что для тимуса крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение циклофосфамида, проявляющаяся в развитии акцидентальной инволюции. Ведущим фактором гипоплазии тимуса в ранние сроки экспериментальной иммуносупрессии является избыточный апоптоз тимоцитов подкапсулярной и кортикальной зон долек тимуса, угнетение их пролиферативной активности, а также развитие деструктивно-дистрофических изменений в ядрах и цитоплазме ряда тимоцитов, приводящих в последствии к некрозу клеток. Через 30 суток после введения циклофосфамида негативные особенности в ультрамикроскопическом строении тимуса экспериментальных животных существенно нивелируются.

Ключевые слова: крысы, тимус, циклофосфамид.

Abstract.

The main purpose of this research was to study the characteristics of the ultramicroscopic structure of the thymus of white male rats of the reproductive age period after the introduction of the immunosuppressive drug cyclophosphamide. Cyclophosphamide was administered in a dose leading to immunodepression (200 mg/kg of animal body weight). Animals were taken away from the experiment in 1, 7 and 30 days after drug injection. Thymic tissue for electron microscope study was processed by the standard technique.

Rats thymus was established to possess a high degree of reactivity in response to the administration of cyclophosphamide, which is manifested in the development of acute involution. The main factor of thymic hypoplasia in early terms of experimental immunosuppression is excessive apoptosis of thymocytes in the subcapsular and inner cortical areas of the thymic lobules, inhibition of cell proliferation as well as the development of destructive and dystrophic changes in the nuclei and cytoplasm of a number of thymocytes, resulting subsequently in cell necrosis. In 30 days after the administration of cyclophosphamide negative features in the ultramicroscopic structure of the thymus of experimental animals significantly level.

Key words: rats, thymus, cyclophosphamide.

Для промышленных регионов Украины характерна сложная экологическая обстановка, обусловленная наличием большого количества предприятий горнодобывающей промышленности, металлургии, химии и нефтехимии, теплоэнергетики. Влияние на организм человека неблагоприятных факторов, вызванных загрязнением окружающей среды, приводит к увеличению численности населения, страдающего аутоиммунными, аллер-

гическими, онкологическими и другими заболеваниями. Нарушения функции органов иммунной системы играет важную роль в патогенезе большинства заболеваний. Кроме того, вторичная иммунная недостаточность часто развивается при вирусных, паразитарных инфекциях, при лечении онкологических заболеваний с помощью лучевой терапии и химиопрепаратов. Поэтому высокоактуальным является изучение особенностей строения

органов иммунной системы в условиях изменения иммунологического статуса организма.

Модель иммунодефицита, индуцированного циклофосфамидом, является наиболее адекватной для изучения особенностей реактивности органов иммунной системы [1, 2, 3].

Циклофосфамид – цитостатический препарат, который широко применяется при лечении онкологических, аутоиммунных заболеваний [4, 5], используется для профилактики отторжения трансплантатов. Вместе с тем, он обладает большим количеством побочных эффектов, особенно в отношении клеток с высокой митотической активностью [2]. Известно, что клетки иммунной системы весьма чувствительны к неблагоприятному воздействию циклофосфамида [6].

Целью данной работы было изучение особенностей ультрамикроскопического строения тимуса крыс репродуктивного периода после введения иммуносупрессивного и цитостатического препарата циклофосфамида.

Методы

Экспериментальное исследование выполнено в сертифицированной гистологической лаборатории ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Особенности строения органов иммунной и эндокринной систем при иммуностимуляции и иммуносупрессии» (государственный регистрационный номер 0112U000096).

В эксперименте использованы белые беспородные крысы-самцы, органы иммунной системы которых по строению принципиально не отличаются от аналогичных органов человека. Материалом для исследования послужили животные репродуктивного периода с исходной массой 130-150 г, полученные из vivaria лабораторных животных ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными проводили с соблюдением норм национального и международного законодательства в соответствии с положением «Общие этические принципы экспериментов на животных» (Киев, 2001), требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других

научных целей» (Страсбург, 1986) и принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (выписка из протокола № 5 от 05.09.2013 г.).

Подопытным животным однократно внутримышечно вводили циклофосфамид в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг массы тела животного). Ряд авторов, исследовавших действие циклофосфамида на органы иммунной системы, пришли к выводу, что такая дозировка приводит к наиболее быстрым и выраженным изменениям в органах и тканях [1]. По данным литературы, однократное введение высокой дозы циклофосфамида (200 мг/кг) приводит к иммуносупрессии уже в течение первых 24 часов [7, 8]. Контролем служили крысы, получавшие 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентных объемах. Животных выводили из эксперимента через 1, 7 и 30 суток после введения препарата. Материал для электронномикроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида и 1% растворе тетраоксида осмия, затем обезжизивали в этаноле возрастающей концентрации, ацетоне и заливали в смесь эпон-аралдит по общепринятой методике. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП – 4 Сумского ПО «Электрон» (Украина), изучали и фотографировали при использовании электронного микроскопа ЭМ-125. Полученный материал документировали в виде негативных и позитивных фотоснимков.

Результаты и обсуждение

При электронномикроскопическом исследовании различных морфофункциональных компартментов тимуса контрольных крыс выявляется, что их клеточный состав представлен двумя основными популяциями – лимфоцитами (тимоцитами) и ретикулярными эпителиоцитами стромы. Вместе с тем, на электронных микрофотографиях тимуса определяются дендритные клетки, макрофаги, а также единичные плазмоциты. В зависимости от соотношения эпителиальных и лимфоидных клеток и их функционального состояния в дольке тимуса можно выделить несколько зон.

В наружной подкапсулярной зоне в 1-3 слоя располагаются большие лимфоциты и лимфобласты, для которых характерна высокая митотическая активность. Внутренняя кортикальная зона, или собственное корковое вещество представлено несколькими слоями средних и малых лимфоцитов, часто находящихся в процессе митотического деления (рис. 1). В этой зоне накапливаются образовавшиеся Т-лимфоциты, формируются специфические для них антигенные детерминанты. Мозговое вещество содержит значительное количество ретикулярных эпителиоцитов, которые образуют тяжи, фолликулоподобные структуры и эпителиальные тельца вилочковой железы. Количество лимфоидных клеток в этой зоне меньше, чем в корковом веществе, и в основном представлено лимфоцитами среднего размера. Мозговое вещество является местом выхода Т-лимфоцитов из органа через венулы в кровоток. Митотически делящиеся лимфоциты в этой зоне тимической долики встречаются редко.

Тимоциты подкапсулярной и кортикальной зон характеризуются плотным расположением, имеют округлую или несколько вытянутую форму, гладкую внешнюю поверхность, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Ядра тимоцитов расположены эксцентрично, с типичной локализацией конденсированного хроматина, образующего крупные глыбки как в периферических отделах кариоплазмы, так и в центре ядра. Часто в ядре опре-

деляется ядрышко. В тонком слое электронно-светлой цитоплазмы выявляются рибосомы и полисомы, агранулярная эндоплазматическая сеть, представленная цистернами и канальцами, митохондрии, содержащие электронноплотный матрикс. Цитоплазма тимоцитов имеет различную электронную плотность, на электронных микрофотографиях они выглядят как темные и светлые клетки (рис. 2).

Ретикулярные эпителиоциты характеризуются неправильной или звездчатой формой, наличием длинных отростков, начальные сегменты которых определяются на ультратонких срезах. Ядра клеток имеют вытянутую форму, гетерохроматин образует глыбки, расположенные в центре и на периферии, иногда наблюдаются ядрышки. В цитоплазме выявляется большое количество рибосом и полисом, митохондрии, тонофибриллы. Ретикулярные эпителиоциты мозгового вещества имеют более крупные размеры, светлые, округлые или слегка вытянутые ядра с малоcondensированным хроматином (рис. 3). Их цитоплазма содержит небольшое количество тонофиламентов, мультивезикулярных телец, короткие фрагменты эндоплазматической сети, хорошо развитый комплекс Гольджи, митохондрии.

При изучении препаратов тимуса крыс через 1 и 7 суток после введения циклофосфамада отмечаются уменьшение численности лимфоидных клеток в подкапсулярной зоне и резкое снижение количества тимоцитов в кор-

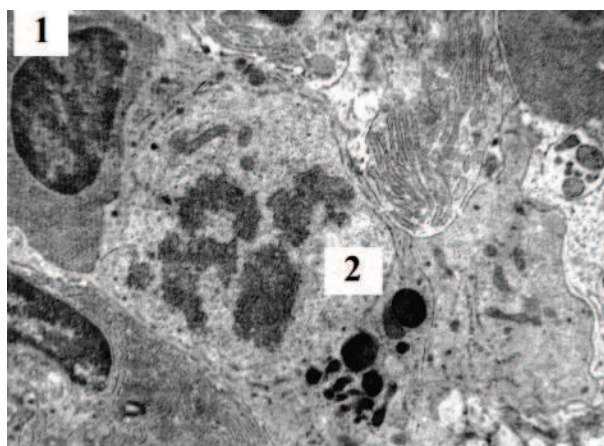


Рисунок 1 – Кортикальная зона долики тимуса крысы репродуктивного периода контрольной группы: 1 – тимоцит, 2 – лимфоцит в процессе митотического деления. Увеличение x8000.

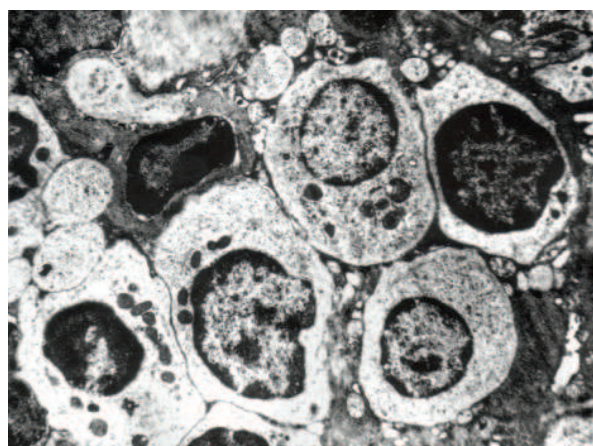


Рисунок 2 – Тимоциты кортикальной зоны долики тимуса крысы репродуктивного периода контрольной группы. Увеличение x8000.

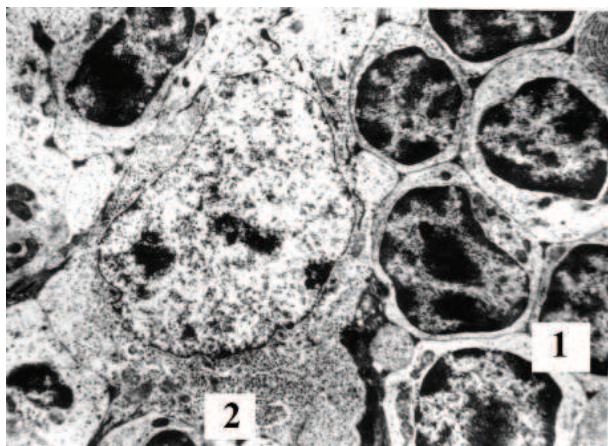


Рисунок 3 – Мозговое вещество дольки тимуса крысы репродуктивного периода контрольной группы: 1 – тимоциты, 2 – ретикулярный эпителиоцит. Увеличение $\times 8000$.

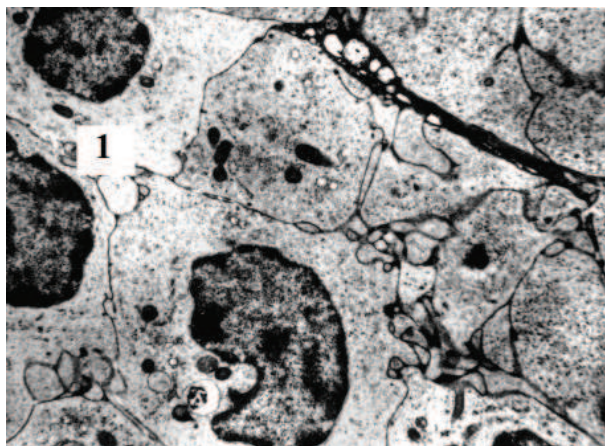


Рисунок 4 – Кортикальная зона дольки тимуса крысы репродуктивного периода на 1 сутки после введения циклофосфамида: 1 – тимоциты. Увеличение $\times 12000$.

тикальной зоне (рис. 4). Митотически делящиеся клетки не определяются.

Очевидным является тот факт, что повреждающему действию циклофосфамида наиболее подвержены лимфоциты, так как в тимусе сохраняются макрофаги, ретикулярные эпителиоциты и дендритные клетки.

Однако ультраструктура макрофагов отличается выраженным полиморфизмом. Введение животным циклофосфамида приводит к увеличению численности активных макрофагов. Плазмолемма таких клеток образует инвагинации и многочисленные цитоплазматические выпячивания. В цитоплазме присутствует большое количество фаголизосом и остаточных телец. Размеры и электронная плотность фагоцитированного материала дают основание расценивать его как апоптотные тельца (рис. 5).

Активность макрофагов может быть связана с их чувствительностью к циклофосфамиду, что соотносится с данными авторов, отмечавших усиление явлений апоптоза в тимусе лабораторных крыс при экспериментальной ожоговой болезни [9, 10]. Кроме того, по данным литературы [11], макрофаги могут являться модуляторами каскадных апоптотных процессов.

В некоторых макрофагах наблюдаются деструктивно-дистрофические явления. Гетерохроматин в ядрах таких клеток большей частью подвергается деструкции и определяется

в виде расплывчатых образований, перинуклеарное пространство расширено. Цитоплазма выглядит неоднородной, с большим количеством крупных и мелких включений различной электронной плотности, а иногда содержит многочисленные светлые вакуоли. Часть органелл в цитоплазме макрофагов разрушается, поэтому на электронных микрофотографиях они не просматриваются.

Дендритные клетки отличаются от ретикулярных эпителиоцитов отсутствием десмосом и тонофиламентов в цитоплазме [10]. Они имеют электроннопрозрачную цитоплазму

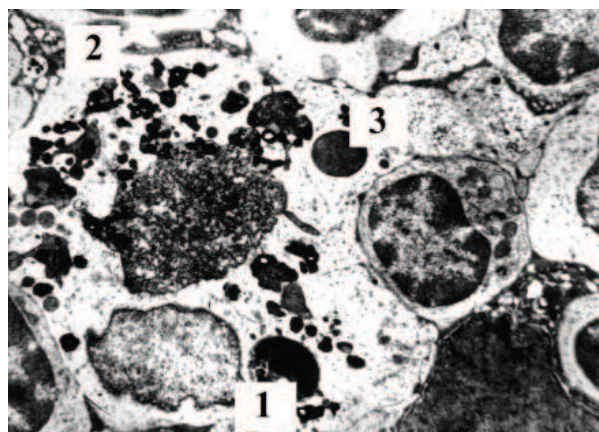


Рисунок 5 – Кортикальная зона дольки тимуса крысы репродуктивного периода на 7 сутки после введения циклофосфамида: 1 – макрофаг, 2 – фаголизосомы, 3 – остатки апоптотных телец в цитоплазме макрофага. Увеличение $\times 8000$.

му, длинные цитоплазматические отростки, проникающие между соседними клетками. В отличие от макрофагов, дендритные клетки, расположенные в мозговом веществе долек вилочковой железы, имеют практически неизмененные ядро и цитоплазму.

Это свидетельствует о том, что дендритные клетки более устойчивы к негативному влиянию циклофосфида по сравнению с макрофагами.

Макрофаги и дендритные клетки обеспечивают негативную селекцию тимоцитов, индуцируя процессы апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов. В условиях активации макрофагов и гипертрофии дендритных клеток негативная селекция ускоряется и охватывает большое количество потенциально аутореактивных тимоцитов [10], в результате чего они подвергаются апоптозу.

Апоптоз лимфоцитов для тимуса – обычное явление. Это – активная форма реакции клеток не только на неблагоприятные, но и на физиологические, и на активирующие воздействия. Однако характерным морфологическим проявлением действия циклофосфида на тимус лабораторных животных является резкое возрастание численности лимфоцитов, погибающих путем апоптоза в ранние сроки после введения препарата. Клетки содержат конденсированную и сморщенную цитоплазму, уплотненное ядро с извилистыми конту-

рами, наблюдается агрегация хроматина в виде глыбок различной формы и размеров (рис. 6), появление булавовидных выпячиваний, формирование глубоких инвагинаций и перетяжек. На более поздних стадиях апоптоза происходит фрагментация ядра. Подобная морфологическая картина может быть расценена как проявление акцидентальной инволюции тимуса в условиях экспериментальной иммуносупрессии.

В различных экспериментах показано, что к индукции апоптоза в тимусе приводят различные стрессорные воздействия, в том числе иммобилизационный стресс [12, 13], а также тепловой шок [14].

Ультрамикроскопические особенности подкапсулярной и кортикальной зон долек тимуса свидетельствуют также о выраженных деструктивно-дистрофических изменениях ядра и цитоплазмы ряда тимоцитов. Выявляются клетки, находящиеся не только на разных стадиях апоптозной трансформации, но и имеющие признаки некроза в виде разрушения капиолеммы, наличия отечной, просветленной вследствие распада органелл, цитоплазмы. Ряд авторов также отмечает появление в тимусе клеток, погибающих путем некроза, при экспериментальной ожоговой болезни [15, 16] и гипергравитации [17]. Наиболее выраженные изменения ультраструктуры клеточных элементов тимуса крыс в ранние сроки после введения цитостатика наблюдаются в кортикальной зоне долек, несколько меньшие – в подкапсулярной зоне и наименее выраженные – в мозговом веществе.

На 30-е сутки после введения циклофосфида характерные негативные особенности ультрамикроскопического строения тимуса крыс, выявленные в более ранние сроки наблюдения (1 и 7 суток), значительно нивелируются, что может являться признаком развития адаптации к действию неблагоприятного фактора.

Избыточный апоптоз кортикальных тимоцитов может объясняться тем, что негативное воздействие циклофосфида происходит на фоне начавшихся процессов возрастной инволюции тимуса у животных репродуктивного периода [18].

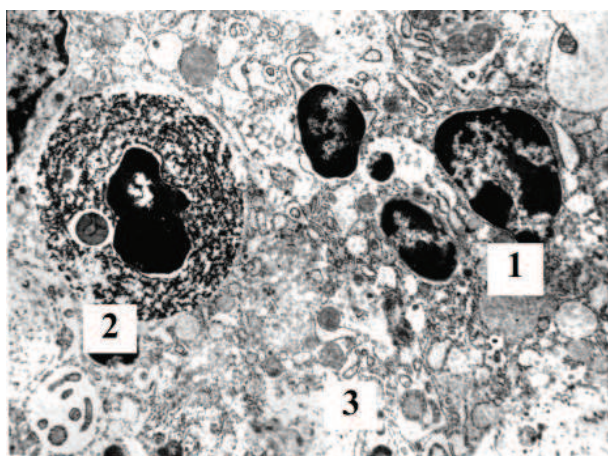


Рисунок 6 – Кортикальная зона дольки тимуса крысы репродуктивного периода на 7 сутки после введения циклофосфида: 1 – апоптоз лимфоцитов, 2 – плазмоцит, 3 – участки «опустошения» между тимоцитами. Увеличение $\times 12000$.

Заклучение

1. Для тимуса крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение циклофосфамида, проявляющаяся в развитии явлений акцидентальной инволюции паренхимы органа в ранние сроки наблюдения.

2. Ведущим фактором гипоплазии тимуса в ранние сроки экспериментальной иммуносупрессии является избыточный апоптоз тимоцитов подкапсулярной и кортикальной зон долек тимуса, угнетение их пролиферации, а также развитие деструктивно-дистрофических изменений в ядре и цитоплазме ряда тимоцитов, приводящих в последствии к некрозу клеток.

3. Через 30 суток после введения циклофосфамида негативные особенности в ультрамикроскопическом строении тимуса экспериментальных животных существенно нивелируются.

Перспективы дальнейших разработок в данном направлении

В дальнейшем планируется изучение ультрамикроскопических особенностей строения тимуса в условиях экспериментально моделируемой иммуностимуляции.

Литература

1. Кашенко, С.А. Экспериментальное изучение крыс после воздействия циклофосфаном / С. А. Кашенко // Проблемы остеологии. – 2001. – Т. 4, № 1–2. – С. 69–70.
2. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных / Л.Ф. Лосева, Ф.В. Доненко, О.В. Лебединская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 4–5. – С. 52.
3. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide / Y. Motoyoshi, K. Kaminoda., O. Saitoh [et al.] // Oncol Rep. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 141–146.
4. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis / D. E. Gladstone, K. W. Zamkoff, L. Krupp [et al.] // Arch. Neurol. – 2006. – Vol. 63, № 10. – P. 1388–1393.
5. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs / T. Nakahara, H. Uchi, A. M. Lesokhin [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 22. – P. 4384–4392.
6. Шейбак, В.М. Циклофосфамид и этанол: об-

щее и различия – метаболизм аминокислот в лимфоцитах селезенки / В.М. Шейбак // Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Часть II, Гродно, 3-4 октября 2013 г. / ГрГМУ, 2013. – С. 389-391.

7. Использование имунофана для коррекции изменений гематологических показателей, вызванных циклофосфаном / М.Н. Михайлова, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 230.
8. Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus / Gupta V. Prakash, S. M. Singh, M.P. Singh [et al.] // Immunopharmacology and Immunotoxicology. – 2007. – Vol. 29, issue 1. – P. 17-30.
9. Черкасов, Е.В. Поліморфізм тілець тимуса при експериментальній опіковій хворобі та інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів / Е.В. Черкасов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
10. Черкасов, Е.В. Ультраструктура дендритних клітин тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів та за умов її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами / Е.В. Черкасов // Вісник морфології. – 2012. – № 1, Т. 18. – С. 6–10.
11. Voll, R.E. Immunosuppressive effects of apoptosis cells / R.E. Voll, M. Yermann, E.A. Roth // Nature. – 1997. – Vol. 76. – P. 969–975.
12. Акцидентальная инволюция тимуса при действии нейрогенных и психогенных стрессоров / М.Ю. Капитонова, А.И. Краюшкин, О.В. Федорова // Современные проблемы науки и образования. – 2005. – № 2 – С. 20.
13. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М.Ю. Капитонова, Л.С. Кузнецов, С.В. Клаучек [и др.] // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 56-61.
14. Круглов, С.В. Участие стресс-белков HSP 70 в адаптационной защите тимуса от апоптоза, индуцированного тепловым шоком. / С.В. Круглов, Н.П. Ларионов, И.Ю. Малышев // Рос. Физиол. журн. им И.М. Сеченова. 2004. – Т. 90, № 8 – С. 200–201.
15. Благодаров, В.М. Типи клітинної смерті в тимусі щурів при опіковій хворобі та її терапевтичному лікування // В.М. Благодаров, Е.В.Черкасов, О.В. Благодарова // Biomedical and Biosocial Antropology. – 2011. - № 16. – С. 64-68.
16. Черкасов, Е.В. Апонекроз в тимусі щурів

при опіковій хворобі та її терапевтичному лікуванні // Е.В.Черкасов // Науков. Вісник Ужгородського університету – серія «Медицина». – 2011. – Вип. 40. – С. 170-174.

17. Мороз, Г.А. Морфофункциональные особенности тимуса двенадцатимесечных крыс при многократно повторяющемся гипергравитационном воздействии / Г.А. Мороз // Морфологія.

– 2010. – Т. IV, № 3. – С. 23-27.

18. Кветной, И.М. Соотношение апоптоза и пролиферации клеток тимуса при его инволюции / И.М. Кветной, В.О. Полякова, Н.С. Линькова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 4. – С. 442–444.

Поступила 28.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Бобрышева И.В. – к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Украина.

Адрес для корреспонденции: 91016, Украина, г.Луганск, ул. 15 линия, д.18, кв. 8. E-mail: inessa_lug@mail.ru – Бобрышева Инесса Венедиктовна.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ НИЗКОДОЗОВЫХ АЛЛЕРГОВАКЦИН ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Цель - изучение эффективности и безопасности новых низкодозовых пероральных аллерговакцин (производитель - ЧУП «Диалек», Республика Беларусь) при аллергическом рините (АР). В исследовании участвовали 34 пациента. 1-я группа (12 пациентов) получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П, 2-я группа (10) - аллерговакцину АВ-2П, 3-я группа (12) - стандартную фармакотерапию АР. В 1-й и 2-й группах достигнуто снижение симптомов АР на 50% ($p=0,005$) и на 54,3% ($p=0,008$), потребности в антигистаминных лекарственных средствах на 50% ($p=0,04$) и 63% ($p=0,04$), в интраназальных глюкокортикостероидах при приеме аллерговакцины АВ-1П - на 83,3% ($p=0,04$). Аллерговакцины снижали кожную сенсibilизацию, модулировали уровни IgE-антител, IL-10 и TGF- β в сыворотке крови пациентов. При приеме аллерговакцин наблюдались легкие побочные реакции.

Ключевые слова: низкодозовая пероральная аллерговакцина, аллергический ринит.

Abstract.

The purpose of this research was to study the efficacy and safety of new low-dose oral allergovaccines AV-1P and AV-2P (producer - «Dialek», the Republic of Belarus) for the treatment of patients with allergic rhinitis (AR). The study involved 34 patients. The first group (12 patients) received low-dose oral allergovaccine AV-1P, 10 patients were given low-dose oral allergovaccine AV-2P (the 2nd group), 12 patients received standard drug treatment for AR (the 3rd group). In the 1st and the 2nd groups we achieved the reduction in symptoms of AR by 50% ($p=0,005$) and 54,3% ($p=0,008$), the need for antihistamine drugs by 50% ($p=0,04$) and 63% ($p=0,04$), for intranasal glucocorticosteroids during treatment with allergovaccine AV-1P - by 83,3% ($p=0,04$). Allergovaccines reduced skin sensitization, modulated the levels of IgE-antibodies, IL-10 and TGF- β in the serum of patients. Slight side effects were observed during treatment with oral allergovaccines.

Key words: low-dose oral allergovaccine, allergic rhinitis.

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний, что является одной и глобальных проблем общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, почти 0,5 млрд людей страдают аллергическим ринитом (АР) и в настоящее время АР выявляется у 10-30% населения [1, 2]. АР существенно снижает качество жизни пациентов, увеличивает финансовые расходы на лечение как самого пациента, так и общества в целом, является

фактором риска развития бронхиальной астмы [1, 3]. Наряду с фармакотерапией острых проявлений АР большое внимание уделяется совершенствованию аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), способной изменить естественный ход развития аллергического заболевания, предотвращающей развитие астмы у больных с АР и формирование новых видов сенсibilизации [1, 3]. Установлена эффективность подкожной и сублингвально-пероральной иммунотерапии причинными

аллергенами. При использовании последних обычно используются высокие разовые и курсовые дозы аллергенов, превышающие в 50-100 раз дозы, используемые при подкожной иммунотерапии. Однако толерантность к аллергенам можно получить при введении их низких доз перорально [4, 5, 6]. В Республике Беларусь разработаны, прошли доклинические [7] и клинические испытания [8] и зарегистрированы 2 новые пероральные низкодозовые аллерговакцины, содержащие наиболее распространенные бытовые и эпидермальные аллергены.

Целью исследования явилось клиническое изучение эффективности и безопасности новых пероральных низкодозовых аллерговакцин у пациентов с АР в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Исследование проведено в соответствии с системой GCP на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы по программе, одобренной комитетом по этике. В исследовании приняли участие 34 испытуемых с АР персистирующего течения (по критериям ARIA 2008, 2010 [2]). Основные 1-ю и 2-ю группы составили пациенты, получавшие пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П или пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-2П (в зависимости от спектра выявленной сенсibilизации к аллергенам, входящим в состав аллерговакцин). В 3-ю группу сравнения включены пациенты с АР, которым назначалась стандартная фармакотерапия [2].

Краткая характеристика программы.

Длительность исследования составила 7 месяцев (из них продолжительность приема пероральной аллерговакцины – 6 месяцев).

Критерии включения в исследование: наличие АР и сенсibilизации к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П или аллерговакцины АВ-2П, корреляция между сенсibilизацией и симптоматикой заболевания, возраст пациентов – 18-55 лет; получение письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения испытуемых из исследования: наличие противопоказаний для АСИТ (период обострения на момент включения; острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний; злокачественные новообразования; период беременности и лактации), нарушение испытуемым режима приема исследуемого лекарственного средства (ЛС); нежелание испытуемого продолжать участие в исследовании.

Характеристика аллерговакцин. Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П (регистрационное удостоверение 1/12/1941, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из пера подушки D4 - 0,01 мкг; аллерген из клеща *D. pteronyssinus* D4 - 0,01 мкг; аллерген из библиотечной пыли D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-2П (регистрационное удостоверение 1/12/1942, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из шерсти овцы D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти кошки D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти собаки D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Аллергены, включенные в состав пероральных аллерговакцин, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская Федерация).

Способ применения и дозы. Таблетки принимали вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещали в ротовую полость для рассасывания на 1-2 минуты, затем проглатывали, осуществляя прием по схеме: 1-й месяц лечения (фаза набора дозы): 1-я неделя - по 1 таблетке в день; 2-я-4-я недели - по 2 таблетки в день; со 2-го по 6-й месяцы лечения (фаза поддерживающих доз) - по 2 таблетки 2 раза в неделю. Суммарная курсовая доза аллерговакцины составляет 6,85 мкг (685 PNU).

Оценка эффективности терапии. Первичные конечные точки: частота (в баллах) симптомов АР по данным шкалы T5SS (Total

5 Symptom Score) [9]), потребность в антигистаминных ЛС и интраназальных глюкокортикостероидах (иГКС). По шкале T5SS каждый из симптомов АР (ринорея, чихание, зуд в области носа, заложенность носа) и один из глазных симптомов (зуд глаз) оценивался от 0 до 3 баллов: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – легкие симптомы; незначительно выраженные; 2 балла – умеренно выраженные симптомы; 3 балла – выраженные симптомы. Самый лучший показатель по шкале T5SS равен 0 баллов, а самый худший –15 баллов. Учет ЛС проводили по разработанной шкале: использование пациентами антигистаминных ЛС оценивали в 1 балл, иГКС – в 3 балла, снижение дозы иГКС на 50% от исходной – в 1,5 балла. Все показатели оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев терапии, а также спустя 1 месяц после ее окончания.

Вторичные конечные точки: степень улучшения состояния пациентов после АСИТ по данным 4-балльной шкалы [10]: 0 – неудовлетворительный эффект – состояние пациента не изменилось или ухудшилось; 1 – удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно; 2 – хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 3 – отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствовали или имелись незначительные симптомы при контакте с аллергенами.

Специфическое аллергологическое обследование включало оценку внутрикожных тестов с аллергенами, входящими в состав аллерговакцин, и IgE-антител к ним (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем DR.Fooke, GmbH, Germany) исходно и через 6 месяцев терапии. В эти же сроки определяли также уровни цитокинов в сыворотке крови, отражающих супрессию аллергической реакции – интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем «ОАО Цитокин, С-Пб, Россия; DRG Instruments, GmbH, Germany).

Оценка безопасности терапии. Учитывали частоту (в днях) побочных местных (зуд слизистых оболочек ротовой полости, отек губ или языка, боль в животе, диарея) и/или общих реакций при приеме аллерговакцины, а также выраженность общих реакций (в баллах) [11].

Результаты и обсуждение

Характеристика групп испытуемых.

Все 34 пациента имели аллергический ринит персистирующего течения, средней степени тяжести и получали стандартную фармакотерапию. Методом случайной выборки пациенты были распределены на 3 клинические группы. 1-ю группу, получавшую пероральную аллерговакцину АВ-1П, составили 12 пациентов (4 мужчин и 8 женщин, средний возраст $34,3 \pm 10,2$), имевших сенсibilизацию к бытовым аллергенам и библиотечной пыли. 2-ю группу, получавшую аллерговакцину АВ-2П, составили 10 пациентов (2 мужчин и 8 женщин, средний возраст $32,2 \pm 11,0$), имевших сенсibilизацию к бытовым и эпидермальным аллергенам. В 3-ю группу были включены 12 пациентов (3 мужчин и 9 женщин, средний возраст $37,0 \pm 10,6$), получавших только стандартную фармакотерапию АР. Завершили курс лечения 94% (32/34) пациентов. Из исследования выбыли 2 пациента (6%, 2/34): 1 пациент из 1-й группы (АВ-1П) и 1 пациент из 3-й группы (фармакотерапия), с которыми была потеряна связь. Исключений из исследования не было.

Динамика симптомов аллергического ринита. Уменьшение симптомов АР наблюдалось после приема аллерговакцины АВ-1П (1-я группа) уже через 3 месяца терапии и сохранялось на последующих этапах наблюдения (табл. 1).

Через 6 месяцев приема аллерговакцины АВ-1П симптомы АР снизились на 50% ($p_2=0,005$), после обычной фармакотерапии (3-я группа) – на 30,6% ($p_2=0,03$), выявлены межгрупповые различия ($p_{1,3}=0,04$). Через месяц после окончания АСИТ в 1-й группе достигнутые результаты лечения сохранялись ($p_3=0,003$), тогда как после прекращения фармакотерапии в 3-й группе приблизились к исходному значению ($p_3=0,05$).

Во 2-й группе пациентов, принимавших аллерговакцину АВ-2П, через 6 месяцев достигнуто уменьшение симптомов ринита на 54,3% ($p_2=0,008$), эффективность лечения существенно отличалась по сравнению с 3-й группой ($p_{2,3}=0,02$). Как и в группе АВ-1П, после прекращения приема аллерговакцины АВ-2П состояние пациентов оставалось стабильным без тенденции к ухудшению ($p_3=0,008$).

Таблица 1- Динамика симптомов АР на фоне терапии пероральными аллерговакцинами в сравнении с фармакотерапией по данным шкалы Т5SS (баллы)

Группы, метод лечения (число пациентов)	Исходно	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев	Снижение [#] (%)	p-значение
1-я группа, АВ-1П (n=11)	7,82 (6,0-10,0)	3,73(2,0-5,0)	3,73(2,0-5,0)	3,91(1,0-6,0)	-50,0* (от -75,0 до -33,0)	p ₁ =0,003 p ₂ =0,005 p ₃ =0,003
2-я группа, АВ-2П (n=10)	8,30 (7,0-10,0)	4,8 (1,0-8,0)	4,0 (2,0-5,0)	4,4 (2,0-5,0)	-54,3** (от -77,8 до -50,0)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,008 p ₃ =0,008
3-я группа, фармакотерапия (n=11)	6,90 (6,0-8,0)	4,82 (4,0-6,0)	4,82 (4,0-5,0)	5,82 (5,0-6,0)	-30,6 (от -37,5 до -22,0)	p ₁ =0,005 p ₂ =0,003 p ₃ =0,05

Примечания:

1. – Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25%-75%).
2. p₁ – различия данных через 3 месяца по сравнению с исходными; p₂ – различия данных через 6 месяцев по сравнению с исходными; p₃ – различия данных через 7 месяцев по сравнению с исходными.
3. * - p₁₋₃=0,04 – различия между 1-й и 3-й группами, ** - p₂₋₃=0,02 – различия между 2-й и 3-й группами.
4. # - снижение=100*(баллы через 6 мес - баллы исх/ баллы исх).

Динамика потребности в лекарственных средствах. Объем фармакотерапии, на фоне которой у пациентов уменьшились симптомы АР, в группах различался (рис. 1).

Антигистаминные ЛС исходно использовали большинство пациентов: 8 из 11 (73%) в 1-й группе; 8 из 10 (80%) во 2-й группе; 7 из 11 (65%) в 3-й группе. Через 6 месяцев лечения пероральными аллерговакцинами антигистаминные ЛС принимали только 3 пациента (27%) группы АВ-1П и 3 пациента (30%) группы АВ-2П, объем терапии снизился на 50% (0,0-100), (p=0,04) и на 63% (0,0-100,0), (p=0,04) соответственно. В 3-й группе, где проводилась обычная фармакотерапия АР снижения потребности в этих ЛС не зарегистрировано, напротив, с целью уменьшения симптомов АР дополнительно 4-м пациентам были назначены антигистаминные ЛС.

Интраназальные ГКС в группе АВ-1П до включения в исследование использовали 5 из 11 (45%) пациентов, через 6 месяцев терапии только 2 пациента (18%), объем терапии снизился на 83,3% (от -50 до -100, Ме 25%-75%), (p=0,04). В группе АВ-2П исходно иГКС получали 5 из 10 (50%) пациентов, через 6 месяцев

- 4 пациента (40%), объем терапии снизился на 75% (от -50,0 до -100,0), (p=0,07). В 3-й группе сравнения 6 из 11 (55%) пациентов использовали иГКС одновременно с антигистаминными ЛС в течение всего срока наблюдения, объем терапии иГКС через 6 месяцев был сокращен только у 2-х пациентов, у 1-го - увеличен и в целом по группе снизился на 16,7% (от -50,0 до -100,0), (p=0,5). Различий по числу пациентов, применяющих иГКС, исходно и через 6 месяцев лечения между группами не выявлено (p>0,05, критерий Фишера). Но у пациентов, принимавших аллерговакцину АВ-1П или аллерговакцину АВ-2П в сочетании с фармакотерапией АР, снижение потребности в иГКС существенно различалось с 3-й группой, получавшей только стандартную фармакотерапию АР (p₁₋₃=0,03 и p₂₋₃=0,02, соответственно).

Степень улучшения состояния пациента после АСИТ пероральными аллерговакцинами. Результаты оценки эффективности лечения пероральными аллерговакцинами врачом и самим пациентом совпадали. Итоговая эффективность лечения аллерговакциной АВ-1П составила: отличные результаты – у 3-х из 11

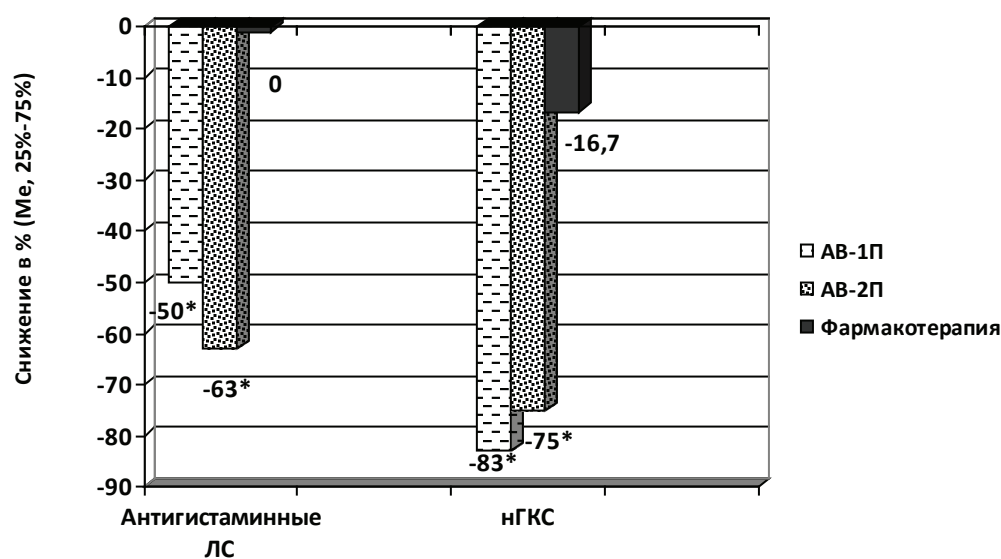


Рисунок 1 - Изменение потребности в лекарственных средствах у пациентов с АР через 6 месяцев лечения по сравнению с исходными данными (до лечения). * - $p < 0,05$ - статистически значимое отличие по сравнению с группой фармакотерапии.

пациентов; хорошие - у 5 из 11; удовлетворительные - у 3-х из 11 пациентов, неудовлетворительных результатов не выявлено.

При приеме аллерговакцины АВ-2П достигнуты следующие результаты лечения: отличные - у 2-х из 10 пациентов, хорошие - у 3-х из 10, удовлетворительные - у 5 из 10 пациентов, неудовлетворительных результатов не выявлено.

Динамика кожной сенсibilизации и иммунологических показателей. Внутрикожные тесты с аллергенами, входящими в состав аллерговакцин, проведены через 6 месяцев 10 пациентам из обеих опытных групп, учитывали снижение кожной сенсibilизации на 1 «+» или 2 «++» по сравнению с исходными данными. Отмечено у 7 из 10 пациентов (у 3-х из группы АВ-1П и 4-х из группы АВ-2П) снижение ($p=0,0001$) кожной сенсibilизации к 2-м и более аллергенам (табл. 2). Корреляции между динамикой кожной сенсibilизации к аллергенам и эффективностью лечения пероральными аллерговакцинами не выявлено ($r=-0,2$; $p=0,6$).

В процессе лечения уровни IgE-антител, IL-10 и TGF- β у пациентов изменялись разнонаправленно: выявлено как повышение, так и снижение этих показателей. В соответствии с полученными данными все пациенты были раз-

делены на 2 подгруппы: «А» - с повышением показателей после лечения; «В» - с понижением.

Уровень IgE-антител к аллергенам, входящим в состав аллерговакцин (к аллергену D. pteronyssinus для АВ-1П; к аллергену шерсть кошки - для АВ-2П) у 5-ти пациентов обеих групп снизился, у 3-х - повысился, у 2-х - не изменился (табл. 2). Выявлено, что повышение или понижение уровня IgE-антител после 6 месяцев пероральной АСИТ в известной мере зависит от исходного его уровня у пациентов. Так, исходно более высокий ($p_{A-B}=0,04$) уровень IgE-антител в подгруппе «В» у 4-х пациентов после лечения пероральными аллерговакцинами снизился - с 3-го (концентрация 3,50-17,49 kU/L) - существенно повышенного класса сенсibilизации до 2-го (концентрация 0,70-3,49 kU/L) - низкого, и наоборот, исходно более низкий уровень IgE-антител в подгруппе «А» у 2-х пациентов повысился - со 2-го до 3-го класса сенсibilизации. В случаях повышения уровня IgE-антител после приема пероральных аллерговакцин усиления симптомов аллергии не зарегистрировано. Обнаружено, что с динамикой уровня IgE-антител после приема аллерговакцин взаимосвязано изменение кожной сенсibilизации к аллергену ($r=-0,9$; $p=0,01$, коэффициент Спирмена). Корреляционной зависимости изменений уровня IgE-антител после перораль-

Таблица 2 – Изменение иммунологических показателей у пациентов с АР после приема пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П

Показатели	Подгруппа, число пациентов	Динамика показателей (Ме, 25%-75%)		
		До лечения	Через 6 месяцев	р-значение
Сенсибилизация к 2-м и более аллергенам (суммарно в «+»)	↓n=7	2,29 (2,0-3,0)	1,39 (1,0-2,0)	0,0001
IgE (kU/L), класс сенсибилизации	«А» ↑, n=3	2,17 (0,03-4,33) 2 класс	7,06 (0,04-14,08) 3 класс	0,5
	«В» ↓, n=5	14,73 (9,53-19,94) 3 класс p _{A-B} =0,04	2,72 (0,03-5,42) 2 класс	0,07
TGF-β (пг/мл)	«А» ↑, n=3	174,11 (92,28-255,93)	226,40 (156,27-296,54)	0,03
	«В» ↓, n=6	272,75 (145,19-369,13) p _{A-B} =0,06	126,91 (104,59-155,04)	0,03
IL-10 (пг/мл)	«А» ↑, n=5	16,52 (6,12-26,92)	51,86 (31,41-72,31)	0,04
	«В» ↓, n=4	73,44 (40,59-90,07) p _{A-B} =0,03	40,09(16,32-65,97)	0,08

Примечания:

↓ - снижение кожной сенсибилизации по сравнению с исходными данными (до лечения).

«А» ↑- подгруппа пациентов с повышением показателей после лечения; «В» ↓ - с понижением.

р - различия по сравнению с исходными данными.

p_{A-B} - различия исходного уровня показателя между подгруппами «А» и «В».

ной АСИТ с клинической эффективностью лечения не выявлено ($r=-0,28$; $p=0,24$).

Доказано, что пероральные аллерговакцины влияют на уровни IL-10 и TGF-β (табл. 2). На фоне приема аллерговакцин через 6 месяцев уровень IL-10 повысился относительно исходного у 5-ти из 9 пациентов ($p=0,04$), снизился - у 4-х пациентов ($p=0,07$), уровень TGF-β повысился у 3-х ($p=0,03$) и снизился у 6-х пациентов ($p=0,03$). Оказалось, что, как и в случаях с динамикой уровня IgE-антител, повышению уровней IL-10 и TGF-β после пероральной АСИТ соответствовали исходно более низкие их значения и, наоборот. Описанные изменения уровня IL-10 и TGF-β не оказывали влияния на эффективность лечения пероральными аллерговакцинами ($r=0,27$; $p=0,4$ и $r=0,4$; $p=0,3$ соответственно).

В 3-й группе (стандартная фармакотерапия) уровень IgE-антител к аллергену D.

Pteronyssinus, а также уровни IL-10 и TGF-β существенно не изменялись ($p>0,05$).

Безопасность применения пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П. Побочные реакции (местные и общие) наблюдались у 4 из 12 пациентов, принимающих аллерговакцину АВ-1П, и у 1 из 10 пациентов при приеме аллерговакцины АВ-2П.

Местные реакции при приеме АВ-1П зарегистрированы у 1-го из 12 пациентов. Клинические проявления местной реакции были типичными для сублингвальной и пероральной АСИТ - зуд слизистых оболочек ротовой полости, першение в горле, которые сохранялись в течение 2-х дней. У 2-х пациентов группы АВ-1П наблюдалось обострение АР, у 1-го – проявления аллергического конъюнктивита. Продолжительность этих реакций составила 2,3 (2,0-3,0) дня, их степень тяжести соответ-

ствовала минимальной интенсивности - 1 баллу. При приеме аллерговакцины АВ-2П местных побочных реакций не зарегистрировано, у 1-го из 10 пациентов наблюдали легкие симптомы ринита в течение 2-х дней. Все побочные реакции возникали вначале приема пероральных аллерговакцин и относились к категории легких. Ни в одном из случаев не потребовалась отмена лечения, все они проходили самостоятельно или купировались кратковременным назначением антигистаминных ЛС.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность новых пероральных низкодозовых аллерговакцин при лечении АР. Имеется ограниченное число исследований по лечению малыми дозами пероральных аллерговакцин [4, 5, 6]. Как правило, основное внимание в исследованиях уделяется высокодозовой иммунотерапии аллергенами (в режиме «насыщения»), поскольку считается, что она, как и подкожная АСИТ, более эффективна. Дозы аллергенов для пероральной или сублингвальной АСИТ, превышают парентеральные в 5-100 раз. Несмотря на высокую безопасность этих методов, высокодозовая АСИТ может сопровождаться системными побочными реакциями, описаны 3 случая анафилаксии без летального исхода при сублингвальной АСИТ [11, 12]. Кроме того, использование высокодозовой АСИТ существенно повышает стоимость лечения. В то же время имеются указания на отсутствие прямой зависимости лечебного эффекта от дозы аллергена при сублингвальной АСИТ [12]. Следует подчеркнуть, что механизмы низкодозовой и высокодозовой пероральной толерантности существенно различаются, так как вовлекаются разные клетки и цитокины. Пероральное введение высоких доз аллергена приводит к анергии или делеции эффекторных Т-клеток [13]. В развитии низкодозовой пероральной толерантности к аллергенам участвует ряд регуляторных CD4+Т-клеток (Tr): CD4+CD25+Т-лимфоциты – минорная субпопуляция CD4+Т-клеток, Т-регуляторные клетки 1 типа и Th3-клетки [14, 15]. На CD4+CD25+ Tr-клетках экспрессируются функционально значимые молекулы транскрипционного фактора Foxp3+, ингибитора костимуляции – CTLA-4, TNF-подобного рецептора – GITR, наличие которых необходимо для проявления супрессорной активности. Поскольку Tr-клетки имеют более высокое по

сравнению с другими Т-лимфоцитами сродство TCR к антигену, они могут быть активированы *in vitro* дозами антигенов в 10-100 раз меньшими, чем те, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток [14]. Tr-клетки оказывают супрессивное влияние на иммунный ответ посредством секреции IL-10 и TGF- β , мембраносвязанных цитокинов - mTGF- β , mIL-10, экспрессией поверхностных молекул - CTLA-4, PD-1, TGF- β R, IL-10R [15]. Показано, что многократное пероральное введение аллергенов способствует секреции Th3-клетками цитокинов IL-10 и TGF- β , которые переключает изотипы Ig в В-клетках на IgG4 и IgA [15]. Очевиден тот факт, что активация иммунной системы пациентов с аллергическими заболеваниями осуществляется очень низкими дозами аллергенов, присутствующими в окружающей среде. Исходя из этого, мы разработали пероральные аллерговакцины, содержащие дозу аллергенов примерно в 10-11 раз меньше ежемесячной парентеральной, то есть, согласно современной градации [16], новые пероральные аллерговакцины являются очень низкодозовыми. В нашем исследовании пероральная АСИТ проводилась очень низкими дозами аллергенов - на весь курс использовано 6,85 мкг (685 PNU) аллергенов. В ранее проведенных исследованиях показано, что оба варианта новых пероральных низкодозовых аллерговакцин оказывали положительное влияние на динамику симптомов атопической бронхиальной астмы (рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 128 пациентов) [8]. В настоящем исследовании у пациентов с АР при приеме аллерговакцины АВ-1П симптомы ринита уменьшились на 50%, при приеме АВ-2П – на 54,3%, причем достигнутые показатели сохранялись в течение последующего месяца наблюдения после окончания иммунотерапии. Полученные результаты удовлетворяют критериям эффективности АСИТ, согласно которым лечение считают успешным при уменьшении симптомов аллергического заболевания не менее чем на 20% [17]. Дополнительным показателем эффективности АСИТ, как известно, является снижение объема фармакотерапии, используемой пациентами [2, 17]. Показано, что у пациентов с АР существенно снизилась потребность в антигистаминных ЛС после приема аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П (на 50% и 63%), в иГКС – после приема

аллерговакцины АВ-1П (на 83,3%). Напротив, в группе сравнения объем стандартной фармакотерапии в течение 6 месяцев не изменялся. Из этого следует, что комбинированная терапия, включающая фармакотерапию и прием аллерговакцины, позволяет в более короткие сроки достичь ремиссии АР и сократить потребность в средствах симптоматической и патогенетической фармакотерапии.

Нами обнаружено супрессорное действие пероральной низкодозовой АСИТ на специфическую кожную чувствительность у пациентов с АР, которое обычно не выявляется в ранние сроки проведения высокодозовой подкожной и сублингвальной иммунотерапии. Аналогичное воздействие низкодозовых аллерговакцин показано нами в эксперименте [7], а также у пациентов с atopической бронхиальной астмой [8]. В некоторых исследованиях обнаружено снижение кожной сенсибилизации к аллергену после проведения высокодозовой пероральной АСИТ пациентам с atopической бронхиальной астмой [4, 18] и пищевой аллергией [19].

Низкие дозы пероральной аллерговакцины АВ-1П или АВ-2П у пациентов с atopической бронхиальной астмой могут изменять уровни IgE-антител и иммунорегуляторных цитокинов IL-10 и TGF- β через 6 месяцев от начала лечения [8], снижая исходно повышенный их уровень и повышая низкий уровень, то есть, модулируя иммунный ответ. Подобные изменения подтвердились и у пациентов с АР в настоящем исследовании. По нашим данным снижение или увеличение IgE-антител к аллергену взаимосвязано с их исходным уровнем, вероятно, зависит также от вида и дозы аллергена, продолжительности курса АСИТ, индивидуальной иммунологической реактивности пациента. Как известно, изменения уровня IgE-антител не всегда связаны с эффективностью АСИТ, более того, в ранние сроки лечения их уровень может возрастать [11]. Представляется интересной выявленная нами сильная корреляционная связь ($r=-0,9$; $p=0,01$) динамики уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов с изменениями кожной чувствительности к причинно-значимым аллергенам через 6 месяцев приема аллерговакцин, доказывающая иммуносупрессивное действие низкодозовой пероральной АСИТ. Показано, что уже в ранние сроки от начала лечения

(через 6 месяцев) низкодозовые пероральные аллерговакцины изменяли уровни IL-10 и TGF- β , что подтверждает, что только АСИТ, но не фармакотерапии, оказывает позитивное воздействие на иммунопатогенез аллергического заболевания, изменяя клеточный ответ на аллерген.

Следует отметить высокую безопасность низкодозовых пероральных аллерговакцин, удобство их применения, что позволяет проводить курсы лечения вне лечебных учреждений, в домашних условиях в соответствии с указаниями врача-аллерголога, достигая улучшения состояния пациентов в кратчайшие сроки. Такой режим терапии пациенты легко соблюдают, что расширяет возможность проведения АСИТ сразу после установления диагноза аллергического заболевания, как в сочетании с фармакотерапией, так и в период ремиссии, для предупреждения его прогрессирования [1, 11].

Заключение

1. Низкодозовые пероральные аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П, применяемые в течение 6 месяцев, эффективны при лечении пациентов с аллергическим ринитом, так как они уменьшали симптомы заболевания на 50%-54,3%, причем достигнутые показатели сохранялись в течение последующего месяца наблюдения после окончания иммунотерапии. Аллерговакцины уменьшали зависимость от антигистаминных лекарственных средств и интраназальных глюкокортикостероидов.

2. Прием пероральных низкодозовых аллерговакцин индуцировал иммунологическую толерантность к аллергенам: угнетал специфическую кожную реакцию на аллерген у большинства пациентов с аллергическим ринитом, модулировал уровни IgE-антител и иммуносупрессивных цитокинов (IL-10 и TGF- β) в крови.

3. Аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П обладали высокой безопасностью, так как зарегистрированные побочные реакции у некоторых пациентов относились к категории легких и не требовали отмены лечения.

4. Аллергенспецифическую низкодозовую иммунотерапию при аллергическом рините рекомендуется применять сразу после установления диагноза как в сочетании с фармакотерапией, так и в период ремиссии заболевания.

Литература

1. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clinical and Translational Allergy. – 2012. – P. 2–20.
2. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J. Brozek [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 466–67.
3. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 1–42.
4. Новиков, Д.К. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 37–50.
5. Scadding, G.K. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite / G.K. Scadding, J. Brostoff // Clin Allergy. – 1986. – Vol. 16. – P. 483–491.
6. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals / E.C. TePas [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 1–2.
7. Выхристенко, Л.Р. Доклинические исследования безопасности и влияния на систему иммунитета пероральной низкодозовой аллерговакцины / Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко, Н.В. Дудко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 4. – С. 45–51.
8. Выхристенко, Л.Р. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при атопической бронхиальной астме / Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 26–40.
9. Simons, F.R. Learning impairment and allergic rhinitis / F.R. Simons // Allergy Asthma Proc. – 1996. – Vol. 17. – P. 185–189.
10. Адо, А.Д. Бронхиальная астма // Частная аллергология / А.Д. Адо, Н.В. Адрианова. – М. : Медицина, 1976. – С. 57–210.
11. Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper / J. Philippe [et al.] // WAO Journal. – 2009. – P. 233–281.
12. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review / S. Cox [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, № 5. – P. 1021–1035.
13. Mayer, L. Therapeutic potential of oral tolerance / L. Mayer, L. Shao // Nature Reviews Immunology. – 2004. – № 4. – P. 407–419.
14. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state / T. Takahashi [et al.] // Int Immunol. – 1998. – Vol. 10. – P. 1969–1980.
15. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance / A. Taylor [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 135, № 1. – P. 73–82.
16. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2003. – Vol. 90, № 1. – P. 1–40.
17. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce / G. W. Canonica [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 317–324.
18. Immunotherapy with an oral Alternaria extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters / A. Criado Molina [et al.] // Allergol Immunopathol. – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 319–330.
19. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results / G. Patriarca [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 459–465.

Поступила 25.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Выхристенко Л.Р. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Выхристенко Людмила Ростиславна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. ФОКУС НА СПОНТАННУЮ АГРЕГАЦИЮ

КОЗЛОВСКИЙ В.И.*, КОВТУН О.М.*, СЕРОУХОВА О.П.*, ДЕТКОВСКАЯ И.Н.***, КОЗЛОВСКИЙ И.В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»

Резюме.

В обзорной статье приведены современные представления и строения и функции тромбоцитов, механизмах их стимулированной и спонтанной агрегации. Особое внимание уделено методам выявления спонтанной агрегации тромбоцитов. Показано, что спонтанная агрегация тромбоцитов имеет место при многих заболеваниях, увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф и других тромботических осложнений. В исследовании авторов спонтанная агрегация тромбоцитов наблюдалась у 66% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени и 48,4% - с АГ II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести и была ассоциирована с гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов.

Abstract.

Modern conceptions of the structure and function of platelets, mechanisms of their stimulated and spontaneous aggregation are presented in this review article. Particular attention is paid to methods of detecting spontaneous aggregation of platelets. It has been shown that spontaneous platelet aggregation occurs in many diseases, increasing the risk of cardiovascular events and other thrombotic complications. In their study the authors observed spontaneous platelet aggregation in 66% of patients with arterial hypertension (AH) stage II and in 48,4% of cases with AH stage II combined with chronic obstructive pulmonary disease of various degree of severity, and it was associated with hypercholesterolemia.

Key words: aggregation of platelets.

В настоящее время показано, что повышение агрегации тромбоцитов является важным элементом патогенеза как развития, прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, так и возникновения осложнений.

Механизмы активации тромбоцитов могут быть различными и зависят от состава плазмы крови, изменений функционального состояния и структуры мембран тромбоцитов. Значительная роль принадлежит и изменению функционального состояния эндотелия с утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств. Показано, что при дисфункции эндотелия в крови повышен уровень адгезивных протеинов (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-

1], E-селектин [ELAM-1], vascular cell adhesion molecule-1 [VCAM-1], фактор фон Виллебранда [VWF], тромбомодулин) [10].

Особое значение имеет спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ), когда избыток агрегатов тромбоцитов циркулирует в системном кровотоке. За этим следует целый ряд изменений и, прежде всего, в мелких сосудах.

Длительное повышение спонтанной агрегации тромбоцитов может приводить к ремоделированию сосудистой стенки и, прежде всего, мелких сосудов.

Строение тромбоцитов

В крови здорового человека при световой микроскопии различают четыре основные формы тромбоцитов [31]:

1. Нормальные (зрелые) тромбоциты ($87,0 \pm 0,13\%$);
2. Юные (незрелые) тромбоциты ($3,20 \pm 0,13\%$);
3. Старые тромбоциты ($4,10 \pm 0,21\%$);
4. Формы раздражения ($2,50 \pm 0,1\%$).

Поверхность тромбоцитов представлена двухслойной мембраной, состоящей из белков и липидов. Гликопротеины поверхности тромбоцитов играют ведущую роль в адгезии тромбоцитов к белкам субэндотелиального матрикса, во взаимодействии с лигандом (коллагеном и тромбином). На мембране тромбоцита представлены также рецепторы для фибронектина, ламинина, витронектина и фактора Виллебранда. Тромбоциты при активации экспрессируют также молекулы адгезии семейства селектинов. Аминосодержащий конец внеклеточной части этой молекулы содержит лектин, который обеспечивает взаимодействие тромбоцита с лейкоцитом. Утрата этого гликопротеина с поверхности клетки связана с процессом старения тромбоцитов *in vivo*.

В цитоплазме тромбоцита присутствует несколько типов гранул:

- крупные альфа-гранулы, содержащие гликопротеины (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), белки, связывающие гепарин (фактор 4 тромбоцитов, который также регулирует проницаемость сосудов, хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов), факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β , фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпителия, фактор роста фибробластов, инсулинопод-

обный фактор роста), факторы свертывания (тромбопластин, фактор V и др.) и тромбоспондин – участвуя в процессах свертывания крови, воспаления, регенерации;

- плотные дельта-гранулы, содержащие АДФ, АТФ, Ca^{2+} , серотонин, гистамин;

- лизосомы и микропероксисомы, содержащие протеолитические ферменты.

В крови тромбоциты циркулируют 5-11 дней, а затем разрушаются в печени, легких и селезенке.

Механизмы стимулированной агрегации тромбоцитов

Активацию и последующую агрегацию тромбоцитов вызывают различные по природе вещества (табл. 1): тромбин (один из мощнейших индукторов агрегации), коллаген, АДФ, адреналин, серотонин, простагландины PgG_2 и PgH_2 , арахидоновая кислота, тромбоксан A_2 , фактор активации тромбоцитов (ФАТ), а также вещества, отсутствующие в организме – форболовые эфиры, латекс, лектины, ионофор A23187, бактерии (порин *Salmonella typhimurium*, бактериальный липополисахарид [9] и пр.) и др.

Под воздействием индукторов агрегации происходит видоизменение формы тромбоцитов от дисковидной до сферической с образованием псевдоподий и склеивание их – адгезия тромбоцитов. Изменение морфологии тромбоцита обусловлено изменением цитоскелета клетки за счет сократительных белков, регулируемых уровнем кальция, за которым следует

Таблица 1 – Активаторы тромбоцитов

In vivo			In vitro
В норме		При патологии	
В крови в области поврежденного сосуда	В поврежденной стенке сосуда	В крови	
АДФ Адреналин Серотонин Вазопрессин Тромбин Плазмин Тромбоксан A_2 Фактор фон Виллебранда	Коллаген Фактор фон Виллебранда	Протеолитические ферменты Антитромбоцитарные антитела Комплексы антиген-антитело Бактерии Вирусы Опухолевые клетки	АДФ Тромбин Синтетические аналоги тромбоксана A_2 Ристомин Коллаген Адреналин

выброс содержимого гранул во внеклеточное пространство.

Степень агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения (выброса содержимого гранул в окружающую среду) зависит от природы агрегирующего агента и его дозы. При малой силе агрегирующего агента происходит только высвобождение содержимого плотных гранул, тогда как сильные агреганты инициируют выброс веществ из α -гранул и лизосом (реакция высвобождения).

Активацию тромбоцитов объясняют несколькими механизмами: образованием тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты; деградацией фосфатидилинозитолов до фосфатидной кислоты, связывающей кальций; образованием фактора активации тромбоцитов – лизолецитинового компонента фосфолипидов мембраны кровяных пластинок.

При активации тромбоциты связываются с молекулами адгезии, такими как фактор фон Виллебранда – ФВ (синтезируемый эндотелиоцитами и содержащийся в небольшом количестве в тромбоцитах), который

взаимодействует с гликопептидами Ib и Ia на поверхности тромбоцита. Этот фактор также участвует в тромбоцит-тромбоцитарном взаимодействии через связывание гликопротеина Pb/IIIa. Адгезия тромбоцитов, опосредованная ФВ, происходит наиболее интенсивно при высоких скоростях сдвига, т.е. в артериях. При многих заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, опухоли различной локализации, гестоз и т.д.), уровень ФВ в крови значительно повышается.

При низком напряжении сдвига (в случае повреждения стенок крупных артерий, вен) тромбоциты присоединяются к коллагену непосредственно через коллагеновые рецепторы их плазматической мембраны – гликопротеины Ia-IIa (GPIa-IIa).

Общая схема активации тромбоцитов и основные эффекты острого и хронического повышения агрегационной активности тромбоцитов показаны на рисунке 1.



Рисунок 1 – Общая схема активации тромбоцитов и основные эффекты.

Примечание: АДФ – аденидинуклеотид; PgG_2 & PgH_2 – простагландины G_2 и H_2 ;

ФАТ – фактор активации тромбоцитов; ФВ – фактор фон Виллебранда.

Спонтанная агрегация тромбоцитов и возможные механизмы ее возникновения

Кроме стимулированной агрегации тромбоцитов, выделяют так называемую спонтанную агрегацию. Изменение состава плазмы (повышение в крови уровня ряда биологически активных веществ) обуславливают повышенную способность тромбоцитов к формированию агрегатов.

Ниже приведены факторы, при которых повышается агрегация тромбоцитов.

Изменение напряжения сдвига. *In vivo* в условиях воздействия сил сдвига, превышающих нормальные (например, при повышении артериального давления), тромбоциты могут спонтанно активироваться без контакта с субэндотелием. Полагают, что это связано с повышением афинности ФВ к рецепторам тромбоцитов в этих условиях. Он связывается с гликопротеинами GP Ib и GP IIb/IIIa одновременно, приводя к образованию подвижных тромбоцитарных агрегатов. Усиливают этот процесс АДФ и адреналин. Механизм этого действия неясен. Исследования показали, что ингибирование циклооксигеназы аспирином оказывает небольшое влияние на агрегацию тромбоцитов под воздействием напряжения сдвига, а агенты, повышающие уровень внутриклеточной цАМФ, такие, как простациклин, ингибируют механически индуцированную агрегацию [28]. Кроме того, значительное воздействие сил сдвига на эндотелий приводит к его денудации с обнажением коллагена.

Увеличение количества рецепторов на поверхности тромбоцитов. В исследовании Сироткиной О.В. и коллег спонтанная агрегация тромбоцитов коррелировала с количеством GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов ($r=0,39$, $p<0,05$) [38].

Разрушение клеток крови (внутрисосудистый гемолиз). Наличие повышенного количества старых тромбоцитов, склонных к разрушению в сосудистом русле и выбросом биологически активных веществ, также может быть ответственно за развитие спонтанной агрегации [1].

В развитие САТ существенный вклад вносят другие клеточные элементы крови: эритроциты и лейкоциты. Ряд заболеваний сопровождается структурными изменениями мембран

эритроцитов, снижением их деформируемости и повышенным разрушением «жестких» эритроцитов в системном кровотоке, прежде всего, в местах наибольших гемодинамических нагрузок. Высвобождаемые из разрушенных эритроцитов биологически активные вещества, в частности АДФ, активируют тромбоциты и могут приводить к их агрегации. Наличие повышенной хрупкости эритроцитов коррелирует со спонтанной агрегацией тромбоцитов [11].

Повышение адгезии моноцитов приводит к развитию дисфункции эндотелия и последующей активации тромбоцитов [10].

Влияние стабилизаторов. У некоторых пациентов может наблюдаться спонтанная агрегация тромбоцитов или так называемая ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения. У таких лиц точный подсчет числа тромбоцитов может быть осуществлен при взятии крови с цитратом в качестве антикоагулянта. Агрегация тромбоцитов может быть и с другими реагентами, такими, как гепарин или цитрат. Эти антикоагулянты также могут приводить к структурным изменениям клеток. Многие исследователи предлагают использовать только один стандартный антикоагулянт - K_2 ЭДТА в концентрации 1,5-2,2 мг на 1 мл крови. Однако и это не спасает от появления артефактов. При наличии аутоантител к тромбоцитам ЭДТА индуцирует агрегацию тромбоцитов, что проявляется псевдотромбоцитопенией.

Остается спорным вопрос об участии тромбосана A_2 в спонтанной агрегации тромбоцитов [17, 22].

Методы исследования спонтанной агрегации тромбоцитов

Большинство методов исследования САТ можно разделить по принципу из выполнения на две основные группы: 1) оптические (измерение оптической плотности суспензии тромбоцитов), 2) визуальные (непосредственная морфологическая оценка агрегированных тромбоцитов или изменение их количества). Оценивают как наличие агрегатов тромбоцитов в исследуемой плазме или цельной крови, так и агрегационную активность тромбоцитов в ответ на неспецифические стимулы (длительное вращение в центрифуге, встряхивание). Иногда наличие САТ оценивают по степени их дезагрегации.

Методы оценки агрегационной активности тромбоцитов в образце цельной крови позволяют учитывать клеточное и плазменное окружение тромбоцитов, т.е. в условиях, приближенных к физиологическим; нет необходимости центрифугировать кровь и, следовательно, подвергать дополнительному механическому воздействию тромбоциты; выраженная гиперлипидемия не влияет на точность результатов исследования в отличие от оптических методов.

Оптические методы

Наиболее распространенным методом оценки как индуцированной, так и спонтанной агрегации тромбоцитов является турбидиметрический метод Борна [3], основанный на исследовании изменений оптической плотности плазмы. Изменение оптических свойств исследуемого раствора в процессе агрегации тромбоцитов обусловлено уменьшением общей рассеивающей поверхности клеток в результате их склеивания друг с другом.

При анализе любых агрегатограмм оценивают общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая; полная, неполная; обратимая, необратимая), степень агрегации (достижение максимальной агрегации), ско-

рость агрегации (изменение оптической плотности плазмы за первую минуту или угол наклона кривой на этапе бурной агрегации).

Метод Friedlander (PAT III). Из цитратной крови, взятой из локтевой вены, сразу готовится богатая тромбоцитами плазма путем центрифугирования при комнатной температуре в течение 10 минут при 1000 оборотах в минуту. Прогревают полученную плазму в течение 90 секунд при температуре 37°C и помещают пробирку с плазмой в агрегометр. Агрегация тромбоцитов измеряется турбидиметрическим способом. После прогревания в кювету опускают мешалку, вращающуюся со скоростью 4000 об./мин. Ведется непрерывная запись агрегации в течение 10 минут, оценивается разница между первоначальной и конечной оптической плотностью. Агрегация считается спонтанной, если изменения в оптической плотности составляют 10 и более единиц. Измеряется время спонтанной агрегации как время от начала агрегации до точки, при которой оптическая плотность достигает 20 единиц [1].

Авторы отмечают, что спонтанная агрегация выявлялась, если концентрация тромбоцитов в плазме составляла больше 320 000/мл. Выше этого уровня степень агрегации была пропорциональна количеству тромбо-

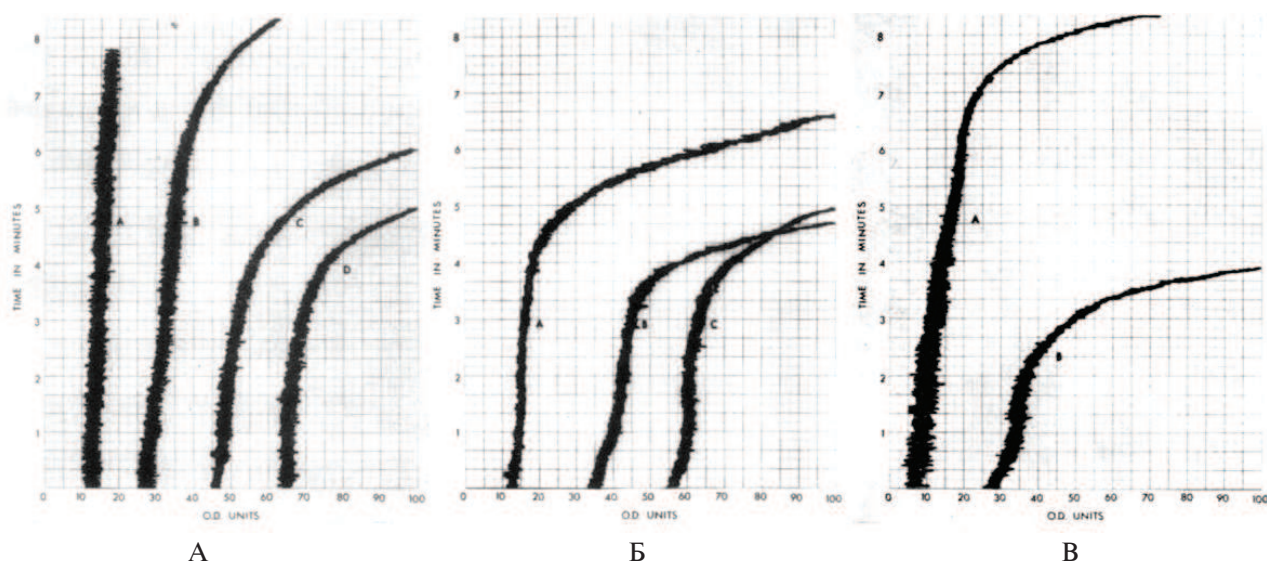


Рисунок 2 – Изменение интенсивности САТ при различных условиях: А – влияние концентрации тромбоцитов на спонтанную агрегацию (соотв. 280 000, 325 000, 375 000 и 495 000 кл/мм³); Б – влияние скорости вращения центрифуги на САТ (соотв. 1000, 2000 и 4000 об./мин); В – влияние времени отстаивания богатой тромбоцитами плазмы при 20°C (соотв. сразу после взятия и через 2 часа) [1].

цитов (рис. 2А) [1]. Время спонтанной агрегации было обратно пропорционально скорости вращения мешалки (рис. 2В), а также времени исследования: 5-10 минут тотчас после взятия до 3-5 минут, если богатая тромбоцитами плазма находилась при комнатной температуре в течение 2 часов (рис. 2Б) [1]. Однако если забор плазмы осуществлялся из цельной крови, то через 2 часа хранения при комнатной температуре спонтанная агрегация тромбоцитов не определялась. Свободный гемоглобин в этих образцах не был выявлен.

Если в богатой тромбоцитами плазме определялась спонтанная агрегация, то индуцированная агрегация при добавлении АДФ, адреналина, норадреналина, коллагена или тромбина также характеризовалась чрезмерным ответом. Добавление гепарина к богатой тромбоцитами плазме не тормозило спонтанной агрегации [1].

В бедной тромбоцитами плазме спонтанная агрегация не происходила, хотя при ее центрифугировании и получении богатой тромбоцитами плазмы этот феномен встречался. Это предполагает, что агрегирующий фактор выделяется из тромбоцитов в процессе исследования. Этим фактором является АДФ, который запускает агрегацию, а выделенный из тромбоцитов вторично АДФ поддерживает этот процесс [1].

Другой способ определения спонтанной агрегации тромбоцитов состоит в оценке угла наклона кривой агрегации. Если угол α превышал 60° , то такую агрегацию считали сильной; если меньше 40° – отсутствие спонтанной агрегации [5]. В другом исследовании оценивалось время наступления САТ (критерий – увеличение оптической плотности на 20% и выше). Если агрегация наступала в течение 10 минут от начала перемешивания, то она считалась выраженной, 10-20 минут – умеренной [18].

Оценка САТ по степени дезагрегации *in vitro*. С помощью оптического агрегометра записывают в течение 6 минут кривую дезагрегации после добавления к 0,3 мл богатой тромбоцитами плазмы 0,01 мл 0,1 М раствора динатриевой соли ЭДТА через 30 секунд после начала перемешивания. По максимальной величине радиуса дезагрегации судят о величине внутрисосудистой агрегации тромбоцитов [36].

Исследование САТ с помощью лазерных агрегометров. Метод предложен в 1989 году З.А. Габбасовым и соавторами [33]. Основан на анализе флуктуаций светопропускания (ФСП), вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов, и используется для исследования кинетики агрегации. Отличается высокой чувствительностью, что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегации субклеточных частиц и макромолекул.

Частицы классифицируют по размерам на мелкие (интенсивность отраженного света, выраженного в вольтах (В) – 0,025-0,4 В или 9-25 мкм), средние (0,4-1 В или 25-50 мкм) и большие (1-2,048 В или 50-70 мкм). В числовом значении это составляет соответственно 0,07-1,4; 1-11 и 11-31 тысячи тромбоцитов в одном агрегате. Для кривых среднего размера иногда вычисляют также показатель агрегации, равный квадрату степени агрегации минус 1. Показатель агрегации отражает относительное увеличение среднего радиуса агрегатов и равен 0 при отсутствии агрегации.

Метод Г.Я. Левина и М.Н. Ехорихиной [29]. Заключается в вычислении интегральной оптической плотности суспензии тромбоцитов, помещенных между двумя плоскопараллельными пластинами, вращающимися навстречу друг другу, в условиях сдвигового потока. Производится видеозапись процесса и последующая компьютерная обработка полученных микрофотоснимков с помощью специально разработанной программы. Вычисляемый показатель содержит, по сути, информацию об объеме агрегата, поскольку количество точек объекта на изображении пропорционально площади объекта, а оптическая плотность характеризует толщину агрегата в каждой точке. Оценивают степень и скорость спонтанной агрегации тромбоцитов:

1. Степень агрегации – по суммарной максимальной интегральной оптической плотности тромбоцитарных агрегатов (усл.ед.).

2. Скорость агрегации – по суммарной интегральной оптической плотности тромбоцитарных агрегатов через 180 с. после начала процесса агрегации (усл.ед.).

Микроскопия в диагностике спонтанной агрегации тромбоцитов

Световая микроскопия. Исследуют мазок крови при микроскопии, при этом следует обращать внимание на соотношение числа отдельно лежащих тромбоцитов и их агрегатов, состоящих из 3-5 и более клеток. Этот феномен лучше выявляется при просмотре осадка, полученного при интенсивном центрифугировании богатой тромбоцитами плазмы (20-30 мин при 6000 об/мин). В норме агрегаты тромбоцитов не должны выявляться.

Метод РАТ I. Каплю богатой тромбоцитами плазмы, термостатируемой при температуре 37°C, наносят на пластиковую пластинку и выдерживают в течение 30 минут. Препараты затем промывают, фиксируют и высушивают. Оценивают наличие САГ с помощью микроскопа: в норме агрегаты не выявляются, при патологии видны скопления тромбоцитов [7].

Метод К.К. Wu и J.C. Hoak в модификации S.K. Bowry [4]. Метод оценки спонтанной внутрисосудистой агрегации, основанный на изучении процесса дезагрегации *in vitro*. В основе метода лежит подсчет тромбоцитов из венозной крови в растворе, содержащем ЭДТА и формалин (раствор А), который немедленно фиксирует отдельно лежащие тромбоциты и их агрегаты, и только ЭДТА (раствор В). Спонтанная агрегация тромбоцитов рассчитывается по формуле: $(A - B):A \times 100\%$, где А – количество тромбоцитов в пробирке с раствором ЭДТА, а В – количество тромбоцитов в пробирке с формалином и ЭДТА. У здоровых людей спонтанная агрегация тромбоцитов в венозной крови чаще отсутствует (т.е. А=В), пределы нормальных колебаний составляют от 0 до 4% [25].

Метод Н.И. Тарасовой (1982) [37]. По этому методу учитывается убыль тромбоцитов из цельной цитратной крови после 3-минутного взбалтывания ее на встряхивателе АВУ-1 со скоростью 90-100 раз в 1 мин. В пробирку с 0,5 мл крови, подвергавшейся встряхиванию, вводится 1 мл 1% раствора формалина в изотоническом растворе хлорида натрия. Вторая пробирка с контролем не подвергается встряхиванию, и в содержащуюся в ней кровь того же исследуемого через 3 мин также вводится раствор формалина. Кровь в обеих пробирках отстаивается 30 мин, после чего в надосадоч-

ном слое подсчитывается число тромбоцитов. В норме разница в количестве тромбоцитов не превышает 20%, при повышенной наклонности к агрегации она возрастает.

Сканирующая электронная микроскопия. Кровь или суспензию тромбоцитов, фиксируют глутаровым альдегидом в течение 1,5 часов при комнатной температуре, затем помещают на поликарбонатные мембраны с порами диаметром 0,22-0,40 мкм, обезвоживают. Подсчет тромбоцитов различной формы осуществляется в сканирующем электронном микроскопе, определяется процентное содержание различных по форме клеток к их общему количеству. Об активности клеток судят по изменению их формы, выраженности псевдоподий, образованию межклеточных агрегатов (рис. 3).

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) [34]. С помощью АСМ можно проводить морфофункциональный анализ тромбоцитов с выделением стадий адгезии, распластывания, реакции высвобождения, агрегации (рис. 4). Образец тромбоцитов инкубируют на предметном стекле во влажной среде при 20°C в течение 15-20 минут, затем клетки фиксируют метанолом и тщательно отмывают и высушивают препарат при 20°C. Для исследования поверхности используют сканирующий зондовый микроскоп. Адгезированные тромбоциты имеют расширенные псевдоподии, при агрегации тромбоцитов и развитии реакции высвобождения тромбоциты теряют гранулы и выглядят как распластанные «тени тромбоцитов».

Другие методы исследования

Метод регистрации убыли тромбоцитов.

Цельную цитратную кровь помещают в прибор для встряхивания на 60 минут. Определяют отношение (в процентах) количества тромбоцитов до и после встряхивания. Чем больше снижается уровень тромбоцитов, тем более выражена «спонтанная» агрегация [13].

Сканирующая поточная цитометрия.

Метод и прибор разработаны В.П. Мальцевым и коллегами [26]. Со скоростью до 600 частиц в секунду цитометр записывает индикатрису светорассеяния каждой, структура которой зависит от свойств частицы (размер, плотность, форма). Специально разработанный алгоритм позволяет восстановить по индикатрисе свой-

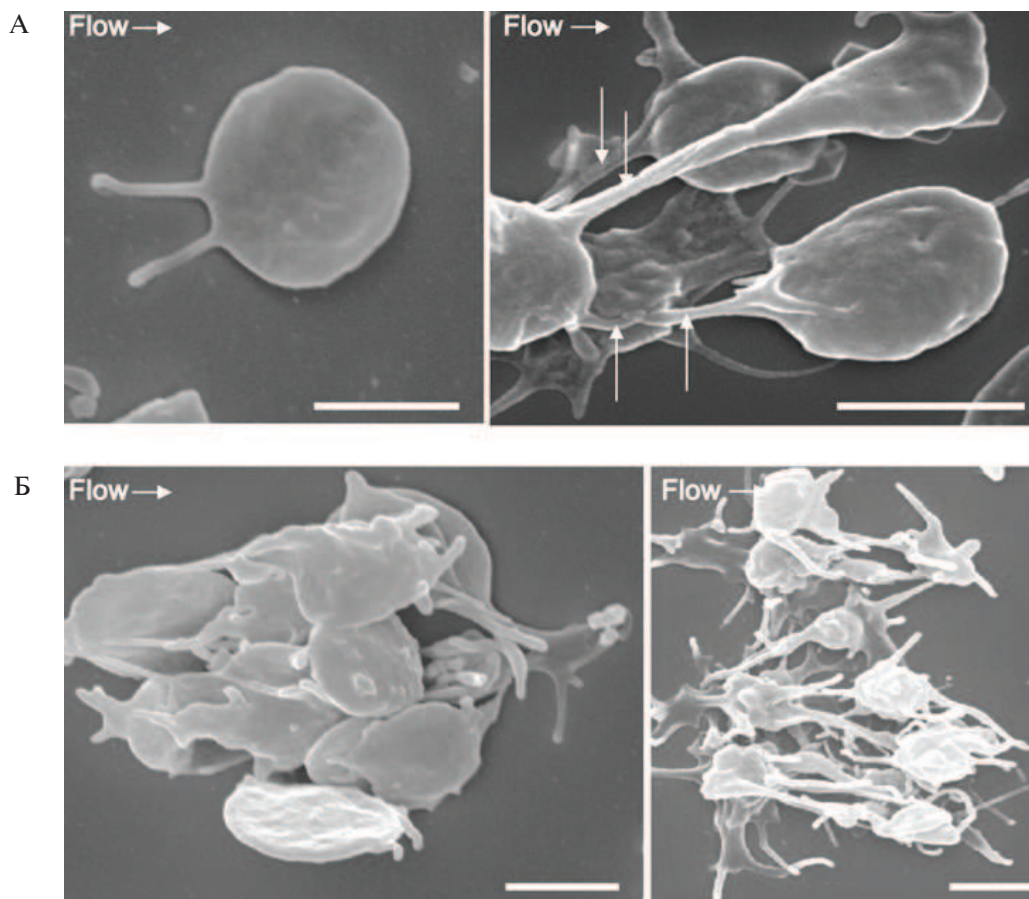


Рисунок 3 – А – образование псевдоподий и адгезия тромбоцитов;
Б – адгезия и агрегация тромбоцитов [14].

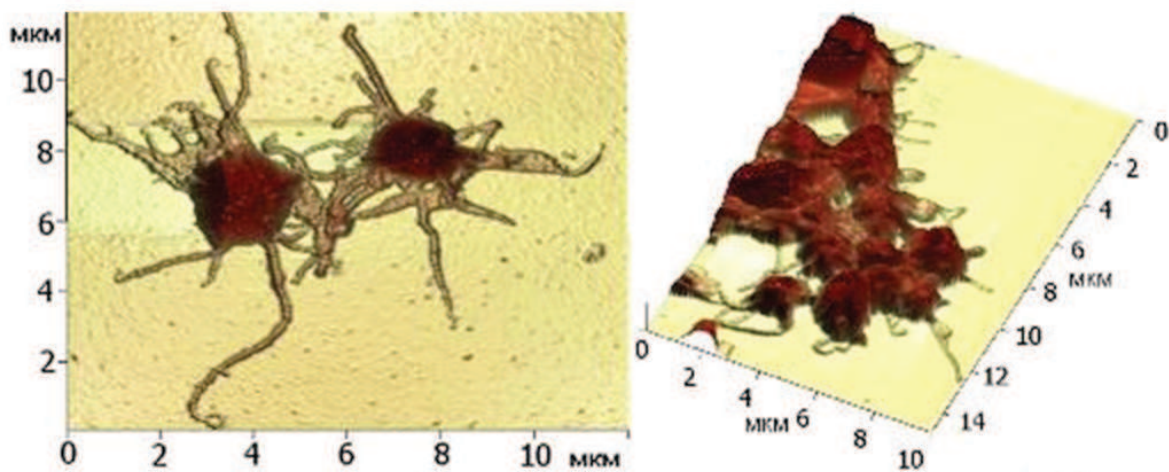


Рисунок 4 – АСМ-изображение активированных (А) и агрегированных (Б) тромбоцитов [34].

ства частицы и идентифицировать ее. Одновременно с индикатрисой светорассеяния проточный цитометр измеряет флуоресценцию той же частицы.

Наличие спонтанной агрегации тромбоцитов оценивается по регистрации уровня тромбоцитарного фактора 4 и β -тромбоглобулина, выделению L- и P-селектина или активирован-

ных гликопротеинов (GP Ib и GP IIb/IIIa) с использованием моноклональных антител.

Импедансная агрегометрия. В кювету с цельной кровью погружают электрод, на котором формируется монослой тромбоцитов. На другой электрод подают другое напряжение и измеряют сопротивление, возникшее на первом электроде вследствие покрывающих его тромбоцитов. При наличии спонтанной агрегации, а также при внесении индукторов агрегации и привлечении новых тромбоцитов в место агрегации, толщина слоя клеток и, соответственно, сопротивление на электроде возрастают пропорционально интенсивности агрегации. Метод позволяет исследовать агрегацию тромбоцитов в присутствии всех клеточных и плазменных элементов крови в приближенных к физиологическим условиям [2].

Подготовка к взятию крови для исследования агрегации

Для предотвращения преждевременной активации тромбоцитов при взятии образца крови необходимо соблюдать ряд условий.

Кровь следует брать между 7 и 9 часами утра, когда активность системы гемостаза максимальна. За 12 часов до взятия крови следует воздержаться от приема пищи. За 20-30 минут до забора крови физическая активность должна быть минимальной, любые процедуры (лечебные, диагностические) должны быть исключены.

Забор производится из локтевой вены. Венепункцию рекомендуется толстой и короткой иглой (диаметр 1,2 мм, длина менее 5 см) осуществлять без наложения жгута либо, если это невозможно, время венозного застоя не должно превышать 1 минуты [27]. Затем кровь смешивают с антикоагулянтом (например, цитратом натрия в отношении 9:1) и осторожно перемешивают плавным переворачиванием на 180° не менее 4 раз, лучше 8-10 раз. Необходимо избегать контакта крови со стенками пробирки до смешивания со стабилизатором [28]. Пробирки нельзя встряхивать. Это может вызвать пенообразование и гемолиз, механический лизис эритроцитов и других клеток [30].

Хранят пробирки до исследования при комнатной температуре, т.к. холод вызывает активацию тромбоцитов. При использовании цельной крови хранение образцов возможно

до 3 часов, богатую тромбоцитами плазму исследует не позднее 2 часов после получения.

Все исследования проводятся в силиконизированной стеклянной посуде или оборудовании из полимерных материалов. Для исследования непригодна плазма с признаками гемолиза, липемическая, содержащая примесь эритроцитов.

Соблюдение этих условий важно для предупреждения преждевременной активации клеток еще до начала агрегометрии.

За 7-10 дней до исследования отменяют лекарственные средства, влияющие на агрегацию клеточных элементов крови: дезагреганты (дипиридамол и его производные, ацетилсалициловая кислота и ее производные, клопидогрель, абциксимаб, тиклопидин), индометацин, гироксиклорохин, фенилбутазон, сульфин-пиразон, низкомолекулярные декстраны, трициклические антидепрессанты.

При стандартном добавлении цитрата натрия в цельную кровь в отношении 1:9, уровень гематокрита может существенно повлиять на конечную концентрацию цитрата натрия в плазме крови. Гематокрит в пределах между 0,25-0,55 (25-55%) несущественно влияет на результаты. Низкий гематокрит приводит к более низкой концентрации цитрата натрия в плазме, что может спровоцировать агрегацию клеток крови еще до исследования. Высокий гематокрит, наоборот, ведет к увеличению концентрации стабилизатора в плазме и гипокоагуляции [28].

Спонтанная агрегация тромбоцитов при различных патологических состояниях и ее клиническое значение

У молодых здоровых людей спонтанную агрегацию выявляют редко.

Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов отмечается при ряде патологических состояний (табл. 2) [6, 8, 15, 16, 19, 21, 32].

Ряд исследователей выявили повышение частоты и выраженности спонтанной агрегации с возрастом [12].

В последнее время спонтанная агрегация тромбоцитов, наряду с общеизвестными факторами риска атеротромбоза (курение, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение диастолического АД, гипергликемии) выделяется

Таблица 2 – Патологические состояния, сопровождающиеся повышением частоты спонтанной агрегации тромбоцитов

Атеросклероз	Пневмонии
Ишемическая болезнь сердца	Пиелонефриты
Артериальная гипертензия	Другие инфекционные заболевания
Сахарный диабет	Гломерулонефриты
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	Новообразования
Хроническая обструктивная болезнь легких	Полицитемия
Васкулиты	Тромбофилии
Антифосфолипидный синдром	Лейкозы
Системная красная волчанка	Эффекты некоторых медикаментов (гормональные контрацептивы)
Синдром Рейно	Синдром сонного апноэ
Болезнь Бехчета	

как независимый фактор риска. Основанием для этого послужили результаты многоцентрового проспективного исследования HAPARG (Haemostaseologische Parameter als Risikofaktoren bei Gesunden: haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers), в котором участвовало 1884 мужчин и 989 женщин [5].

Авторы исследования HAPARG обнаружили повышенную спонтанную агрегацию у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических и коронарных артерий, ассоциированную с высоким риском тромботических осложнений у этих пациентов, тогда как другие известные факторы риска не коррелировали с указанными расстройствами. Частота спонтанной агрегации увеличивалась с возрастом и чаще выявлялась у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах. Однако число конечных точек (сердечно-сосудистые и церебральные события, тромбозы периферических вен) было значительно выше у мужчин (50 событий) по сравнению с женщинами (3) с незначительными отличиями уровня фибриногена, антитромбина III, фактора VIII, фактора фон Виллебранда и фактора VII в этих группах. Выявлены факторы, ассоциированные с повышенной частотой спонтанной агрегации – курение, низкий уровень ЛПВП, повышенный уровень глюкозы и высокое диастолическое давление.

Показано повышение спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроангиопатией по сравнению с людьми, не страдавшими диабетом

[18]. Как выявлено в исследовании PARD, наличие спонтанной агрегации ассоциировано с высоким риском новых сосудистых окклюзий у пациентов с сахарным диабетом [28].

В исследовании M.D. Trip и коллег [18] наличие выраженной агрегации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда за 3 месяца до исследования, было ассоциировано с высокой летальностью от сердечно-сосудистых событий (34,6%) в течение последующих 5 лет в сравнении с пациентами, у которых была умеренно выраженная спонтанная агрегация тромбоцитов (10,3%) или ее отсутствие (6,4%).

Нами обследовано 106 пациентов (34 мужчины, 72 женщины) с артериальной гипертензией II степени, средний возраст $55,5 \pm 10,2$ лет (1-я группа) и 62 пациента (51 мужчина и 11 женщин) с артериальной гипертензией II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести в период обострения, средний возраст – $63,3 \pm 9,9$ лет (2-я группа). Среднее систолическое артериальное давление при поступлении составило в 1-й группе $178,8 \pm 26,6$ мм рт. ст., диастолическое – $102,8 \pm 12,2$ мм рт. ст., во 2-й группе – $155,6 \pm 21,4$ и $94,1 \pm 13,2$ мм рт. ст. соответственно. Исследовалась адреналин-индуцированная и спонтанная агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) по методу Born (1962) на агрегометре AP-2110 «СОЛАР». По данным агрегатограммы степень агрегации ЛТС в 1-й группе составила $10,5 \pm 11,2\%$, скорость агрегации – $6,7 \pm 4,7\%$ /мин, во 2-й группе – $8,7 \pm 9,3\%$ и $6,1 \pm 5,9\%$ /мин соответственно. Спонтанная агрегация тром-

боцитов выявлена в 1-й группе у 70 человек (66,0%) во 2-й группе – у 30 человек (48,4%).

Спонтанная агрегация ЛТС у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ достоверно коррелировала с уровнем общего холестерина ($r=0,39$, $p<0,05$). У пациентов с АГ 50 лет и старше спонтанная агрегация тромбоцитов достоверно коррелировала с уровнем общего холестерина ($r=0,45$, $p<0,05$), холестерином ЛПНП ($r=0,45$, $p<0,05$), ИМТ ($r=0,30$, $p<0,05$).

Применение антитромбоцитарных средств для коррекции САТ

Ряд исследований указывают на частичное ингибирование спонтанной агрегации под воздействием ацетилсалициловой кислоты или ингибиторов тромбоксана A_2 [17], в других – блокирование фермента индометацином не приводило к снижению агрегации [22]. Спонтанная агрегация полностью подавляется высокой концентрацией ЭДТА, простациклином, моноклональными антителами к GPIIb и GPIIb/IIIa [24], совместным приемом аспирина и клопидогреля [23], и частично – низкой концентрацией ЭДТА, монотерапией ацетилсалициловой кислотой [24] и клопидогрелем [23].

Заключение

Таким образом, спонтанная агрегация тромбоцитов является важным феноменом при многих патологических состояниях: сердечно-сосудистых заболеваниях, системных васкулитах, новообразованиях, хронических обструктивных заболеваниях легких и др. В настоящее время разработан ряд методов оценки спонтанной активации тромбоцитов как в цельной крови, так и плазме крови. Однако механизмы, лежащие в основе такой повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, остаются малоизученными.

Спонтанная агрегация тромбоцитов, так же как и повышенная индуцированная их агрегация, не только имеет важное значение в патогенезе развития и прогрессирования различных заболеваний, но и является одним из независимых прогностических факторов, прежде всего, в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций. Поэтому представляется чрезвычайно актуаль-

ным коррекция агрегационной активности тромбоцитов. Помимо использования анти-тромбоцитарных средств (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин), необходимо устранить факторы, обуславливающие активацию тромбоцитов или их структурные изменения: устранение дислипидемий, коррекция артериального давления др.

Литература

1. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation / I. Friedlander [et al.] // J Clin Path. – 1971. – № 24. – P. 323–327.
2. A new method to evaluate spontaneous platelet aggregation in type 2 diabetes by Cellfacts. – CLINICA CHIMICA ACTA, 1999. – № 329 (1-2). – P. 95–102.
3. Born, G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // Nature. – 1962. – № 194. – P. 927–929.
4. Bowry, S.K. A modification of the Wu and Hoak method of the determination of Platelets Aggregation and Platelets adhesion / S.K. Bowry // Throm Haemost. – 1985. – Vol. 53. – № 3. – P. 381–385.
5. Breddin, H.K. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteer? Results of the HAPARG study / H.K. Breddin, R. Lippold, M. Bittner // Atherosclerosis. – 1999. – № 144. – P. 211–219.
6. Breddin, K. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Thrombozytenaggregation bei Gefäßerkrankungen / K. Breddin // Dtsch. Med. Wschr. – 1968. – № 33. – P. 1555–65.
7. Breddin, K. Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten / K. Breddin, J. Bauke // Blut. – 1965. – № 11. – P. 144–164.
8. Breddin, K. Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten / K.U. Breddin // Schweiz Med. Wschr. – 1966. – № 95. – P. 655–660.
9. Effects of tetanus toxin, Salmonella typhimurium porin, and bacterial lipopolysaccharide on platelet aggregation / C. Matera [et al.] // J. Med. – 1992. – № 23(5). – P. 327–338.
10. Eldor, A. The hypercoagulable state in thalassemia / A. Eldor, E.A. Rachmilewitz // Blood. – 2002. – Vol. 99. – № 1. – P. 36–43.
11. Enhanced Spontaneous Platelet Aggregation and red Blood Cell Fragility in Whole Blood Obtained from Patients with Diabetes / S. Krause [et al.] // Platelets. – 1991. – № 2(4). – P. 203–206.
12. Evaluation of platelet hyperfunction in aged

- subjects using spontaneous platelet aggregation in whole blood / A. Suehiro [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 1995. – Vol. 21. – № 3. – P. 277–283.
13. Hendra, T.J. 'Spontaneous' platelet aggregation in whole blood in diabetic patients with and without microvascular disease / T.J. Hendra, J.S. Yudkin // *Diabetic Medicine*. – 2009. – Vol. 9. – № 3. – P. 247–251.
14. Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation / M.J. Maxwell [et al.] // *Blood*. – 2007. – № 109. – P. 566–576.
15. Increased Whole Blood Platelet Aggregation in Patients with Raynaud's Phenomenon with or without Systemic Sclerosis / C.S. Lau [et al.] // *Scandin. J. Rheumat.* – 1993. – Vol. 22. – № 3. – P. 97–101.
16. Influence of Spontaneous Platelet Aggregation on Progression of Glomerular Disease / Z. Zdrojewski [et al.] // *Nephron*. – 2002. – № 92. – P. 36–42.
17. Mehta, J. Spontaneous platelet aggregation: observations on potential mechanisms / J. Mehta [et al.] // *Thrombosis Research*. – 1987. – Vol. 45. – № 3. – P. 249–256.
18. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction / M.D. Trip [et al.] // *N Engl J Med*. – 1990. – № 322. – P. 1549–54.
19. Spontaneous Platelet Activation and Aggregation During Obstructive Sleep Apnea and Its Response to Therapy With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. A Preliminary Investigation / G. Bokinsky [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 108. – № 3. – P. 625–630.
20. Spontaneous platelet aggregation and coagulation parameters as risk factors for arterial occlusions in diabetics / H.K. Breddin [et al.] // *Int. Angiol.* – 1986. – № 5. – P. 181–195.
21. Spontaneous Platelet Aggregation in Patients with Behçet's Disease by Using Laser-Light Scattering Aggregometer / H. Nakano [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2004. – Vol. 528. – Part 11. – P. 437–441.
22. Spontaneous platelet aggregation in whole blood is increased in non-insulin-dependent diabetes mellitus and in female but not male patients with primary dyslipidemia / V.C. Menys [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1995. – Vol. 112. – № 1. – P. 115–122.
23. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease / I. A. Jagroop [et al.] // *Platelets*. – 2004. – № 15(2). – P. 117–125.
24. Von Willebrand's disease with spontaneous platelet aggregation induced by an abnormal plasma von Willebrand factor / H. R. Grainick [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1985. – № 76(4). – P. 1522–1529.
25. Wu, K.K. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency / K.K. Wu, J.C. Hoak // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 924–926.
26. Yurkin, M.A. The discrete dipole approximation for simulation of light scattering by particles much larger than the wavelength / M.A. Yurkin, V.P. Maltsev, A.G. Hoekstra // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*. – 2007. – № 106. – P. 546–557.
27. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999. – 110 с.
28. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – М.-Тверь : Триада, 2005. – 227 с.
29. Егорихина, М.Н. Фибриноген и агрегация тромбоцитов (на модели термической травмы) / М.Н. Егорихина, Г.Я. Левин // *Яросл. пед. вестн.* – 2010. – № 4. – Т. 3. – С. 61–66.
30. Исследование клеточного состава крови с применением гематологических анализаторов // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2009. – № 5. – С. 30–61.
31. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования : учеб. пособие / И.А. Зупанец [и др.]. – Харьков : Золотые страницы, 2005. – 200 с.
32. Меренкова, Е.А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп / Е.А. Меренкова, Н.Е. Моногарова // *Україн. Пульмонол. журн.* – 2006. – № 1. – С. 39–43.
33. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов [и др.] // *Лаб. дело*. – 1989. – № 10. – С. 15–18.
34. Орлов, С.А. Исследование морфофункциональной активности тромбоцитов методом атомно-силовой микроскопии / С.А. Орлов, С.В. Ходырев // *Междунар. форум по нанотехнологиям 2008 : сб. тез. докл. участников Междунар. конкурса научных работ молодых ученых в области нанотехнологий*. – М.: Рос. корпорация нанотехнологий, 2008. – С. 612.
35. Савченко, А.П. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза / А.П. Савченко, И.Н. Медведев // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 10. – С. 28–30.
36. Способ исследования внутрисосудистой агрегации тромбоцитов in vitro : пат. 2102754 Рос. Федерации, МПК G01N33/48, A61B5/14, G01N33/49 / Е. И. Иконникова, П. Я. Довгалецкий, Л. А. Черноусова, И. Р. Мошкина; за-

- явитель Саратов. науч.-иссл. ин-т. кардиологии при СГМУ МЗ и МП России. – № 96102105/14 ; заявл. 05.02.1996 ; опубл. 20.01.1998.
37. Тарасова, Н.И. Способ количественной оценки спонтанной агрегации тромбоцитов / Н.И. Тарасова // Тромбообразование и патология гемостаза : сб. тр. – Томск, 1982. – С. 111–113.
38. Участие гликопротеина IIb-IIIa в спонтанной агрегации тромбоцитов / О.В. Сироткина [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 398–401.

Поступила 22.11.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «ВГМУ»;

Ковтун О.М. – аспирант кафедры факультетской терапии УО «ВГМУ»;

Сероухова О.П. – к.м.н., Независимая лаборатория ИНВИТРО г. Москва;

Детковская И.Н. – врач-терапевт УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», заочный аспирант кафедры факультетской терапии УО «ВГМУ»;

Козловский И.В. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210029, Витебск, ул. Правды, 58-3-16. Тел.моб.: +375 (29) 637-19-84 – Козловский Владимир Иосифович.

© АНТОНЫШЕВА О.В., 2013

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

АНТОНЫШЕВА О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Обследован 201 пациент с артериальной гипертензией II степени. Определены уровни депрессии, реактивной и личностной тревоги, когнитивные нарушения. Выявлено, что уровень депрессии более 11 баллов, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности, наличие легких когнитивных нарушений приводят к увеличению случаев нестабильных стенокардий, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций, гипертонических кризов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тревога, депрессия, когнитивные нарушения.

Abstract.

The study included 201 patients with hypertension of the 2nd degree. The levels of depression, reactive and personal anxiety, cognitive disturbances were determined. The rate of depression of more than 11 points, elevated levels of reactive and personal anxiety, presence of mild cognitive disturbances were found to lead to an increase in cases of unstable angina pectoris, emergency calls, hospitalizations, hypertensive crises.

Key words: hypertension, anxiety, depression, cognitive disturbances.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. АГ часто приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), инвалидности и смертности. Возникают значительные экономические потери в связи с временной и стойкой нетрудоспособностью, что демонстрирует актуальность проблемы совершенствования методов лечения, профилактики АГ и прогнозирования неблагоприятных событий [1, 2].

Депрессивные, тревожные состояния отмечаются у 52% пациентов с АГ, выраженные депрессивные состояния – у 28% пациентов с АГ, клинически значимые симптомы тревоги – у 33% пациентов с АГ [3, 4].

Значительный рост депрессивных состояний существенно влияет на уровень социальной адаптации, качество жизни людей. Паци-

енты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессивными расстройствами плохо выполняют врачебные рекомендации по соблюдению режима питания, физической активности, лекарственной терапии. У них затруднено проведение реабилитационных мероприятий [5, 6].

АГ является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений во всех возрастных группах. У людей, длительно страдающих АГ, когнитивные нарушения и деменция развиваются чаще, чем у лиц с нормальным АД. Если пациент с АГ переносит инсульт, вероятность развития у него деменции в течение года составляет 20-30%. Прогрессирующее нарастание когнитивных расстройств у пациентов с АГ приводит к снижению профессиональных навыков, способности к самообслуживанию, а в последующем – к полной социальной дезадаптации [7, 8].

Однако остается недостаточно ясным, какие уровни тревоги и депрессии, степень когнитивных нарушений достоверно ассоциированы с повышением частоты неблагоприятных событий. Не определено, насколько увеличивается риск развития неблагоприятных событий у пациентов с АГ с повышенным уровнем тревоги и депрессии, наличием когнитивных нарушений и какие неблагоприятные события можно прогнозировать.

Цель – определить частоту неблагоприятных событий у пациентов с АГ II степени с учетом уровня тревоги, депрессии, когнитивных нарушений.

Методы

Обследован 201 пациент с артериальной гипертензией II степени, которые находились в стационаре по поводу гипертонического криза. Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования больных и исключения симптоматических артериальных гипертензий. Степень АГ и риск развития осложнений определяли на основании Национальных рекомендаций РБ 2010 г.

Средний возраст составил $54,6 \pm 7,8$ года. Мужчин было 87 (43,3%), женщин - 114 (56,7%). Продолжительность артериальной гипертензии составила $10,4 \pm 9$ лет. У 10 человек была язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки вне обострения, у 5 человек – ХОБЛ вне обострения, у 16 - хронический пиелонефрит вне обострения, у 48 пациентов - стабильная стенокардия напряжения ФК I-II, у 21 – сахарный диабет 2 типа, у 77 человек зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса.

Критериями исключения были: сердечная недостаточность III-IV функционального класса, постоянная форма фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, симптоматические артериальные гипертензии, острые инфекционные заболевания.

Антигипертензивная терапия включала: эналаприл 20-40 мг/сут или лизиноприл 10-20 мг/сут, метопролол 25-100 мг/сут или бисопролол 5-10 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут. Монотерапия была назначена 96 пациентам с АГ (эналаприл - 63 пациентам, лизиноприл - 4, амлодипин – 3, ме-

топролол – 22, бисопролол - 4); комбинация из 2-х препаратов была назначена 66 пациентам (метопролол + гидрохлортиазид – 12 пациентам, эналаприл + гидрохлортиазид - 16, лизиноприл + гидрохлортиазид - 3, метопролол + амлодипин - 1, эналаприл + амлодипин - 1, эналаприл + метопролол - 26, лизиноприл + метопролол - 4); комбинация из 3-х препаратов была назначена 39 пациентам (эналаприл + метопролол + гидрохлортиазид – 24 пациентам, эналаприл + амлодипин + гидрохлортиазид - 5, метопролол + амлодипин + гидрохлортиазид - 4, метопролол + лизиноприл + гидрохлортиазид - 4, лизиноприл + амлодипин + гидрохлортиазид - 2).

Контрольная группа состояла из 31 здорового человека. При клиническом обследовании, по данным ЭКГ, рентгеноскопии грудной клетки, ультразвуковом обследовании патологии сердечно-сосудистой системы не обнаружено. Средний возраст составил $52 \pm 8,2$ года. Мужчин было 11 (35 %), женщин – 20 (65 %). По возрастному и половому составу достоверных отличий не было. У 4 человек был хронический гастрит, у 1 – язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения.

Характерологические особенности личности оценивали по опроснику Мини-Мульт (в адаптации Ф.Б. Березина и М.П. Миросникова). Тест включает три оценочные шкалы: шкала L (лжи), шкала F (достоверности), шкала К (коррекции). И 8 клинических шкал, с помощью которых оцениваются следующие тенденции в структуре нормальной или патологической личности: ипохондрические (1), депрессивные (2), истерические (3), уровень социальной адаптации (4), паранойяльные (6), психастенические (7), шизоидные (8), гипоманиакальные (9). Результат 70 баллов считается верхней границей нормальных пределов колебаний; высокими оценками по всем шкалам, после построения профиля личности, являются оценки, превышающие 70; низкими оценками считаются оценки ниже 40.

Уровень депрессии определяли с помощью опросника Бэка. Результаты оценивали следующим образом: сумма баллов меньше 11 - отсутствие депрессии; 11-18 баллов - субклиническая депрессия; 19-25 баллов - депрессия легкой степени тяжести; 26-30 баллов - умеренно выраженная депрессия; более 30 баллов – тяжелая депрессия.

Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера. До 30 баллов – низкая тревожность, 30-45 баллов – умеренная, 46 и выше – высокая тревожность. Минимум – 20 баллов, максимум – 80.

Кратковременную (оперативную) память оценивали по количеству правильно воспроизведенных чисел. Высокий уровень – 8-10 единиц, средний уровень – 6-7 единиц, низкий уровень – 1-5 единиц.

Методика «Таблицы Шульте» использовалась для определения концентрации и устойчивости внимания. Испытуемому предъявляли поочередно 5 таблиц, на которых в произвольном порядке расположены числа от 1 до 25. Предлагалось назвать все числа по порядку от 1 до 25 в порядке их возрастания как можно быстрее и без ошибок. С началом выполнения задания включали секундомер. Проба повторялась с пятью разными таблицами.

В норме выполнение задания занимает не более 45 секунд. При увеличении времени выполнения задания более 90 секунд нарушение внимания считают значительным, при выполнении задания за 67 – 90 секунд – умеренным, за 46 – 66 секунд – не резко выраженным.

Для исследования концентрации внимания использовали методику обратного счета. При числе ошибок 2-3 отмечали нерезкое нарушение внимания, 4-7 ошибок – умеренное нарушение, более 7 – значительное нарушение концентрации внимания.

Пациенты обследовались в 1-2 день поступления в стационар и перед выпиской (7-12 день).

Оценка отдаленных результатов. Проанализировано количество инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии, нарушений ритма, гипертонических кризов, летальных исходов. Оценено количество вы-

зовов скорой помощи, госпитализаций и дневных стационаров. Средний срок наблюдения составил $5,5 \pm 0,7$ года.

Результаты обработаны с помощью пакета статистических программ "Statistica 6.0". Использовали непараметрические методы статистики (корреляционный анализ по Спирмену, таблицы сопряженности). Результаты представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение

В контрольной группе среднее значение систолического артериального давления было $116 \pm 5,7$ мм рт. ст., диастолического артериального давления – $75,6 \pm 5,2$ мм рт. ст.

По шкале Бека средний уровень депрессии был $3,06 \pm 3,3$ балла. Все обследуемые не имели депрессии.

Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности представлена в таблице 1.

Объем оперативной памяти в контрольной группе составил $5,1 \pm 1,1$ единиц. При оценке концентрации внимания по методике обратного счета число ошибок было $0,8 \pm 0,8$. Время выполнения теста «Таблицы Шульте» в среднем составило $36,2 \pm 4,3$ с.

За $5,5 \pm 0,7$ года событий, свидетельствующих о поражении сердечно-сосудистой системы, летальных исходов у здоровых не наблюдалось.

В начале обследования в основной группе пациентов с АГ среднее значение систолического артериального давления было $167,5 \pm 2,0$ мм рт. ст., диастолического артериального давления – $97,3 \pm 0,95$ мм рт. ст., частоты сердечных сокращений – $78,6 \pm 0,8$ уд. в мин. На фоне лечения уровень систолического артериального давления снизился до $134,8 \pm 0,3$ мм

Таблица 1 – Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности у здоровых

Показатели	Реактивная тревожность			Личностная тревожность		
	низкая	умеренная	высокая	низкая	умеренная	высокая
К-во (%)	7 (22%)	21 (68%)	3 (10%)	4 (13%)	22 (71%)	5 (16%)
Баллы	$26,2 \pm 2,6$	$37,2 \pm 4,4$	$46,6 \pm 0,5$	$25,5 \pm 1,2$	$38,3 \pm 4,1$	$53,2 \pm 11,9$

рт. ст., диастолического – до $84,6 \pm 0,2$ мм рт. ст., при отсутствии изменений ЧСС ($77,3 \pm 0,8$ уд. в мин). К концу пребывания в стационаре у 162 (81%) пациентов были достигнуты целевые цифры АД, у 38 (19%) пациентов достигнуто снижение АД, но не до целевых цифр. На периодические головные боли жаловались 125 пациентов, 87 пациентов отмечали головокружение, 12 – шум в голове, 55 – боли в сердце. Проведенное лечение сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением головных болей, болей в области сердца.

По шкале Бека 167 (83%) пациентов не имели депрессии. У 28 (14%) пациентов выявлена субклиническая депрессия, у 6 (3%) человек имела место депрессия легкой степени. Выявлено, что при увеличении возраста пациентов уровень депрессии увеличивается ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Между длительностью артериальной гипертензии и уровнем депрессии выявлена средняя корреляция ($r=0,55$; $p<0,05$). Чем выше уровень диастолического АД, тем выше уровень депрессии ($r=0,28$; $p<0,05$).

Частота встречаемости субклинической депрессии и депрессии легкой степени достоверно выше у пациентов с АГ, чем у здоровых ($p<0,05$).

Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности представлена в таблице 2.

Между длительностью артериальной гипертензией и РТ и ЛТ выявлена низкая корреляция ($r=0,26$; $r=0,27$ соответственно, $p<0,05$).

При увеличении уровня реактивной тревожности отмечается увеличение уровня депрессии ($r=0,56$; $p<0,05$), при увеличении уровня личностной тревожности также отмечается увеличение уровня депрессии ($r=0,59$; $p<0,05$).

Уровень реактивной и личностной тревожности был достоверно выше у пациентов

с АГ, чем у здоровых лиц ($p<0,05$). Частота встречаемости низкого уровня реактивной тревожности достоверно выше у здоровых лиц ($p<0,05$), частота встречаемости высокого уровня реактивной тревожности достоверно ниже у здоровых лиц ($p<0,05$). Частота встречаемости высокого уровня личностной тревожности достоверно выше у пациентов с АГ ($p<0,05$).

Усредненный профиль личности пациентов с артериальной гипертензией, по опроснику Мини-Мульт, характеризовался повышением по 1-й, 2-й и 3-й шкалам (шкалы ипохондрии, депрессии и истерии) и снижением по 4-й шкале (уровень социальной адаптации), что достоверно отличается от контрольной группы ($p<0,05$). Повышение баллов выше 70 отмечалось по шкале ипохондрии у 33 (16,5%) пациентов, по шкале депрессии - у 17 (8,5%) пациентов, по шкале истерии - у 31 (15,5%) пациентов (рис. 1).

У 102 пациентов с артериальной гипертензией изучены когнитивные функции.

Объем оперативной памяти у пациентов с АГ до лечения в среднем составил $3,8 \pm 1,4$ единиц. Низкий уровень был у 88 (86%) пациентов, средний уровень – у 13 (13%) пациентов, высокий – у 1 (1%). После проведения гипотензивной терапии объем оперативной памяти увеличился и составил $4,15 \pm 1,3$ единицы ($p<0,05$).

При оценке концентрации внимания по методике обратного счета число ошибок у пациентов с АГ до лечения было $2,3 \pm 1,4$. 29 (28%) пациентов задание выполняли без ошибок, у 45 (44%) пациентов выявлено нерезкое нарушение концентрации внимания, у 28 (27,5%) пациентов – умеренное нарушение. Перед выпиской из стационара наблюдалось уменьшение числа ошибок до $1,28 \pm 1,3$, что достоверно

Таблица 2 – Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности у пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Реактивная тревожность			Личностная тревожность		
	низкая	умеренная	высокая	низкая	умеренная	высокая
Количество человек (%)	17 (8,5%)	96 (48%)	87 (43,5%)	6 (3%)	83 (41,5%)	111 (55,5%)
Баллы	$26,5 \pm 2,1$	$38,1 \pm 4,6$	$53,9 \pm 6,6$	$28 \pm 1,2$	$39,9 \pm 4,1$	$54,8 \pm 7,1$



Рисунок 1 – Профиль личности пациентов с АГ и здоровых.

отличается от исходных данных ($p < 0,05$).

При оценке устойчивости внимания по методике «Таблицы Шульте» обнаружено, что пациенты с АГ до лечения выполняли тест в среднем за $47,2 \pm 9,4$ секунд. После проведенной терапии время выполнения теста уменьшилось и составило $44,6 \pm 8,3$ секунды ($p < 0,05$).

Данные тестов представлены в таблице 3.

Отдаленные результаты оценены у 193 пациентов с артериальной гипертензией. В течение $5,5 \pm 0,7$ года зарегистрировано 16 инсультов, 18 инфарктов миокарда, 104 случая нестабильной стенокардии, 119 случаев на-

рушения ритма, 345 гипертонических криза, 21 летальный исход (12 из них от заболеваний сердечно-сосудистой системы), 485 вызовов скорой помощи, 364 госпитализации, 140 случаев лечения в дневном стационаре. Всего зафиксировано 1610 событий.

При сравнении отдаленных результатов у пациентов с АГ с разным уровнем депрессии по шкале Бека оказалось, что при уровне депрессии 11 и более баллов увеличивается количество нестабильных стенокардий, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций и суммарное количество событий (табл. 4).

Таблица 3 – Показатели когнитивных функций у здоровых и изменение когнитивных функций у пациентов с АГ в процессе антигипертензивной терапии

Название теста	Контрольная группа	Пациенты с АГ при поступлении	Пациенты с АГ перед выпиской
Объем оперативной памяти (количество цифр)	$5,1 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,4^*$	$4,1 \pm 1,3^{**}$
Методика обратного счета (число ошибок)	$0,8 \pm 0,8$	$2,3 \pm 1,4^*$	$1,2 \pm 1,3$
Таблицы Шульте (время, сек)	$36,2 \pm 4,3$	$47,2 \pm 9,4^*$	$44,6 \pm 8,3^{**}$

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с АГ при поступлении; ** - $p < 0,05$ достоверные отличия между контрольной группой и пациентами с АГ перед выпиской.

Таблица 4 – Отдаленные результаты у пациентов с артериальной гипертензией при разных уровнях депрессии

Отдаленные результаты	К-во событий у пациентов с АГ с уровнем депрессии до 11 баллов (n=159)	К-во событий у пациентов с АГ с уровнем депрессии 11 и более баллов (n=34)
Инсульты	12	4
Инфаркты	14	4
Нестабильная стенокардия	65	39*
Нарушения ритма	95	24
Летальные исходы	10	2
Гипертонические кризы	275	70
Вызова скорой помощи	364	121*
Госпитализации	257	107*
Дневные стационары	106	35
Общее число событий	1199	411*

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверные отличия между группами.

При увеличении баллов более 70 по шкале депрессии теста Мини-Мульт отмечается увеличение случаев нестабильной стенокардии, случаев лечения в дневном стационаре, общего количества событий ($p < 0,05$).

При сравнении отдаленных результатов у пациентов с АГ с разным уровнем реактивной тревожности выявлено, что с увеличением уровня реактивной тревожности возрастает количество гипертонических кризов, случаев лечения в дневном стационаре (табл. 5).

При сравнении отдаленных результатов у пациентов с АГ с разным уровнем личностной тревожности выявлено, что при высоком уровне ЛТ увеличивается количество гипертонических кризов ($p < 0,05$). При увеличении баллов более 70 по шкалам истерии и ипохондрии возрастает количество гипертонических кризов и случаев лечения в дневном стационаре ($p < 0,05$).

У пациентов с АГ и уровнем депрессии 11 и более баллов в сочетании с высоким уров-

Таблица 5 – Отдаленные результаты у пациентов с артериальной гипертензией при разных уровнях реактивной тревожности

Отдаленные результаты	К-во событий у пациентов с АГ с низкой РТ (n=16)	К-во событий у пациентов с АГ с умеренной РТ (n=90)	К-во событий у пациентов с АГ с высокой РТ (n=87)
Инсульты	1	11	4
Инфаркты	0	13	5
Нестабильная стенокардия	6	56	42
Нарушения ритма	9	71	39
Летальные исходы	0	5	7
Гипертонические кризы	13	128	204**
Вызова скорой помощи	25	234	226
Госпитализации	24	188	152
Дневные стационары	10	47	83*
Общее число событий	88	759	763

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверные отличия между группами с высокой и умеренной РТ; ** - $p < 0,05$ достоверные отличия между группами с высокой и низкой реактивной тревожностью (РТ), с высокой и умеренной реактивной тревожностью.

нем как реактивной, так и личностной тревоги (46 и более баллов) достоверно возрастает количество нестабильных стенокардий, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций и суммарное количество событий (табл. 6).

Для оценки отдаленных событий с учетом когнитивных нарушений пациенты с АГ были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты без когнитивных нарушений (n=26), во 2-ю группу – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями (n=73). Во второй группе отмечалось увеличение случаев нестабильной стенокардии, нарушений ритма, госпитализаций, вызовов скорой помощи и суммарного количества событий (табл. 7).

У пациентов с АГ и уровнем депрессии 11 и более баллов в сочетании с высоким уровнем как реактивной, так и личностной тревоги (46 и более баллов) и наличием умеренных когнитивных нарушений достоверно возрастает количество нестабильных стенокардий, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций и суммарное количество событий ($p<0,05$).

Полученные данные демонстрируют достоверное повышение частоты неблагоприятных событий у больных АГ II степени при повышении уровня реактивной и личностной тревоги, уровня депрессии и наличии умеренных когнитивных нарушений.

По-видимому, рационально использовать эти показатели в оценке прогнозов разви-

Таблица 6 – Отдаленные результаты у пациентов с АГ с уровнем депрессии 11 и более баллов и высоким уровне реактивной и личностной тревоги

Отдаленные результаты	К-во событий у пациентов с АГ с уровнем депрессии < 11 баллов, РТ<46 баллов, ЛТ<46 баллов (n=163)	К-во событий у пациентов с АГ с уровнем депрессии 11 и более баллов, РТ - 46 и более баллов, ЛТ - 46 и более баллов (n=30)
Инсульты	14	2
Инфаркты	15	3
Нестабильная стенокардия	38	66*
Нарушения ритма	102	17
Летальные исходы	10	2
Гипертонические кризы	279	66
Вызова скорой помощи	376	109*
Госпитализации	271	93*
Дневные стационары	110	30
Общее число событий	1247	363*

Таблица 7 – Отдаленные результаты у пациентов с АГ с учетом когнитивных функций

Отдаленные результаты	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=73)
Инсульты + инфаркты	1	16
Нестабильная стенокардия	6	71*
Нарушения ритма	9	62*
Летальные исходы	0	4
Гипертонические кризы	38	96
Вызова скорой помощи	44	216*
Госпитализации	24	202*
Дневные стационары	18	36
Общее число событий	140	704*

Примечание: * - $p<0,05$ достоверные отличия между группами.

тия неблагоприятных событий у этой группы больных. Эти данные указывают на рациональность коррекции имеющихся нарушений как, возможно, еще один подход в снижении повреждений жизненно важных органов при артериальной гипертензии.

Заключение

1. У пациентов с АГ II степени частота встречаемости субклинической депрессии и депрессии легкой степени, уровень реактивной и личностной тревожности достоверно выше, чем у здоровых ($p < 0,05$). По данным теста Мини-Мульт усредненный профиль личности пациентов с АГ II степени характеризуется повышением баллов по шкалам ипохондрии, депрессии и истерии по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,05$).

2. У пациентов с АГ II степени во время гипертонического криза объем оперативной памяти и концентрация внимания были достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$).

После купирования гипертонического криза показатели оперативной памяти и концентрации внимания улучшаются ($p < 0,05$), но остаются ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$).

3. Определено, что у пациентов с АГ II степени при уровне депрессии 11 и более баллов по шкале Бека возрастает количество нестабильных стенокардий, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций и суммарное количество неблагоприятных событий. Повышение уровня реактивной тревожности сопровождается увеличением количества гипертонических кризов, вызовов скорой помощи, случаев лечения в дневном стационаре, суммарного количества неблагоприятных событий. При высоком уровне ЛТ достоверно увеличивается количество гипертонических кризов, случаев нарушения ритма. При наличии когнитивных нарушений возрастает

количество случаев нестабильной стенокардии, нарушений ритма, госпитализаций, вызовов скорой помощи и суммарного количества событий.

Литература

1. Шевченко, О.П. Артериальная гипертония и церебральный инсульт / О.П. Шевченко [и др.] - М. 2001. - 192 с.
2. Парфенов, В.А. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Фарматека. - 2006. - № 5. - С. 88-92.
3. Погосова, Г.В. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, коморбидными с депрессивными расстройствами (по результатам многоцентрового проспективного исследования КООРДИНАТА) / Г.В. Погосова, Л.В. Ромасенко // Тер. архив. - 2007. - № 10. - С. 79-82.
4. Чазов, Е.И. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов [и др.] // Кардиология. - 2005. - № 11. - С. 4-10.
5. Погосова, Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Г.В. Погосова // Кардиология. - 2002. - № 4. - С. 86-91.
6. Оганов, Р.Г. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. - 2004. - № 1. - С. 48-54.
7. Гуревич, М.А. Артериальная гипертензия, когнитивные расстройства и мозговой инсульт: особенности терапии / М.А. Гуревич // Фарматека. - 2006. - № 8. - С. 43-47.
8. Хронические расстройства мозгового кровообращения / П.Р. Камчатнов [и др.] // Рос. мед. журнал. - 2008. - № 5. - С. 44-48.

Поступила 10.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Антонышева О.В. – ассистент кафедры факультетской терапии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210026, г. Витебск, ул. Кутузова, 21-1. Тел.моб.: +375 (29) 136-49-19 – Антонышева Ольга Владимировна.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКУ

ПЕТУХОВ В.И., ОКУЛИЧ В.К., ПЛОТНИКОВ Ф.В., СЕНЬКОВИЧ С.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Целью исследования было изучить особенности клинического течения раневого процесса в зависимости от способности выделенного возбудителя формировать биопленку.

Бактериологическими методами обследовано 83 пациента с инфекцией мягких тканей различной локализации. Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Оценку способности формировать биоплёнку проводили спектрофотометрически, окраска кристаллическим фиолетовым. С целью изучения динамики раневого процесса оценивали исчезновение отека, гиперемии, ограничение и исчезновение уплотнений, инфильтратов, ускорение сроков очищения ран от некротических тканей, появление грануляций и начало эпителизации.

В результате выполненного исследования было обнаружено статистически значимое увеличение сроков очищения раны, появления грануляций, начала краевой эпителизации и длительности госпитализации у пациентов, из ран которых выделены возбудители, способные формировать биоплёнку.

Таким образом, клинические характеристики раны, а также длительность лихорадки и длительность пребывания в стационаре пациентов с гнойными ранами зависят от способности выделенного возбудителя образовывать микробное сообщество – биопленку.

Ключевые слова: биоплёнка, раневая инфекция.

Abstract.

The objectives of the study were to investigate the peculiarities of the clinical course of wound healing process, depending on the ability of the isolated causative agent to form a biofilm.

We examined 83 patients with posttraumatic osteomyelitis in the bacteriological laboratory. Sensitivity of microorganisms to antibiotics was determined with the help of ATB Expression. The ability to form biofilms was assessed by means of spectrophotometry. In order to study the dynamics of wound healing process we evaluated disappearance of edema, hyperemia, and the limitation and disappearance of indurations, infiltrations, accelerated wounds clearance of necrotic tissues, the appearance of granulations and epithelialization beginning.

As a result of the conducted study a statistically significant increase in the time of wound clearance, the appearance of granulations, marginal epithelialization beginning and the length of hospital stay of patients with biofilm was found.

Thus the clinical wound characteristics as well as the length of fever and hospital stay of patients with purulent wounds depend on the ability of the isolated pathogen to form a biofilm.

Key words: biofilm, wound infection.

Проблема гнойно-воспалительных заболеваний в настоящее время остается актуальной для клинической хирургии. Несмотря на значительные успехи, связанные с расширением и углублением знаний об этиологии, патогенезе, клинике хирургической инфекции на основе современных достижений иммуно-

логии, микробиологии, биохимии, снижение числа пациентов с гнойными хирургическими заболеваниями не наблюдается. Гнойные заболевания составляют 35-40% среди всех госпитализированных в хирургические отделения, а частота развития послеоперационных осложнений достигает в среднем 20-30% [1, 2],

что значительно увеличивает экономические потери общества, связанные с затратами на их лечение. Процесс смены ведущих возбудителей хирургической инфекции стал особенно динамичным на рубеже XX-XXI столетий. Так, в 50-60 гг. «чумой XX века» называли стафилококк, 70-80 гг. - грамотрицательную аэробную микрофлору, сейчас установлен факт ассоциативной аэробно-анаэробной микробной агрессии при гнойных хирургических заболеваниях.

Интерес и постоянное внимание к этой проблеме объясняется тяжелым течением раневого процесса, сохранением тенденции к возрастанию количества длительно текущих и рецидивирующих процессов [3, 4]. Длительно текущая местная инфекция и задержка в заживлении раны, нарушение общих и местных механизмов приводят к раневому истощению и генерализации инфекции. Многочисленными авторами увеличение числа осложнений операционных ран и гнойно-воспалительных заболеваний связывается с широким и нерациональным использованием антибиотиков, ростом устойчивости микроорганизмов к ним, также снижением резистентности макроорганизма [5].

Клинические особенности инфекционного процесса во многом обусловлены биологическими свойствами микроорганизмов, а именно наличием у них патогенного и персистентного потенциалов. В последнее десятилетие изучению механизмов выживания бактерий придается особое значение. На сегодняшний день основной частью микробиологов признано, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ – биопленок [6]. Биопленка – микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфичных генов [7]. Имеются данные, что до 80% инфекционных заболеваний связаны с образованием этих микробных структур [8].

Характерное свойство всех биопленок – их поразительная устойчивость к физическим

и биохимическим воздействиям, включающим антибиотикорезистентность [6]. Несмотря на то, что эта устойчивость признана много лет, ее биологическое обоснование до сих пор до конца не объяснено. Факторы, которые частично объясняют устойчивость фенотипа, включают высокую клеточную плотность и физическое вытеснение антибактериальных препаратов. В пределах биопленки могут происходить физиологические изменения, включающие реакцию общего стресса, закрытие ключевых метаболических процессов и индукцию защитных механизмов [7]. Популяция клеток в составе биопленки гетерогенна, содержит быстро- и медленно растущие бактерии. Ряд из них устойчивы к антибиотикам за счет экспрессии инактивирующих ферментов, другие не экспрессируют подобные системы. Общая резистентность зависит от взаимодействия между целой популяцией клеток и терапии, направленной против мультиклеточного сообщества, что в определенной мере объясняет недостаточную эффективность проводимого лечения хирургической инфекции [6].

Цель исследования – изучить особенности клинического течения раневого процесса в зависимости от способности выделенного возбудителя формировать биопленку.

Методы

В ходе исследования было проведено комплексное обследование и лечение 83 пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей, проходивших курс стационарного лечения в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» (РЦИХ) на базе отделения гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2012-2013 годах. Критерии включения: наличие гнойной раны, возраст старше 18 лет, компенсация соматической патологии, наличие информированного согласия. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет, беременность, период лактации, наличие сахарного диабета, наличие инфекции костей и суставов, декомпенсация соматической патологии, отсутствие информированного согласия. Лечебные мероприятия у пациентов с гнойно-воспалительными процессами были комплексными и включали хирургическое и медикаментозное лечение. Пациентам проводили хирургиче-

скую обработку гнойного очага, пластическое закрытие раневых дефектов выполняли расщеплённым кожным лоскутом, вторичными швами, полнослойным лоскутом на сосудистой ножке. Проводилось этиотропное лечение (антибактериальное), направленное на подавление возбудителей заболевания; патогенетическое, направленное на регуляцию патофизиологических процессов в очаге воспаления, и симптоматическое, способствующее восстановлению нарушенных функций организма. При оценке эффективности лечения учитывали общее состояние пациента, уменьшение болей, нормализацию температуры тела. Со стороны раны учитывали исчезновение отека, гиперемии, ограничение и исчезновение уплотнений, инфильтратов, ускорение сроков очищения ран от некротических тканей, появление грануляций и начало эпителизации.

В момент проведения хирургической обработки гнойного очага проводили забор раневого отделяемого для бактериологического исследования. Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, кишечную группу бактерий на среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» [9]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Определение чувствительности микроорганизмов к антисептикам проводили согласно рекомендациям [10].

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 6-Index, StatSoft Inc., США). Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Данные представляли в виде Me (LQ; UQ). Для оценки статистической значимости между

несвязанными группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U).

В зависимости от наличия способности возбудителей, выделенных от пациентов с хирургической инфекцией, образовывать биоплёнку, пациенты разделены на две группы. В первую группу включено 34 пациента, от которых выделены микроорганизмы, не способные образовывать биоплёнку. В первой группе мужчин – 18 (53%), женщин – 16 (47%). Средний возраст составил 49 (27; 58) лет. Во вторую группу включены 31 пациент, от которых выделены микроорганизмы, способные образовывать биоплёнку. Среди них мужчин – 20 (64,5%), женщин – 11 (36,5%). Средний возраст составил 42 (25; 64) лет. Данные группы статистически значимо не отличаются по полу, возрасту, нозологической структуре заболеваний. Распределение пациентов в группах по нозологии представлено в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Для определения способности микроорганизмов образовывать биоплёнку использовали ранее разработанный нами способ [11]. Готовили взвесь микроорганизмов в бульоне Мюллера-Хинтона с оптической плотностью на денситометре 0,5 единиц оптической плотности, что соответствует концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. В лунки планшета вносили по 150 мкл полученной взвеси бактерий, на один штамм отводили 12 лунок. Отрицательным контролем служили лунки с 150 мкл бульона Мюллера-Хинтона без бактерий. Планшет инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов. Из лунок планшета с помощью стерильной пипетки удаляли содержимое. Лунки промывали четырехкратно дистиллированной водой с помощью автоматической мойки МВ-350 производства «Технофорум». Биопленку фиксировали путем добавления в лунки по 160 мкл 2,5% раствора глутаральдегида и инкубации в течение 5 минут. Планшет четырехкратно промывали и вносили по 180 мкл 0,25% раствора кристаллического фиолетового на 5 минут, после чего снова повторяли процедуру отмывки четыре раза и высушивали в течение 10 минут. В лунки добавляют по 200 мкл 33% раствора уксусной кислоты и инкубировали при комнатной температуре 10 минут до полной экстракции кристаллического фиолетового в кислоту. Для

Таблица 1 – Распределение пациентов в исследуемых группах пациентов по нозологии

Нозологические формы заболевания	Первая группа (n=34)	Вторая группа (n=31)
Абсцессы (n=27)	18 (52,9%)	11 (35,4%)
Флегмоны (n=8)	5 (14,7%)	3 (9,6%)
Посттравматические инфицированные раны (n=18)	7 (20,5%)	11 (35,4%)
Послеоперационные инфицированные раны (n=7)	2 (5,8%)	5 (16,1%)
Гнойно-воспалительные заболевания пальцев и кисти (n=3)	2 (5,8%)	1 (3,2%)

измерения планшет помещали в многоканальный спектрофотометр Ф300, где при длине волны 620 нм определяли оптическую плотность в лунках. Определяли минимальное значение оптической плотности (ОПБмин) для лунок с микроорганизмами, образующими биоплёнку: ОПБмин = среднее значение ОП лунок контроля + (3×стандартное отклонение среднего значения ОП лунок контроля). По полученным данным определяли среднее значение двенадцати лунок и оценивали способность образования микроорганизмом биопленки *in vitro*. При значении оптической плотности опытных лунок = ОП ≤ ОПБмин – считали микроорганизм не образующим биоплёнку; при значении оптической плотности опытных лунок = ОП > ОПБмин – считали микроорганизм образующим биоплёнку.

В ходе проведенного исследования изучена динамика раневого процесса. Очищение гнойной раны у пациентов первой исследуемой группы происходило в среднем на 5,5 (4; 7) сутки, тогда как у пациентов второй группы очищение раны происходило на 9,5 (4; 16) сутки, различия статистически достоверны при $p=0,02$. У пациентов первой группы появление грануляций в ране наблюдалось на 4,5 (4; 7) сутки, тогда как во второй группе признаки грануляции появлялись лишь на 6,5 (4; 14) сутки, $p=0,03$. Начало краевой эпителизации при выявлении способности возбудителя к формированию биопленки на поверхности раны также наступало позже, чем в случае отсутствия у возбудителя способности образовывать биопленку, соответственно, во второй группе эпителизация появлялась на 9 (4; 16) сутки, в первой - на 7 (5; 8) сутки, $p=0,02$. Длительность лихорадки

у пациентов первой и второй группы с гнойными ранами составила 0 (0; 3) сутки и 3 (2; 8) сутки, соответственно, $p=0,0007$. Средняя длительность госпитализации в исследуемых группах также статистически значимо отличалась в зависимости от способности возбудителя образовывать биопленку: в первой группе средний койко-день составил 11 (8; 18) суток, во второй - 21 (11; 38) суток, $p=0,001$.

Такие показатели, как самочувствие пациента, выраженность болевого синдрома, отёка, гиперемии мягких тканей, количество раневого отделяемого и размеры ран пациентов первой и второй группы в течение первых десяти суток лечения статистически значимо не отличались, что указывает на отсутствие влияния способности формировать биоплёнку на видимые различия между раневыми дефектами до и в первые сутки лечения. Однако на 10 сутки госпитализации перечисленные выше показатели пациентов двух сравниваемых групп были различны: самочувствие достоверно лучше было у пациентов первой группы, а выраженность болевого синдрома, отёка, гиперемии мягких тканей, количество отделяемого раневого отделяемого и размеры ран оказались выше у пациентов второй группы, что указывает на недостаточную эффективность лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей, возбудители которой способны формировать биоплёнки. Описанные результаты представлены в таблице 2.

Заключение

1. Клинические характеристики раны, а также длительность лихорадки и длитель-

Таблица 2 - Результаты лечения гнойных ран

Показатель	Первая группа (n=34)	Вторая группа (n=31)	p
Койко-день	11 (8; 18)	21 (11; 38)	p=0,001
t тела max°	36,85 (36,8; 37,6)	37,7 (37,1; 38,5)	p=0,003
Длительность лихорадки, сутки	0 (0; 3)	3 (2; 8)	p=0,0007
Сроки очищения ран, сутки	5,5 (3; 8)	9,5 (4; 16)	p=0,02
Сроки появления грануляций, сутки	4,5 (4; 7)	6,5 (4; 14)	p=0,03
Сроки начала краевой эпителизации, сутки	7 (5; 8)	9 (4; 16)	p=0,02
Размеры (1 день)	3 (1,5; 5)	5,4 (2; 16,2)	p>0,05
Самочувствие (1 день)	3 (3; 3)	3 (3; 4)	p>0,05
Боль (1 день)	8 (8; 8)	8 (7; 8)	p>0,05
Отёк (1 день)	8 (7; 8)	8 (7; 8)	p>0,05
Гиперемия (1 день)	8 (7; 8)	8 (7; 8)	p>0,05
Отделяемое (1 день)	8 (7; 8)	7 (6; 8)	p>0,05
Размеры (5 день)	2,2 (1,5; 4,8)	4,2 (1,3; 15,2)	p>0,05
Самочувствие (5 день)	4 (4; 4)	4 (3; 4)	p>0,05
Боль (5 день)	6 (6; 7)	7 (5; 8)	p>0,05
Отёк (5 день)	6 (5; 7)	6 (5; 7)	p>0,05
Гиперемия (5 день)	6 (4; 6)	6 (5; 7)	p>0,05
Отделяемое (5 день)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	p>0,05
Размеры (10 день)	2,25 (0,7; 4,5)	8 (1,9; 15,1)	p=0,02
Самочувствие (10 день)	4 (4; 5)	4 (3; 4)	p=0,007
Боль (10 день)	5 (4; 5)	6 (5; 7)	p=0,002
Отёк (10 день)	4 (3; 5)	5 (4; 7)	p=0,03
Гиперемия (10 день)	4 (3; 5)	5 (4; 6)	p=0,05
Отделяемое (10 день)	3 (2,5 ; 4,5)	5 (3; 7)	p=0,04

ность пребывания в стационаре пациентов с гнойными ранами зависят от способности выделенного возбудителя образовывать микробное сообщество – биопленку.

2. В случае, если возбудитель обладает способностью формировать биоплёнку, сроки очищения раны, появления грануляций и начало краевой эпителизации значительно увеличиваются.

3. Период лихорадки и срок госпитализации существенно длительнее у пациентов, выделенный возбудитель которых способен образовывать биопленку.

Литература

1. Светухин, А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы, - 50 лекций по хирургии / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов. – М.: Медиа Медика, 2003. – С. 335–44.
2. Гонтарь, Т.Г. Микрофлора гнойных ран кожи и мягких тканей и её чувствительность к антибиотикам. / Т.Г. Гонтарь, Т.А. Батеева // Хирургия-2004 : материалы V Рос. науч. форума. – М., 2004. – С. 44.
3. Стручков, В. И Хирургические инфекции / В. И. Стручков, В.К. Гостищев., Ю.В. Стручков. – М., 1991. – 560 с.
4. Bacteriology of wounds: spectrum of pathogens and sensivity pattern / Lul Raka [et al.] // Surgical infections: prevention and management. – Moscow, 2003. – P. 39.
5. Косинец, А.Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / А.Н. Косинец, В.К. Окулич, В.П. Булавкин.– Витебск : ВГМУ, 2002. – С. 283–84.
6. Stewart, P.S. Antibiotic resistance of bacteria in

- biofilms / P.S. Stewart, J.W. Costerton // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 135–38.
7. Mah, T-F.C. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T-F.C. Mah, G.A. O'Toole // Trends Microbiol. – 2001. – № 9. – P. 34–39.
8. Palmer, R. J. Jr. Biofilms 2007: broadened horizons and new emphases / R.J. Jr. Palmer, P. Stoodley // J Bacteriol. – 2007. – № 189(22). – P. 7948–60.
9. Оптимизация определения чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам с помощью тест-системы «АБ-ГРАМ(-)» / Ф.В. Плотников [и др.] // Студенческая медицинская наука XXI в. : материалы VII междунар. науч.-практ. конф., 1–2 нояб. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 55–57.
10. Окулич, В.К. Разработка тест-систем для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / В.К. Окулич, С.Д. Федянин, Е.А. Конопелько // Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека: Матер. междунар. конф. 8–9 окт. 2002 г. – Минск, 2002. – С. 453.
11. Красильников, А. П. Справочник по антисептике. – Минск : Выш. шк., 1995. – 123 с.
12. Кабанова, А. А. Метод определения способности микроорганизмов-возбудителей гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области формировать биопленки / А. А. Кабанова, Ф.В. Плотников // Соврем. стоматология. – 2013. – №1. – С. 82–84.

Поступила 05.11.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Петухов В.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии ФПК и ПК УО «ВГМУ»;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «ВГМУ»;

Плотников Ф.В. – магистр мед. наук, аспирант кафедры хирургии ФПК и ПК УО «ВГМУ»;

Сенькович С.А. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра хирургии ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 591-21-70, e-mail: dr.plotnikov@mail.ru – Плотников Филипп Викторович.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

ДЕМИДЧИК Ю.Е.* , МАЙСЕНЯ Е.Н.** , ШЕЛКОВИЧ С.Е.* , ШВЕЦ Е.В.*

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»

Резюме.

В результате комплексного изучения клинических и морфологических признаков рака яичников создана модель прогнозирования исходов лечения больных серозной аденокарциномой яичников. Формализация созданной модели в виде математической формулы открывает перспективы объективной оценки результатов лечения.

Ключевые слова: рак яичников, выживаемость, прогностическая модель.

Abstract.

The article presents the comprehensive study of the clinical and morphological signs of ovarian cancer, resulting in elaborating the model to prognosticate the outcomes of treatment of patients with serous ovarian adenocarcinoma. Formalization of the created model in the form of a mathematical formula opens prospects for objective evaluation of the results of treatment.

Key words: ovarian carcinoma, survival rate, prognostic model.

Рак яичников – вторая по частоте опухоль в структуре онкогинекологической патологии женского населения развитых стран [1]. Особенности клинического течения (быстрый рост и ранняя диссеминация по серозным оболочкам) приводят к тому, что в большинстве случаев рак яичников выявляется в III и IV стадии заболевания, что и представляет собой одну из основных причин смертности онкогинекологических больных [1-5].

Известно, что операция и полихимиотерапия представляют собой основные методы лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Лапаротомия дает возможность произвести верификацию диагноза, адекватное стадирование и, главное, максимально удалить опухолевую ткань. Прогноз заболевания во многом зависит от качества выполненной циторедуктивной операции [4, 6-8]. Так, J. C. Aure, C. T. Griffiths показали, что остаточный объем опухоли после выполнения циторедуктивных операций является важным прогностическим фактором [7, 8]. Данный

факт был подтвержден многими исследованиями [4, 6, 9-11]. S.V. Deo с соавт. методом многовариантного анализа установили, что выполнение оптимальной циторедуктивной операции было единственным фактором, достоверно влияющим на выживаемость у пациенток с распространенным эпителиальным раком яичников [12]. Признанным является тот факт, что исключительно хирургическое лечение не может внести большой вклад в повышение выживаемости пациентов с раком яичников. Современные стандарты химиотерапии 1-й линии основываются на результатах международных крупномасштабных рандомизированных исследований GOG 111, GOG 158, GOG 132, ICON3 и др. [13, 14, 15]. Внедрение в 80-х годах XX столетия препаратов платины позволило достичь общей эффективности лечения 64%, число полных регрессий составило 35%, а с появлением таксанов эффективность лечения возросла до 79%, а число полных регрессий увеличилось до 46% [16]. Общепризнанным режимом полихими-

отерапии считается комбинация препаратов платины с таксанами. В США и Европе паклитаксел (ТаксолTM) 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 являются стандартной схемой лечения.

В статье представлены результаты комплексного изучения клинических и морфологических признаков рака яичников с целью обнаружения связи между ними для последующего прогнозирования результатов лечения пациентов.

Методы

В исследование было включено 493 пациентки со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, диагноз у которых был установлен в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД) в 2002 – 2007 годах [17]. У 463 пациенток, которые обратились в МГКОД за период с 2002 по 2005 годы, проведена ретроспективная оценка результатов первичной диагностики и лечения. В проверочную группу вошли 30 пациенток с I – IV стадиями серозного рака яичников, получавших лечение в 2006 – 2007 годах.

В работе использовались стандартные методы вариационной статистики. Моновариантный статистический анализ включал расчеты выживаемости моментным методом Kaplan – Meier с использованием теста Mantel – Cox (log rank) для сравнения полученных результатов в различных подгруппах пациентов. Для многовариантного анализа применена бинарная логистическая регрессия, позволяющая определять вероятность события (рецидива или летального исхода). Каждое наблюдение содержало 40 переменных, из которых 27 признаков были качественными, а 13 – непрерывными.

Из 463 пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, наблюдавшихся в Минском городском клиническом онкологическом диспансере, I стадия заболевания диагностирована у 102 (22,0%) пациенток. В большинстве клинических наблюдений установлены III и IV стадии заболевания в 210 (45,4%) и 104 (22,5%) случаях соответственно. Возраст пациенток варьировал от 19,5 до 90,2 лет, составляя в среднем $56,7 \pm 0,58$ лет, более половины из них были в возрастной группе старше 50 лет. Преобладающим морфологическим вариантом опухоли была серозная

аденокарцинома, выявленная у 229 (60,1%) пациенток, реже встречались другие морфологические варианты (табл. 1).

На первом этапе, в большинстве случаев (245 пациенток; 53%) выполнялось оперативное вмешательство с последующими курсами полихимиотерапии. У 125 (27%) пациенток лечение начато с неоадьювантной химиотерапии (2-3 курса) с последующей операцией и послеоперационными курсами лекарственного лечения. Лечение считалось завершенным при применении не менее 6 блоков цитостатических препаратов I линии. Объем хирургического вмешательства определялся степенью распространения опухоли и зависел от общего состояния пациентки. Наиболее часто выполнялась экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника (197 пациентов; 51,4%), двусторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника – у 123 (32,1%) пациенток. В остальных случаях выполнялись другие виды хирургических вмешательств.

Результаты и обсуждение

В итоге моновариантного анализа установлено, что выживаемость зависела от возраста, степени распространения опухоли, ее морфологического варианта и гистологической степени злокачественности (рис. 1, табл. 2). Помимо этого, продолжительность жизни определялась наличием симптомов заболевания и такими параметрами лечения как полнота циторедукции и завершенность полихимиотерапии I линии.

Низкие показатели выживаемости отмечены у лиц старше 65 лет, при асцитной форме заболевания, III и IV стадиях, у пациенток с недифференцированными и эндометриоидными карциномами умеренной или низкой степени дифференцировки раковых клеток, а также в тех ситуациях, когда циторедуктивное вмешательство выполнено в субоптимальном объеме и/или послеоперационная химиотерапия не проведена в запланированных режимах (табл. 2). Лекарственное противоопухолевое лечение препаратами I линии не было завершено у 107 (23,1%) пациенток, в том числе, из-за отказа в связи с плохой переносимостью цитостатиков у 87 (18,8%) женщин, у 5 (1,1%) пациенток из-за развившихся осложнений – панцитопении и нарастающей почечной недостаточности, в

Таблица 1 – Характеристика пациенток с раком яичников

Признак		Количество пациенток
Возраст (лет)	менее 35	18 (3,9%)
	36 – 50	124 (26,8%)
	51 – 65	189 (40,8%)
	66 и более	132 (28,5%)
Распространение опухоли (FIGO)	стадия IA	32 (6,9%)
	стадия IB	8 (1,7%)
	стадия IC	56 (12,1%)
	стадия I	6 (1,3%)
	стадия IIA	8 (1,7%)
	стадия IIB	15 (3,2%)
	стадия IIC	20 (4,3%)
	стадия II	4 (0,9%)
	стадия IIIA	18 (3,9%)
	стадия IIIB	41 (8,9%)
	стадия IIIC	114 (24,6%)
	стадия III	37 (8,0%)
	стадия IV	104 (22,5%)
Проведенное лечение	хирургическое	13 (3%)
	хирургическое + химиотерапевтическое	245 (53%)
	химиотерапевтическое + хирургическое + химиотерапевтическое	125 (27%)
	химиотерапевтическое	51 (11%)
	симптоматическое	29 (6%)
Гистологический вариант опухоли	серозная аденокарцинома	229 (60,1%*)
	эндометриоидная аденокарцинома	37 (9,7%)
	муцинозная аденокарцинома	34 (8,9%)
	аденокарцинома БДУ	39 (10,2%)
	светлоклеточная аденокарцинома	19 (5,0%)
	переходноклеточный рак	2 (0,5%)
	смешанные эпителиальные опухоли	2 (0,5%)
	недифференцированный рак	19 (5,0%)

Примечание: * – процент указан от количества гистологически верифицированных случаев.

связи с прогрессированием опухолевого процесса на фоне проводимой полихимиотерапии – у 15 (3,2%) пациенток.

Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от метода лечения не выявил преимуществ неoadъювантной полихимиотерапии. Пятилетняя выживаемость у пациенток, лечение которым начато с неoadъювантной ПХТ, оказалась более низкой, чем у пациенток с первичным хирургическим вмешательством (20,5% и 64,3% соответственно). Однако следует отметить, что предоперационная полихимиотерапия позволила во многих случа-

ях добиться положительной динамики: у 49 из 125 пациенток (39,2%) существенно уменьшился темп накопления асцита или плеврального экссудата, в том числе в 6 (4,8%) случаях отмечена выраженная регрессия первичной опухоли. У 8 (6,4%) пациенток при проведении неoadъювантного лечения выявлено прогрессирование заболевания, а в 61 (48,8%) наблюдений динамика отсутствовала.

Очевидно, что моновариантный анализ не позволяет получить достоверную информацию о независимых клинико-морфологических показателях, определяющих вероятность

Таблица 2 – Причинно-специфическая выживаемость пациентов (моновариантный анализ)

Переменные	Выживаемость (%)				Медиана времени жизни, мес. (95 % ДИ)	Статистика Mantel-Cox	Уровень значимости
	1 летняя	3 летняя	5 летняя				
Общие данные	73,7	45,7	40,0		27,7 ± 3,2 (21,4 – 33,9)		
Возраст (лет)	до 35 [1]	85,7	81,2	69,6			
	36 – 50 [2]	82,6	58,1	49,6	54,1 ± 11,7 (31,1 – 77,1)	$\chi^2_{1,3} = 4,45$	$P_{1,3} = 0,035$
	51 – 65 [3]	76,8	49,5	43,9	33,5 ± 9,0 (15,8 – 51,1)	$\chi^2_{1,4} = 13,91$	$P_{1,4} = 0,0002$
	более 65 [4]	58,9	24,4	21,5	15,5 ± 1,6 (12,6 – 18,4)	$\chi^2_{2,4} = 31,07$ $\chi^2_{3,4} = 22,00$	$P_{2,4} = 2,5 \times 10^{-8}$ $P_{3,4} = 2,7 \times 10^{-6}$
Морфологический вариант аденокарциномы	серозный [1]	88,8	58,1	48,8	49,6 ± 11,0 (28,1 – 71,1)		
	муцинозный [2]	81,0	67,2	67,2			
	эндометриодный [3]	77,5	45,9	37,7	29,1 ± 9,5 (10,6 – 47,6)	$\chi^2_{1,5} = 5,45$	$P_{1,5} = 0,02$
	светлоклеточный [4]	78,9	57,9	57,9		$\chi^2_{2,5} = 5,51$	$P_{2,5} = 0,019$
	недифференцированный [5]	66,7	33,3	33,3	16,3 ± 3,5 (9,5 – 23,1)		
Степень дифференцировки	G1	89,6	64,4	60,7	–		
	G2	87,0	54,5	43,8	47,5 ± 8,1 (31,5 – 63,4)	$\chi^2_{G1, G2} = 4,56$	$P_{G1, G2} = 0,033$
	G3	82,5	46,2	38,4	27,5 ± 7,0 (13,8 – 41,1)	$\chi^2_{G1, G3} = 7,18$	$P_{G1, G3} = 0,007$
	G4	68,8	37,5	37,5	17,6 ± 2,5 (12,6 – 22,6)	$\chi^2_{G1, G4} = 5,57$	$P_{G1, G4} = 0,018$
Завершенность ПХТ I линии	завершена	94,9	63,2	54,2	–	$\chi^2 = 118,17$	$P = 1,6 \times 10^{-27}$
	не завершена	46,2	22,9	21,5	49,2 ± 9,9 (29,8 – 68,6)		
Циторедукция при II – IV стадии	полная [1]	95,7	82,6	82,6	–		
	оптимальная [2]	90,3	51,0	37,3	37,0 ± 3,9 (29,3 – 44,7)	$\chi^2_{1,2} = 9,54$	$P_{1,2} = 0,002$
	субоптимальная [3]	70,9	22,1	12,2	17,6 ± 1,6 (14,5 – 20,7)	$\chi^2_{1,3} = 29,00$	$P_{1,3} = 7,2 \times 10^{-8}$
	операция + ПХТ [1]	89,9	68,4	64,3	–		
Подгруппы пациентов	ПХТ + операция + ПХТ [2]	82,3	34,6	20,5	24,9 ± 2,4 (20,3 – 29,5)	$\chi^2_{1,2} = 52,29$	$P_{1,2} = 4,8 \times 10^{-13}$
	операция [3]	44,4	22,2	–	6,1 ± 4,1 (0,0 – 14,1)	$\chi^2_{1,3} = 34,43$	$P_{1,3} = 4,4 \times 10^{-9}$
	паллиативная ПХТ [4]	23,5	0,0	–	3,6 ± 0,7 (2,2 – 5,0)	$\chi^2_{1,4} = 253,31$	$P_{1,4} = 4,9 \times 10^{-57}$
	симптоматич. лечение [5]	3,4	0,0	–	0,9 ± 0,2 (0,4 – 1,3)	$\chi^2_{1,5} = 392,96$	$P_{1,5} = 1,9 \times 10^{-87}$
	≥ 60 [1]	86,5	60,2	55,0	–	$\chi^2_{2,4} = 116,91$	$P_{2,4} = 3,0 \times 10^{-27}$
Общий белок (г/л)	< 60 [2]	64,1	35,2	28,3	18,8 ± 2,0 (14,8 – 22,8)	$\chi^2_{1,3} = 22,33$	$P_{1,2} = 2,3 \times 10^{-6}$

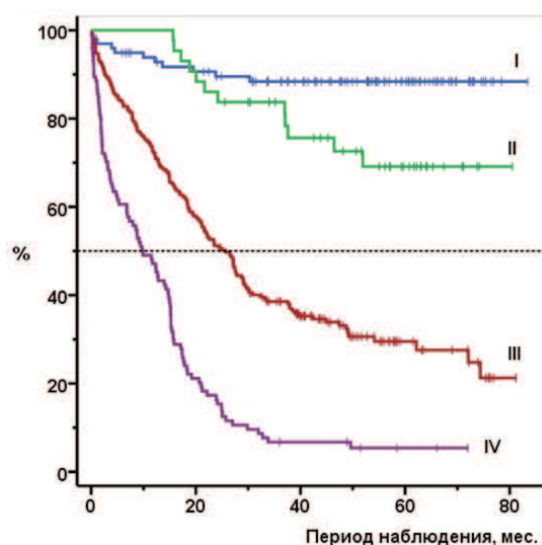


Рисунок 1 – Выживаемость в зависимости от стадии ($P_{I,II} = 0,031$; $P_{I,III} = 3,1 \times 10^{-17}$; $P_{I,IV} = 1,7 \times 10^{-34}$; $P_{II,III} = 1,7 \times 10^{-6}$; $P_{II,IV} = 7,9 \times 10^{-18}$; $P_{III,IV} = 1,4 \times 10^{-13}$).

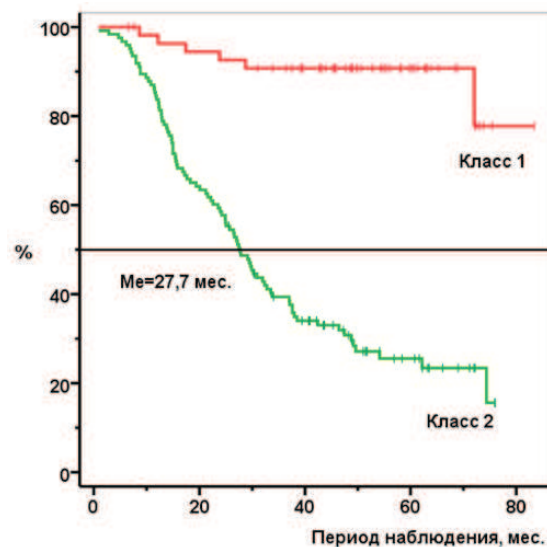


Рисунок 2 – Выживаемость пациентов в классе низкого (1) и высокого риска летального исхода от прогрессирования серозной аденокарциномы яичников.

неблагоприятного исхода рака яичников. Для решения этой задачи была сформирована выборочная совокупность из 166 пациенток с наиболее частым морфологическим вариантом рака яичников – серозной аденокарциномой. Из дальнейшего исследования исключены пациентки, умершие от причин, не связанных с основным заболеванием, а также все наблюдения, при которых степень дифференцировки опухоли не была четко определена или отсутствовали лабораторные показатели.

По результатам логистической регрессии установлено, что вероятность летального исхода от серозной аденокарциномы яичников достоверно ассоциирована со следующими параметрами: 1) качеством циторедукции, 2) исходным уровнем белка в крови, 3) возрас-

том пациентки, 4) наличием отдаленных метастазов (табл. 3).

Анализ полученных результатов позволил создать модель прогнозирования исходов лечения, которая описывается формулой:

$$P = \frac{e}{1 + e^m},$$

где e – основание натурального логарифма ($e \approx 2,71$),

$$m = B_1 X_1 + B_2 X_2 + \dots + B_n X_n.$$

В частности, для совокупности признаков, представленных в таблице 3:

$$m = 3X_1 - 0,043X_2 - 1,6X_3 + 0,046X_4.$$

Наступление события считается вероятным, если значение P превышает 0,5.

Таблица 3 – Независимые признаки, сопряженные с вероятностью летального исхода от прогрессирования серозной аденокарциномы яичников

Признаки	B	p	ОШ (95 % ДИ)
Субоптимальная или оптимальная циторедукция (X_1)	3,00	$5,5 \times 10^{-8}$	20,18 (6,83 – 59,61)
Уровень белка, г/л (X_2)	-0,043	0,003	0,96 (0,93 – 0,98)
M0 (X_3)	-1,60	0,007	0,20 (0,06 – 0,65)
Возраст (X_4)	0,046	0,007	1,05 (1,01 – 1,08)

Поясним использование формулы на конкретном примере. Предположим, что пациентке 45 лет со II стадией серозной аденокарциномы яичников произведена полная циторедукция, а уровень белка при поступлении в стационар составил 78 г/л. В этом случае $P = 0,053$, т. е. вероятность умереть от основного заболевания составляет 5,3% и, следовательно, данная пациентка относится к классу низкого (<50%) риска смерти от прогрессирования заболевания. Если при этих же условиях выполнить оптимальную циторедукцию, то риск летального исхода увеличивается в 10 раз, достигая 52,9%.

Предложенная математическая модель обладает высокой прогностической ценностью, т. к. правильно идентифицировано 133 (80,1%) наблюдения (табл. 4).

Заметим, завершенность лекарственного противоопухолевого лечения, а также морфологический вариант карциномы не обладают самостоятельным прогностическим значением. Попытка использовать эти признаки в модели приводят к снижению ее прогностической ценности.

В зависимости от вероятности неблагоприятного исхода заболевания пациентки разделены на 2 класса: высокого и низкого риска. Показатель пятилетней выживаемости у пациентов низкого (класс I) и высокого (класс II) риска составил 90,7 и 25,5% соответственно ($\chi^2 = 48,6$; $P = 3,2 \times 10^{-12}$, рис. 2).

Проверка модели реализована на группе, состоящей из 30 пациенток с I – IV стадиями серозного рака яичников, получавших лечение в 2006 – 2007 годах. Согласно расчетам, к классам I и II отнесены 4 и 26 пациенток соответственно. В течение пятилетнего периода наблюдения прогрессирование заболевания

диагностировано у 24 пациенток, умерли 23 пациентки преимущественно в группе высокого риска (табл. 5).

Заключение

По результатам логистической регрессии установлено, что вероятность летального исхода от аденокарциномы яичников серозного типа достоверно ассоциирована с качеством циторедукции, исходным уровнем белка в крови, возрастом пациентки и определяется категорией M классификации TNM. Формализация созданной модели в виде математической формулы открывает перспективы объективной оценки результатов лечения.

Литература

1. Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2009. – № 59. – P. 225–49.
2. Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer / J. P. Anderson [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 7. – P. 1515–21.
3. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: Who Benefits? / R.Y. Zang [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 6. – P. 1152–61.
4. Podratz, K. Advanced ovarian cancer: surgical management / K. Podratz, G. Aletti, W. Cliby // Ovarian Cancer Int Congr : abstracts, Krakow, 18–21 June 2008 yr. / Jagellonian University Faculty of Medicine. – Krakow, 2008. – P. 7–8.
5. Ethnic differences in survival among women with ovarian carcinoma / J. S. Barnholtz-Sloan [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94, № 7. – P. 1886–93.
6. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer / M.T. Wakabayashi [et al.] // J of Nat Comprehensive Cancer Network. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 803–11.
7. Clinical and histologic studies of ovarian

Таблица 4 – Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель	Предсказано		Процент верных показателей
	Летальный исход		
	Нет	Да	
Летального исхода нет	45	27	62,5 %
Летальный исход	6	88	93,6 %
Суммарный процент			80,1 %

Таблица 5 – Экзаменационная выборка

Пациентка	Риск, %	Класс	Результаты наблюдения		
			Срок наблюдения, лет	Прогрессирование	Летальный исход
ЮСА	4,6	I	5,4	–	
МНВ	18,9	I	2,8	+	+
ЛАЕ	76,0	II	5,4	+	–
ЩМД	94,2	II	4,6	+	+
ВТА	73,5	II	3,6	+	+
ДТГ	87,0	II	2,3	+	+
КНА	5,8	I	6,3	–	
ФНН	84,1	II	4,6	–	–
ЛЛП	50,7	II	1,1	+	+
МНА	86,7	II	2,8	+	+
ШНА	84,8	II	2,1	+	+
ЧВВ	74,5	II	3,2	+	+
КЛИ	76,4	II	3,4	+	+
ДЛВ	84,4	II	1,3	+	+
СЛИ	97,1	II	0,7	+	+
МЯИ	97,7	II	1,1	+	+
НЭА	96,0	II	0,9	+	+
РЛФ	76,9	II	1,4	+	+
ВНЛ	70,0	II	0,5	+	+
ЕТВ	66,5	II	1,2	+	+
ГВА	81,5	II	3,6	+	+
ВТВ	66,6	II	1,5	+	+
ПНИ	71,8	II	1,0	+	+
ДГП	73,0	II	3,7	+	+
РИЯ	83,3	II	4,6	+	+
ТАИ	75,7	II	5,3	–	–
ВЕВ	24,2	I	5,1	–	–
АВГ	68,3	II	5,2		–
ВСМ	61,7	II	0,9	+	+
БЛА	80,5	II	0,5	+	+

carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases / J.C. Aure [et al.] // *Obstetrics a. Gynecol.* – 1971. – Vol. 37, № 1. – P. 1–9.

8. Griffiths, C.T. Intensive surgical and chemotherapeutic management of ovarian cancer / C. T. Griffiths, A. F. Fuller // *Surgical Clinics of North America.* – 1978. – Vol. 58, № 1. – P. 131–42.
9. Wu, M. Treatment and prognostic factors for stage IV epithelial ovarian cancer / M. Wu, K. Shen, J. Lang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2000.

– Vol. 35, № 4. – P. 200–203.

10. Винник, Ю.А. Результаты применения комбинированных оперативных вмешательств у больных распространенным раком яичников / Ю.А. Винник, М.Ю. Нефа, О.В. Казмирук // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. : в 2 ч. / Науч.-исслед. ин-т онкологии и мед. радиологии [и др.] ; гл. ред. В.А. Кадулин. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 189.*
11. Barakat, R. Surgical management of ovarian

- cancer / R. Barakat // «Ovarian Cancer : Int Congr : abstracts, Krakow, 18–21 June 2008 yr. / Jagellonian University Faculty of Medicine. – Krakow, 2008. – P. 8.
12. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer / S.V. Deo [et al.] // *Ind J Cancer*. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 117–21.
 13. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results / M. J. Piccart [et al.] // *J Nat Cancer Inst*. – 2000. – Vol. 92, № 17. – P. 1446–47.
 14. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial / International Collaborative Ovarian Neoplasm Group // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9350. – P. 2086–87.
 15. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study / F.M. Muggia [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2000. – Vol. 18, № 11. – P. 2349–51.
 16. Блюменберг, А. Г. Паклитаксел и его новые возможности при лечении больных раком яичников / А.Г. Блюменберг // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, № 11. – С. 648–51.
 17. Рак яичников: факторы прогноза / Ю.Е. Демидчик, Е.Н. Шлома, С.Е. Шелкович, М.В. Фридман // *Чернобыльские чтения – 2009 : материалы Междунар. науч.-практ. конф. / Респ. науч.-практ. центр радиационной медицины и экологии человека ; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2009. – С. 44–46.*

Поступила 26.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Демидчик Ю.Е. – д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, ректор ГУО «БелМАПО»;
Майсеня Е.Н. – к.м.н., врач онколог-хирург УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»;

Шелкович С.Е. – к.м.н., доцент кафедры онкологии ГУО «БелМАПО»;

Швец Е.В. – аспирант кафедры онкологии ГУО «БелМАПО».

Адрес для корреспонденции: 220012, г. Минск, ул. К. Черного, д. 13А, кв. 36. E-mail: an-el@mail.ru – Майсеня Елена Николаевна.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 4-АМИНО-5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА ПРИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ

БЕЛАЙ И.М., МИХАЙЛЮК Е.О., ПАРЧЕНКО В.В., ПАНАСЕНКО А.И., КНЫШ Е.Г.

УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина

Резюме.

Последствия медикаментозных гепатитов с каждым годом становятся более тяжелыми и более острыми. Из-за распространения самолечения и бесконтрольного применения парацетамола в нашей стране нами была выбрана модель медикаментозного гепатита с использованием парацетамола. В связи с этим большой интерес представляет исследование фармакологического действия при парацетамоловом гепатите. Целью данной работы явилось исследование гепатопротекторного действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при парацетамоловом гепатите. Нами было изучено его антицитолитическое и антиоксидантное действие при данной модели гепатита. Полученные данные показали эффективность данного вещества по сравнению с референтными лекарственными средствами тиотриазолин и силибор.

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, парацетамоловый гепатит, производные триазола.

Abstract.

The consequences of drug-induced hepatitis are getting more and more serious and acute. We chose a model of drug-induced hepatitis with paracetamol because of the spreading of self-treatment and uncontrolled use of paracetamol. In this connection the investigation of pharmacological action in paracetamol hepatitis is of great interest.

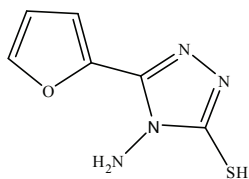
The aim of this work was to study hepatoprotective activity of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in paracetamol hepatitis. We have investigated its anticytolytic and antioxidant effect in this model of hepatitis.

The obtained data have shown the efficacy of the given substance compared to the reference drugs, such as thiotriazolin and silibor.

Key words: hepatoprotective activity, paracetamol hepatitis, triazole derivatives.

За последние 10 лет распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) многократно возросла, и в настоящее время сохраняется устойчивая тенденция к росту [1]. В США, Англии и Германии увеличивается число больных с острой печеночной недостаточностью лекарственного происхождения, прежде всего за счет приема парацетамола (ацетаминофена) с суицидальными попытками [2, 3]. В отдельных исследованиях (А. Canbey и соавт., 2008) эти формы по частоте стали превышать острую печеночную недостаточ-

ность вирусного происхождения. Последствия медикаментозных гепатитов с каждым годом становятся более тяжелыми и более острыми [4, 5]. Из-за распространения самолечения и бесконтрольного применения парацетамола в нашей стране нами была выбрана модель медикаментозного гепатита с использованием парацетамола. На основании проведенного первичного фармакологического скрининга было отобрано соединение 2.8, которое представляет собой 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол.



Целью нашей работы было изучение фармакологического действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола (соединение 2.8) при парацетамоловом гепатите.

Методы

Для доклинического изучения субстанция данного вещества наработана в лаборатории органического синтеза кафедры токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета. Синтез замещенных 1,2,4-триазола проводился под руководством д.фарм.н., проф. А.И. Панасенко и д.фарм.н., проф. Е.Г. Кныша.

Используемая экспериментальная модель гепатита описана в методических разработках под редакцией академика АМН Украины О.В. Стефанова [6]. Гепатит моделировался внутрижелудочным введением парацетамола в дозе 1250 мг / кг 1 раз в сутки в виде суспензии в 2% растворе крахмального геля в течение 2 суток. Исследование вещества и препараты сравнения вводили за 1 час до и через 2 часа после введения парацетамола. Забор крови и тканей печени проводили через 20 часов после последнего введения парацетамола.

Исследования проведены на 35 белых нелинейных крысах обоих полов массой 200-260 г. Все крысы были разделены на 5 групп по 7 животных (группа 1 – интактные животные, группа 2 – контрольные животные, группа 3 – животные, получавшие парацетамол + тиотриазолин, парацетамол + силибор, парацетамол + исследуемое вещество). Крысы получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины (г. Киев). Животные содержались на стандартном пищевом рационе при природном световом режиме «день-ночь». Исследования проводились на основе «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Забой животных выполняли в соответствии с «Методическими рекомендациями по выведению животных из эксперимента» под эфирным наркозом.

В качестве биоматериала использовали сыворотку крови и гомогенат печени. Для приготовления гомогената печени навеску печени растирали на водяной бане в буферном растворе трис-НСl и центрифугировали [7].

Эффективность фармакологического действия оценивали по показателям антицитолического (аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), гама-глутаматаминотрансфераза (ГГТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ)) действия (при помощи набора Сомат) [8, 9]. Состояние прооксидантно-антиоксидантного равновесия оценивали по содержанию продуктов ПОЛ и активности основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) защиты организма. Среди промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) исследовали концентрацию первичных – диеновых, триеновых конъюгатов (ДК, ТК) и конечных продуктов ПОЛ, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) [7].

Полученные данные после биохимического исследования, обрабатывали с помощью программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), где достоверность межгрупповых различий по данным экспериментов устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Рассчитывали средние арифметические (М) и стандартные погрешности средней ($\pm m$). Использовался уровень статистической значимости различий результатов исследований – $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В эксперименте отмечалось значительное повышение активности АсАТ, АлАТ и ГГТ в сыворотке крови в контрольной группе (парацетамоловый гепатит) по отношению к интактной группе (на 94,45%, 96,57% и 41,56% соответственно) (табл. 1). Рост активности ЩФ в сыворотке крови на 48,39% свидетельствует о наличии холестаза и сопровождается атрофическими изменениями в печени.

Отметим, что применение 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола приводит к лучшему снижению активности АсАТ, АлАТ, ГГТ и ЩФ в сыворотке крови, чем референтные лекарственные средства тиотриазолин и силибор (на 61,11%, 75,33%, 65,27% и 61,67% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1 – Показатели антицитолитического действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при парацетамоловом гепатите

Группа	АсАт, ммоль/ч·л, X±m	АлАт, ммоль/ч·л, X±m	ГГТ, ммоль/ч·л, X±m	ЩФ, ммоль/ч·л, X±m
Интактные животные	121,63±412,586*	89,54±5,701*	2,96±0,547*	241,43±59,427*
	-94,45%	-96,57%	-41,56%	-48,39%
Контрольная патология	2190,30±176,530	2022,84±325,995	5,06±0,561	467,80±75,041
	100%	100%	100%	100%
Тиотриазолин	975,78±215,379*	1025,95±244,343*	4,50±0,243	254,43±35,913*
	-55,45%	-49,28%	-11,07%	-45,61%
Силибор	1015,32±192,805*	967,95±258,056*	6,75±0,349*	231,33±29,191*
	-53,86%	-52,15%	-33,40%	-50,55%
Соединение 2.8	851,81±58,570*	499,03±62,250*	1,76±0,134*	179,29±7,900*
	-61,11%	-75,33%	-65,27%	-61,67%

Примечание: * - достоверность $p \leq 0,05$.

Среди референтных лекарственных средств тиотриазолин лучше снижал активность АсАТ на 55,45 % соответственно. Силибор, в свою очередь лучше снижал АлАТ, ГГТ и ЩФ (на 52,15%, 33,40% и 50,55% соответственно, $p \leq 0,05$).

В результате исследования установлено резкое повышение уровня показателей ТБК-АП, ДК и ТК в контрольной патологии, чем у интактных животных.

В результате экспериментальных исследований установлено (табл. 2), что уровень конечного продукта – ТБК-АП снижался как

при введении 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, так и при введении референтных лекарственных средств тиотриазолина и силибора, причем исследованное вещество снижало уровень ТБК-АП (на 12,52%, $p \leq 0,05$). Тиотриазолин снижал уровень ТБК-АП на 11,94%, а силибор на 8,47% соответственно.

Уровень промежуточных продуктов ПОЛ – ДК и ТК снижался при введении исследованного соединения на 86,56% и на 46,10% соответственно, ($p \leq 0,05$). При введении тиотриазолина уровень ДК и ТК снижался на 71,45% и на 14,35% соответственно, ($p \leq 0,05$),

Таблица 2 – Показатели ПОЛ и АОС при применении 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при парацетамоловым гепатите

Группа	ТБК-АП, мкмоль/л, X±m	ДК, ммоль/л, X±m	ТК, ммоль/л, X±m	α-ТФ, ммоль/л, X±m
Интактные животные	516,87±6,186*	6,01±0,219*	5,61±0,981*	1,78±0,141*
	-14,95%	-62,64%	-43,38%	68,22%
Контрольная патология	607,69±30,769	16,09±0,648	9,57±1,299	1,06±0,139
	100%	100%	100%	
Тиотриазолин	535,11±11,205	4,59±0,184*	8,20±1,242	2,48±0,476*
	-11,94%	-71,45%	-14,35%	133,82%
Силибор	556,19±22,371*	1,81±0,080*	6,67±1,33*	1,56±0,106*
	-8,47%	-88,72%	-30,91%	47,30%
Соединение 2.8	531,58±8,321*	2,16±0,127*	5,16±0,646*	1,72±0,136*
	-12,52%	-86,56%	-46,10%	62,30%

Примечание: * - достоверность $p \leq 0,05$.

а при применении силибора на 88,72% и на 30,91% соответственно, ($p \leq 0,05$).

При введении лекарственных средств выявлен факт сохранения запасов эндогенного антиоксиданта α -ТФ. Уровень α -ТФ при введении 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола был выше по сравнению с контролем на 62,30 %. Высокий уровень α -ТФ наблюдался при введении тиотразолина и был выше по сравнению с контролем на 133,82%. При использовании силибора происходило повышение уровня α -ТФ на 47,30%. Полученные данные были достоверны ($p \leq 0,05$).

Заключение

4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол показал лучшие показатели гепатопротекторной активности и антиоксидантного действия по сравнению с референтными лекарственными средствами тиотриазолином и силибором. Так, отмечалось существенное снижение активности АсАТ, АлАТ, ГГТ и ЩФ в сыворотке крови. Также исследованное соединение выражено снижало уровень конечного продукта – ТБК-АП и промежуточного продукта ПОЛ – ТК.

Литература

1. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
2. Jepsen P., Viasstrup H., Sorensen H. et al. A registrybased studio of the incident of liver disease in Denmark, 1996–2001 // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 254.
3. Kaplowitz N. Drug induced hepatitis // *Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune* / Eds. M. Diel, N. Hayashi, M.P. Manns, T. Samerbruth. – Dordrecht. Springer, 2007. – P. 32–42.
4. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача–клинициста // *Русский медицинский журнал*, 2009. – Том 11, № 1. – С. 25.
5. Полунина Т.Е. Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина // под редакцией Маева И.В. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. — 528 с.
7. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов: учебное пособие. / Д.И. Кузьменко, Т.В. Жаворонок, И.П. Мамонтова, В.В. Андрушкевич, А.М. Тырышкин / под ред. В.Ю. Сереброва и Г.А. Сухановой. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. – 180 с.
8. Рыжкина А. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии/ А.В. Рыжкина, И.Г. Ситников и др. // *Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль*, 2004. – 2 с.
9. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // *Здоровье Украины*, 2009. – №6 – С. 7–10.

Поступила 15.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Белай И.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
 Михайлюк Е.О. – ассистент кафедры клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
 Парченко В.В. – к.ф.н., доцент кафедры токсикологической и неорганической химии УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
 Панасенко А.И. – д.ф.н., профессор, зав. кафедрой токсикологической и неорганической химии УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина;
 Кныш Е.Г. – д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения УЭФ ФПО «Запорожский государственный медицинский университет», Украина.

Адрес для корреспонденции: 69121, Украина, г. Запорожье, ул. Товарищеская, д.41, к. 37. E-mail: comihayluk@mail.ru - Михайлюк Евгений Олегович.

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ г.ВИТЕБСКА В ВОПРОСАХ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСЩЕЛИНОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА

КАБАНОВА С.А., КАБАНОВА А.А., ДУБОВЕЦ А.В., МАСЮК Н.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Цель - изучить осведомленность врачей-специалистов города Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с расщелиной верхней губы и нёба. Исследование было проведено путём анкетирования врачей-специалистов различного профиля г. Витебска. Выявлена частая встречаемость на приёме у врачей пациентов с расщелиной верхней губы и нёба, определена необходимость в усовершенствовании взаимодействия специалистов в проведении комплексной реабилитации пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и неба.

Ключевые слова: врачи-специалисты, реабилитация, расщелины верхней губы и неба.

Abstract.

The aim of this research was to explore the awareness of Vitebsk medical specialists of matters of complex rehabilitation of patients with cleft lip and cleft palate. The research was conducted by the questionnairng medical specialists in various fields working in the town of Vitebsk. Frequent occurrence of cleft lip and cleft palate was revealed in patients on examination, the need for improving the interaction of experts in conducting complex rehabilitation of patients with congenital cleft lip and cleft palate was also determined.

Key words: medical specialists, rehabilitation, lip and palate clefts.

Расщелины верхней губы и неба (ВРГН) в структуре врожденных аномалий по частоте занимают второе место и относятся к наиболее тяжелым порокам развития лица и челюстей, приводящим к значительным анатомическим (косметическим) и функциональным нарушениям. По данным ВОЗ, частота рождения детей с ВРГН в мире составляет 0,6-1,6 случая на 1000 новорожденных. В Республике Беларусь за последние 10 лет, по данным национального генетического мониторинга, также наблюдается рост частоты рождения детей с данной патологией. Темп роста частоты встречаемости расщелин равен 0,025 случая на 1000 живорождённых в год. Это означает, что в Беларуси каждые 10 лет следует ожидать увеличение частоты расщелин на

1000 живорождённых в среднем на 0,25 случая. Реабилитация таких детей требует комплексного подхода с привлечением квалифицированных специалистов широкого круга (челюстно-лицевых хирургов, ортодонтот, ортопедов-логопедов, оториноларингологов, педиатров, невропатологов, генетиков и психологов) [1].

Актуальность данной проблемы определяется не только высокой частотой рождаемости детей с аномалиями развития, но и трудностями организации помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области, сложностью проводимого хирургического, ортодонтического лечения. Разрозненность оказания медицинской помощи детям с расщелинами верхней губы и неба,

сложность взаимодействия специалистов разного профиля, работающих в различных учреждениях, возможный низкий социальный уровень семей пациентов может привести к низкому качеству лечения и реабилитации пациентов с врожденной патологией челюстно-лицевой области [2].

Тяжесть заболевания определяется не только анатомическими нарушениями в челюстно-лицевой области, но и выраженными функциональными расстройствами, влияющими на рост и развитие ребенка. Так, у детей с ВРГН с первых дней жизни нарушаются функции дыхания, сосания и глотания. По мере роста ребенка нарушаются функции речи, слуха и жевания. Из-за вышеизложенного возможны также психоэмоциональные изменения состояния пациента [3]. Кроме того, у большинства детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба встречаются сопутствующие врожденные пороки развития других органов и систем (сердца, лёгких, почек и др.), что также необходимо учитывать при составлении плана лечения [4].

Челюстно-лицевые хирурги стран СНГ считают, что наилучшие функциональные и косметические результаты могут быть достигнуты при проведении хейлопластики во втором полугодии жизни ребёнка (6-8 месяцев). Другие – наиболее оптимальным для хейлопластики считают возраст от 4 до 6 месяцев, в зависимости от вида расщелины губы и общего состояния ребёнка. В Европе хейлопластику проводят в возрасте от 3 до 6 месяцев.

В зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства на нёбе, можно условно выделить 3 возрастных периода: 1 – очень ранних и ранних сроков пластики нёба (от 0,5 года до 3-х лет); 2 – средних сроков пластики нёба от 3-х лет до 6-ти лет); 3 – поздних сроков пластики нёба (старше 7-8 лет).

Проведение операций при врожденных расщелинах нёба в очень ранние (до 1 года) и ранние сроки (до 3-х лет) способствует быстрому восстановлению нарушенных в результате заболевания функций и является профилактикой вторичных воспалительных заболеваний ЛОР-органов. В то же время, проведение операций на нёбе в эти сроки приводит к выраженной задержке роста верхней челюсти, из-за наличия послеоперационных

рубцов на нёбе и повреждения зон роста верхней челюсти. Проведение пластики нёба в более поздние сроки (7-8 лет) лишено данного недостатка. Однако значительным недостатком таких операций является позднее восстановление функций, нарушенных в результате заболевания, и развитие вторичных воспалительных заболеваний ЛОР-органов [5, 6].

Для предупреждения или минимизации негативных последствий многие хирурги рекомендуют проводить раннюю уранопластику в 2 этапа: в возрасте 6-10 месяцев (до года) – пластику мягкого неба (функциональную велоластику), а через 6-12 месяцев (иногда и значительно позже) – пластику твердого неба. Способы операции щадящие, без широкой отслойки слизисто-надкостничных лоскутов на твердом небе [7].

В настоящее время существует множество вариантов хирургического лечения расщелин. Многие родители, да и некоторые врачи, считают, что проведение операции является единственным этапом лечения данной патологии. Но хирургическая помощь – это лишь 40 % успеха. Реабилитация детей обязана быть комплексной (особенно при сквозных расщелинах, тяжелых степенях деформации, двусторонних поражениях): в медицинской, социальной и психологической адаптации ребенка следует задействовать ортодонта, педиатра, логопеда, оториноларинголога, ортопеда, психолога (работающего и с родителями) [8].

Цель исследования – изучить осведомленность врачей-специалистов г. Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с расщелиной верхней губы и нёба.

Методы

Изучение осведомленности врачей-специалистов г. Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с врожденными расщелинами верхней губы и нёба производилось путём анкетирования. Нами были разработаны и предложены для заполнения анкеты для врачей следующих специальностей: челюстно-лицевые хирурги УЗ «Витебская областная клиническая больница» (8 человек), врачи-стоматологи-ортодонты УЗ «Витебская городская клиническая детская стоматологическая поликлиника» (6 человек),

врачи-стоматологи-хирурги УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» и УЗ «Витебская городская стоматологическая поликлиника» (9 человек), врачи-стоматологи-ортопеды УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» (9 человек), врачи-детские стоматологи-терапевты УЗ «Витебская городская клиническая детская стоматологическая поликлиника» (9 человек), врачи-педиатры УЗ «Витебская детская областная клиническая больница» (20 человек), врачи-неонатологи УЗ «Витебский областной клинический родильный дом №1», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2» (3 человека). В анкете для челюстно-лицевых хирургов было 10 вопросов, для остальных врачей-специалистов – 8 вопросов. Стаж врачебной практики проанкетированных врачей-специалистов от 3-х до 45-ти лет.

Результаты и обсуждение

В ходе анкетирования были получены следующие результаты: 100% опрошенных челюстно-лицевых хирургов встречают пациентов с врождённой патологией челюстно-лицевой области несколько раз в месяц; 67% врачей-ортодонт – 1 раз в 2 года, 33% - 1 раз в год. Среди детских стоматологов-терапевтов 44% встречают пациентов с данной патологией 1 раз в год, 11% - 1 раз в 2 года, 44% - несколько случаев за всю практику. 56% врачей-стоматологов-ортопедов наблюдают на приёме пациентов с врождённой патологией челюстно-лицевой области 1 раз в месяц, 22% - 1 раз в 5 лет, 11% - 1 раз в год, 11% - несколько случаев за всю практику; 67% проанкетированных врачей-стоматологов-хирургов – 1 раз в год, 33% - несколько случаев за всю практику. Врачи-неонатологи – 100% встречают 1 раз в месяц; врачи-педиатры – 20% - 1 раз в месяц, 25% - 1 раз в год, 15% - несколько случаев за всю практику, по 10% - 1 раз в 2 года и 1 раз в 5 лет, 20% предложили свой вариант ответа.

Наиболее часто пациенты с расщелиной верхней губы и нёба и их родители впервые обращаются за специализированной помощью в следующем возрасте: к челюстно-лицевым хирургам – 75% - 0-6 месяцев, 12,5% - старше 3-х лет, 12,5% - старше 12-ти лет; к

врачам-стоматологам-ортодонтам – 50% - 1-3 года, 33% - старше 3 лет, 17% - старше 6 лет; к детским стоматологам-терапевтам – 11% - 6-12 месяцев, 22% - 1-3 года, 44% - старше 3 лет, 22% - старше 6 лет; к врачам-стоматологам-ортопедам – 100% - старше 12 лет; к врачам-стоматологам-хирургам – 67% - 0-6 месяцев; 33% - старше 12 лет; к врачам-педиатрам – 90% - 0-6 месяцев, 10% - 6-12 месяцев.

На вопрос о том, кто по мнению врачей-специалистов играет ведущую роль в организации помощи пациентам с врождённой расщелиной верхней губы и нёба, получены следующие ответы. Челюстно-лицевые хирурги: 87,5% - челюстно-лицевой хирург, 50% - ортодонт, 50% - педиатр, 37,5% - детский стоматолог-терапевт, 37,5% - хирург-стоматолог. Врачи-стоматологи-ортодонты: 100% - челюстно-лицевой хирург, 67% - ортодонт, 50% - педиатр. Детские стоматологи-терапевты: 78% - челюстно-лицевой хирург, 22% - педиатр, 11% - ортодонт, 11% - врач-неонатолог. Врачи-стоматологи-ортопеды: 100% - челюстно-лицевой хирург; 44% - педиатр, 33% - ортодонт. Врачи-стоматологи-хирурги: 100% - челюстно-лицевой хирург, 67% - ортодонт. Врачи-неонатологи: 100% - челюстно-лицевой хирург. Врачи-педиатры: 85% - челюстно-лицевой хирург, 30% - ортодонт, 20% - педиатр, 20% - врач-неонатолог.

По 10-балльной шкале роль своей специальности в лечении и реабилитации пациентов с врождённой расщелиной верхней губы и нёба врачи оценили следующим образом: челюстно-лицевые хирурги – 8 баллов, врачи-стоматологи-ортодонты – 8 баллов, детские стоматологи-терапевты – 5 баллов, врачи-стоматологи-ортопеды – 8 баллов, врачи-стоматологи-хирурги – 5 баллов, врачи-неонатологи – 5 баллов, врачи-педиатры – 6 баллов.

Тактика врачей-специалистов при первом обращении пациентов:

- челюстно-лицевые хирурги – 62,5% - самостоятельно проводят оперативное вмешательство, 37,5% - направляют в УЗ «Минская областная детская клиническая больница», 37,5% направляют в УЗ «Минская городская детская клиническая больница №4», по 12,5% направляют к педиатру и детскому стоматологу-терапевту;

- врачи-стоматологи-ортодонты – 67% направляют к челюстно-лицевому хирургу,

67% изготавливают защитные пластинки за 7-19 дней до операции;

- детские стоматологи-терапевты – 89% направляют к челюстно-лицевому хирургу, 22% направляют к врачу-ортодонт;

- врачи-стоматологи-ортопеды – 100% направляют на консультацию в УЗ «Витебская областная клиническая больница»;

- врачи-стоматологи-хирурги - 100% направляют на консультацию в УЗ «Витебская областная клиническая больница»;

- врачи-неонатологи - 100% направляют на консультацию в УЗ «Витебская областная клиническая больница»;

- врачи-педиатры - 80% направляют на консультацию в УЗ «Витебская областная клиническая больница», 15% направляют к детскому стоматологу, 5% направляют в УЗ «Минская областная детская клиническая больница».

На вопрос, следует ли усовершенствовать комплексное лечение и реабилитацию данных пациентов, получены следующие ответы: 100% челюстно-лицевых хирургов и врачей-стоматологов-ортодонтов ответили «да»; 89% детских стоматологов-терапевтов – «да», 11% - «затрудняюсь ответить»; ответ «да» среди стоматологов-ортопедов дали 11%, «нет» - 67%, затруднились с ответом 22%; 33% врачей-стоматологов-хирургов ответили «нет», 67% - «затрудняюсь ответить»; 67% врачей-неонатологов отметили «да», а 33% затрудняются с ответом; врачи-терапевты – 75% считают, что необходимо усовершенствование, 25% с ответом затрудняются, т.к. не имеют достаточного клинического опыта по данному вопросу.

Тактика челюстно-лицевых хирургов в комплексном лечении и реабилитации пациентов с врожденной патологией челюстно-лицевой области – своевременное оперативное лечение, при необходимости, последующая коррекция, взаимодействие с врачом-ортодонт. Тактика врачей-стоматологов-ортодонтов – направление на консультации в УЗ «Витебская областная клиническая больница» и изготовление специализированных ортодонтических аппаратов.

37,5% опрошенных челюстно-лицевых хирургов считают эффективным лечение и реабилитацию пациентов с данной патологией в Витебской области, тогда как 62,5% - неэффективной.

Все опрошенные врачи-специалисты предложили усовершенствовать взаимодействие между врачами в комплексной реабилитации пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и нёба, а также усовершенствовать централизованную помощь.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

Дети с врожденной патологией челюстно-лицевой области достаточно часто находятся на приёме у врачей-специалистов г. Витебска (в среднем 1 раз в месяц);

В основном все опрошенные врачи-специалисты возлагают большую ответственность в организации помощи пациентам с врожденной расщелиной верхней губы и неба на челюстно-лицевых хирургов. Однако для достижения успешного результата лечения важно взаимодействие всех врачей-специалистов. При этом ряд специалистов Витебска не имеют достаточной информации о проводимом хирургическом лечении в УЗ «Витебская областная клиническая больница» и по-прежнему направляют детей с врожденной патологией в г. Минск.

Определена необходимость в усовершенствовании взаимодействия специалистов в проведении комплексной реабилитации пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и неба (100% опрошенных челюстно-лицевых хирургов, врачей-ортодонтов).

Литература

1. Врожденные расщелины верхней губы и неба: современные аспекты хирургического лечения / А.С. Артюшкевич [и др.] // Современ. стоматология. – 2004. – №2. – С. 20–25.
2. Махкамов, Э.У. Раннее лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба: автореф. дис.... д.м.н. / Э.У. Махкамаков. – М., 1981. – 31 с.
3. Falr, M.L. Social response to acoustic and visual characteristics of oral cleft / M.L. Falr, E.L. McGlone // Cleft Palate J. – 1976. – Vol. 13, N 1. – P. 181–183.
4. Бернадский, Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области / Ю.И.Бернадский. – М. : Мед. лит., 1999. – 456 с.

5. Кабанова, А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста: учеб.-метод. пособие / А. А. Кабанова, С. А. Кабанова, С. С. Стельмаченок. – Витебск, 2013. – С. 210–230.
6. Соколова, А.В. Лечебная тактика при экссудативном среднем отите у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба / А.В. Соколова // Вестн. оториноларингологии. – 2003. – № 6. – С. 55–57.
7. Корсак, А. К. Хирургическое лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба в раннем возрасте / А. К. Корсак, А.В. Любецкий, В.И. Лапковский // Современ. стоматология. – 2007. – № 4. – С. 40–43.
8. Чернина, Т. Н. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в пластике дефектов альвеолярных отростков верхней челюсти и дна полости носа после операций хейло- и уранопластики / Т. Н. Чернина, А. В. Концевой // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 75–79.

Поступила 10.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, декан стоматологического факультета УО «ВГМУ»;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «ВГМУ»;

Дубовец А.В. – ассистент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «ВГМУ»;

Масюк Н.Ю. – студентка 5 курса стоматологического факультета УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. Тел.моб.:+375 (29) 295-33-54, e-mail: chlx.vgmu@mail.ru – Кабанова Арина Александровна.

© КАЛИНИЧЕНКО Ю.А., МИРЧУК Б.Н., 2013

НАРУШЕНИЯ АДАПТАЦИИ И МЕСТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ЭТАПЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

КАЛИНИЧЕНКО Ю.А.*, МИРЧУК Б.Н.**

*ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра ортопедической стоматологии с ортодонтией и детской хирургической стоматологией, Украина

**ГЗ «Одесский национальный медицинский университет», Украина

Резюме.

Целью нашей работы было изучение нарушения адаптации и местной резистентности у подростков с зубочелюстными аномалиями в сочетании с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта в течение периода ортодонтического лечения несъемной аппаратурой. Предложены простые и доступные методы оценки защитных резервов на протяжении всего периода лечения. Полученные результаты позволили выделить критические периоды в ортодонтичном лечении, когда возникает необходимость в проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: адаптация, местная резистентность, зубочелюстные аномалии, желудочно-кишечный тракт, подростки.

Abstract.

The aim of the research was to study the disturbances of adaptation and local resistance in teen-agers with dentognathic anomalies and the pathology of the upper parts of the gastrointestinal tract during the period of orthodontic treatment. The simple and available methods were proposed for evaluating the protective reserves during the whole course of treatment. The results obtained allowed to distinguish critical periods in orthodontic treatment when there is a necessity to carry out treatment-and-prophylactic measures.

Key words: adaptation, local resistance, dentognathic anomalies, gastrointestinal tract, adolescents.

Несмотря на разработку и совершенствование современных ортодонтических методов лечения, актуальными остаются проблемы негативного влияния ортодонтического лечения на общее состояние здоровья и гомеостаз пациентов за счет изменений в тканях полости рта, в том числе и на реакции адаптации, на местные защитные реакции [1, 2]. Многочисленные исследования доказали, что во время ортодонтического лечения несъемной аппаратурой значительно снижается уровень гигиены ротовой полости и местной резистентности [3, 4]. Это, в свою очередь, может снижать эффективность и продлевать сроки ортодонтического лечения [5]. Извест-

но, что показатели местной защиты достаточно разнообразны и включают в себя как иммунный, так и микробный компонент, именуемый колонизационной резистентностью. Среди факторов местной защиты отводится значительная роль секреторному иммуноглобулину А, лизоциму, лактоферрину, муцину, дефенсину, клеткам эпителия, биохимическим маркерам ротовой жидкости [3, 4]. Секреторные антитела обладают выраженным антиадсорбционным действием: они препятствуют прикреплению бактерий к поверхности эпителиальных клеток, предотвращают адгезию, без которой бактериальное повреждение клетки становится невозможным, что

позволяет считать данный класс иммуноглобулинов важным в местной защите полости рта.

Биохимические маркеры состояния местной защиты (активность каталазы и эластазы, супероксиддисмутаза, малоновый альдегид, кислая фосфатаза) являются также достаточно показательными [6] для характеристики состояния местной резистентности ротовой полости.

Ротовая жидкость является структурированной системой, которая отвечает за гомеостаз полости рта. Внедрение такого мощного раздражителя, как брекет-система, выводит её из состояния биодинамического равновесия и запускает компенсаторно-приспособительные механизмы, целью которых является адаптация [7]. Стабильность pH ротовой жидкости зависит от уровня функциональных реакций в полости рта и является одним из репрезентативных показателей уровня неспецифической резистентности в полости рта [7, 8, 9].

Мы практически не встретили литературных данных об особенностях резистентности ротовой полости на этапах ортодонтического лечения у детей с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) на фоне патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В связи с этим целью работы была динамическая оценка реакций адаптации по показателям ротовой жидкости, исследование изменений защитных возможностей у пациентов с ЗЧА и заболеваниями пищеварительного тракта на этапах лечения, а также определение критических периодов напряжения защитных реакций в ротовой полости во время ортодонтического лечения несъемной аппаратурой.

Методы

Для выполнения поставленных задач был выбран дизайн проспективного одностороннего нерандомизированного исследования. Всего было обследовано 69 подростков с ЗЧА в возрасте от 12 до 15 лет, нуждающихся в ортодонтическом лечении. Нами были сформированы две основных группы исследования: в первую группу (I группа) вошли подростки с ЗЧА, которые не имели патологии пищеварительного тракта, но нужда-

лись в ортодонтическом лечении брекет-системами (32 человека). Вторую группу (II группа) составили подростки с ЗЧА на фоне патологии ЖКТ (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, функциональные билиарные расстройства) в стадии ремиссии в течении последних 1-2 лет, которые также получали лечение с помощью брекет-систем (37 человек). По полу и возрасту, по степени выраженности и видам ЗЧА группы были статистически сопоставимы. Ортодонтический диагноз устанавливали в соответствии с общепринятыми классификациями (Персин Л.С., 1996; Хорошилкина Ф.Я., 1999), изучали диагностические модели (Нетцель Ф., Шульц К., 2006) и ортопантограммы челюстей. На проведение исследования было получено информированное согласие, как со стороны родителей (опекунов), так и самих пациентов. Определение pH ротовой жидкости проводили на этапах ортодонтического лечения (перед началом лечения, через 3, 6 и 12 месяцев с момента установки брекет-систем) (Acorn pH5 series pH/oC Meter, Oakton, США). Ротовую жидкость собирали утром натощак в центрифужные пробирки в течение 5 минут. Хранили при температуре -20°C. Перед исследованием размораживали при комнатной температуре, центрифугировали при 3,5 тыс. об./мин. 15 мин. Оценка стабильности pH ротовой жидкости (ΔpH), как один из показателей уровня неспецифической резистентности проводилась по методу Деньги О.В с соавт. (1997).

Поскольку важнейшей системой, которая обеспечивает необходимый уровень неспецифической резистентности в полости рта, является прооксидантно-антиоксидантная система (ПОС-АОС), объединяющая процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты мы определяли: показатели активности антиоксидантной системы (АОС) - активность каталазы (М.А.Каролук, 1988) и супероксиддисмутаза (СОД) (С.Чевари, 1985); активность эластазы (L.Visser, 1972), кислой фосфатазы (КФ) (А.П.Левицкий, 1973), содержание малонового альдегида (МА) (И.Д.Стальная, 1977), относительную активность уреазы по отношению к содержанию лизоцима в ротовой жидкости - индекс степени дисбиоза (ИСД) (А.Ф.Комаров, 2001). Концентрация секреторного иммуноглобулина sIgA,

как показатель местного иммунитета, определялась методом простой радиальной иммунодиффузии со стандартными антисыворотками. Забор материала осуществлялся натошак, в утренние часы путем сбора в специализированный контейнер «Salivet». Для статистической обработки полученных результатов были использованы методы, основанные на вариационной статистике, с учетом вероятностного распределения признаков. Расчет средних значений проводили с применением формулы средних значений относительных показателей; для определения степени вероятности разницы применяли критерий Стьюдента ($t > 2$), что соответствует достаточному уровню надежности результатов (более 95,0 %) и высокому уровню значимости ($p < 0,05$) с помощью стандартных компьютерных программ «Statistica 5,0».

Результаты и обсуждение

При изучении кислотно-щелочного равновесия ротовой жидкости на подготовительном этапе была предложена оценка доверительного интервала колебаний величины рН (ΔpH) ротовой жидкости в отдельных ее пробах в исходном состоянии до начала ортодонтического лечения. Результаты данного исследования приведены в таблице 1.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что колебания величин рН в I группе, а также нормальный и несколько сниженный уровень неспецифической резистентности встречались в несколько раз чаще (в 2,3 и 3,75 раза, соответственно), чем во II группе. Величины доверительного интервала колебаний рН ротовой жидкости ($0,30 \pm 0,02$) у детей II группы свидетельствуют о сниженном уровне кариесорезистентности в процессе ортодонтического лечения, которое представляет

стресс для организма и дополнительный фактор риска активизации кариозного процесса и возникновения воспаления в тканях пародонта. На этапе установки брекет-систем в обеих группах отмечался сдвиг рН в щелочную сторону ($< 0,50 \pm 0,13$ ед.). Статистически достоверные различия, по сравнению со значениями до наложения несъемной аппаратуры, обнаружены на первых контрольных этапах, а при осмотрах на 6 и 12 месяцев ношения брекет-систем статистически достоверных различий с первоначальным уровнем не обнаружено ($t = 0,23$, $p > 0,05$). Рассматривая значения рН ротовой жидкости за весь исследуемый период, можно отметить следующую динамику. Максимальный сдвиг в щелочную сторону приходится на день установки брекетов у детей II группы, сохраняя высокие показатели на протяжении первых 3-х месяцев. На 6 месяцев происходит плавная стабилизация значений рН ротовой жидкости, с отчетливой тенденцией к нормализации к 12 месяцам (табл. 2).

Анализ изменений секреторного иммуноглобулина А тоже заслуживал внимания. Нужно подчеркнуть, что исходные показатели секреторного IgA у подростков I и II групп сравнения (sIgA - $390,20 \pm 12,44$ мг/л и $200,80 \pm 13,57$ мг/л, соответственно) были достоверно ($p < 0,05$, $p < 0,01$) ниже стандартных показателей нормы ($460,9 \pm 11,34$ мг/л) с преимуществом разницы во II группе. Это можно объяснить наличием хронической патологии желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся длительным нарушением кислотно-щелочного баланса за счет гастроэзофагеального рефлюкса и изменениями естественного биотопа ротовой полости. В течение первых 9 месяцев после фиксации брекетов во II группе уровень секреторного IgA был стабильно низким с относительным ($p < 0,05$, $p < 0,05$) по-

Таблица 1 – Средние показатели доверительного интервала колебаний водородного показателя (ΔpH) ротовой жидкости у подростков с зубочелюстными аномалиями до начала лечения

Показатель	I группа	II группа
Количество детей	45	50
ΔpH	$0,13 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02^*$

Примечание: p^* – показатель достоверных различий результатов между группами ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Показатели динамики параметров ротовой жидкости в группах на этапах исследования

Контрольные временные периоды	Группы	До установки брекетов	В день установки брекетов	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Общий объём слюны (мл)	I	1,22 ±0,11	2,84 ±0,25*	2,11 ±0,21**	1,52 ±0,19	1,33 ±0,25	1,18 ±0,12
	II	1,25 ±0,08	2,98 ±0,32*	2,14 ±0,14**	1,40 ±0,13	1,23 ±0,07	1,11 ±0,14
рН (ед.)	I	6,61 ± 0,20	7,59 ±0,18	7,28 ± 0,25**	7,11 ± 0,31***	7,02 ± 0,27	6,88 ± 0,27
	II	7,03 ± 0,20	8,44 ± 0,13*	8,02 ± 0,27**	7,56 ± 0,23	7,45 ± 0,18	7,15 ± 0,25

Примечание: * - показатель достоверных различий результатов ($p < 0,05$) в день установки брекетов в сравнении с исходными показателями; ** - через 1 месяц; *** - через 3 месяца.

вышением к 12 месяцам относительно показателей как нормы, так и показателей подростков I группы. Колебания показателей в течение ортодонтического лечения во II группе исследования были недостоверными, что свидетельствует о том, что у лиц с заболеваниями ЖКТ защитные механизмы были первично спровоцированы еще на этапе начала ортодонтического лечения. В дальнейшем негативное влияние брекетов на состояние местного иммунитета ротовой полости у детей этой группы было более значительным.

Для оценки состояния неспецифической резистентности полости рта подростков, ко-

торые нами наблюдались, в начале и в процессе лечения мы проводили анализ ротовой жидкости, исследуя систему ПОС-АОС (активность СОД, каталазы, содержание МДА), систему протеаз (активность эластазы, содержание белка), состояние клеточных мембран (активность кислой фосфатазы) и состояние микробной резистентности (содержание лизоцима и активность уреазы). Результаты первичного биохимического анализа ротовой жидкости пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении, в зависимости от уровня неспецифической резистентности представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходные показатели неспецифической резистентности ротовой жидкости в группах исследования

Показатели	I группа	II группа	p
Активность СОД, у.е./л	0,48 ±0,06	0,27±0,04	< 0,002
Активность каталазы, мкат/л	0,30±0,02	0,18±0,02	< 0,001
МДА, мкмоль/л	0,230±0,03	0,37±0,03	< 0,002
Лизоцим, ед/мл	0,061±0,007	0,032±0,004	< 0,001
Активность уреазы, мкмоль/мин. л	2,84±0,31	6,05±0,72	< 0,001
Активность кислой фосфатазы, мкат/л	0,57±0,08	0,94±0,07	< 0,002
Активность эластазы, мкат/л	0,021±0,002	0,038±0,005	< 0,002
Белок, г/л	1,46±0,06	3,19±0,27	< 0,001

Примечание: p – достоверность отличий от показателей I группы.

В ротовой жидкости детей с низким уровнем неспецифической резистентности достоверно снижена активность основных ферментов физиологической антиоксидантной защиты полости рта - СОД на 43,7% и каталазы на 40,0% ($p < 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно). Возможно, в результате недостаточной активности антиоксидантной системы (АОС) в полости рта детей с низким уровнем неспецифической резистентности зарегистрирована высокая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания МДА в 1,6 раза в ротовой жидкости по сравнению с нормой. В результате этих изменений антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ), который характеризует систему ПОС-АОС, снижается с 1,30 до 0,48 в ротовой жидкости детей с низким уровнем неспецифической резистентности, что подтверждает смещение равновесия этой системы в сторону интенсификации процессов перекисного окисления. Низкий уровень неспецифической резистентности опровергается существенным уменьшением содержания лизоцима в 1,5 раза ($p < 0,001$) с одновременным увеличением активности уреазы в 2,4 раза ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей II группы антибактериальная активность ротовой жидкости резко снижена. Наглядно этот процесс демонстрирует ИСД, который увеличивается в ротовой жидкости детей с низким уровнем неспецифической резистентности в 4,1 раза. В ротовой жидкости детей II группы отмечено также достоверное повышение активности кислой фосфатазы (КФ) ($p < 0,002$), что свидетельствует о нарушении целостности клеточных мембран тканей полости рта и является характерным признаком воспаления. Вместе с тем, в ротовой жидкости детей II группы повышены и другие маркеры воспаления: активность эластазы ($p < 0,002$) и содержание белка ($p < 0,001$).

Заключение

У детей с зубочелюстными аномалиями и наличием патологии пищеварительной системы отмечается исходное значительное снижение показателей местного иммунитета (sIgA), выраженные изменения параметров ротовой жидкости (общий объем, pH) и мак-

симально низкий уровень неспецифической резистентности. Нами выявлены соответствующие нарушения в системе ПОС-АОС (снижение активности каталазы и СОД, увеличение уровня МДА), снижение активности антибактериальной защиты полости рта (падение уровня лизоцима, повышение активности уреазы). У детей с сочетанной ортодонтической и соматической (заболевания ЖКТ) патологией отмечена максимальная интенсификация воспалительных процессов в ротовой полости. Отмеченные изменения подтверждают необходимость разработки и обязательного проведения лечебно-профилактических мероприятий у детей с ЗЧА и сочетанной патологией пищеварительного тракта в связи с низким уровнем неспецифической резистентности ротовой полости перед фиксацией брекетов и на протяжении ортодонтического лечения с учетом выявленных критических периодов (первые 6 месяцев от момента установки ортодонтической несъемной аппаратуры).

Литература

1. Карницкая, И.В. Профилактика негативных изменений в органах и тканях полости рта при ортодонтическом лечении детей у стоматолога / И.В. Карницкая. – Омск: ИНФО, 2009. – 67 с.
2. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Мед. кн., 2001. – 304 с.
3. Ткаченко, П.И. Клинико-иммунологическое обоснование подхода к лечению катарального гингивита на фоне использования брекет-систем у детей / П.И. Ткаченко, Н.М. Лохматова, В.И. Шинкевич // Вісник стоматології. – 2004. – № 3. – С. 82–87.
4. Брыль, Е.А. Особенности иммунитета у детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями / Е.А. Брыль // Успехи соврем. естествознания. – 2005. – № 4. – С. 9–12.
5. Шемонаев, В.И. Динамика параметров ротовой жидкости человека при моделировании адаптации к съёмным зубным протезам / В.И. Шемонаев // Фундам. исследования. – 2011. – № 10. – Ч. 2. – С. 403–405.
6. Королева, О.И. Клиническое значение показателей функциональной активности нейтрофилов ротовой полости при различных вариантах воспаления у детей старшего школьного возраста / О.И. Королева // Материалы X междунар. конф. ММУ. – М.: ММУ,

2012. – С.190–191.
7. Aps, J.K. The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva / J.K.Aps, L.C.Martens // Forensic Sci Int. – 2005. – Vol. 150, № 2–3. – P. 19–31.
8. Мирчук, Б.Н. Оценка состояния неспецифической резистентности ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями в период постоянного прикуса / Б.Н.Мирчук // Вестн. стоматологии. – 2010. – № 3. – С. 55–60.
9. Дрогомирецкая, М.С. Биохимическое исследование ротовой жидкости пациентов в процессе ортодонтического лечения / М.С. Дрогомирецкая // Современ. стоматология. – 2010. – №. 2. – С.144–146.

Поступила 04.11.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Калиниченко Ю.А. – доцент, зав. кафедрой ортопедической стоматологии с ортодонтией и детской хирургической стоматологией ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Украина;

Мирчук Б.Н. - д.м.н., профессор, зав.кафедрой ортодонтии ГЗ «Одесский национальный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Украина, 91016, г.Луганск, 15-линия, 18/7. E-mail: sirotchenko61@mail.ru – Калиниченко Юрий Анатольевич.

© КРЕКОТЕНЬ Е.Н., 2013

ОБОСНОВАНИЕ ИНДИКАТОРОВ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЭТАПА «ПРОФИЛАКТИКА»

КРЕКОТЕНЬ Е.Н.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Резюме.

При изучении существующей системы профилактики инвалидизации трудящихся выявлены недостатки и неэффективность ее деятельности по восьми компонентам научного метода системного подхода, который позволил охарактеризовать все ее составляющие с последующим формированием выводов. По результатам проведенного эпидемиологического исследования автором предложены и структурированы индикаторы качества медицинской помощи этапа «профилактика», направления «профилактические медицинские осмотры», основываясь на компоненты теории управления качеством (триада Донабедиана) – распределение по структуре, процессу и результату. Применение индикаторов качества медицинской помощи позволяет обеспечить возможность непрерывного контроля качества медицинской помощи в период между принятием управленческих решений.

Ключевые слова: индикаторы качества, профилактика, трудящиеся.

Abstract.

While studying the existing disability prevention system for working people the shortcomings and inefficiency of its functioning based on eight components of the scientific method of the systemic approach were revealed that allowed to characterize all its constituents with subsequent conclusions. According to the results of the conducted epidemiological study the author offered and structured the quality indicators of the medical aid at the «prevention» stage, the direction «preventive medical examinations» on the basis of the components of the quality management theory (Donabedian's Triad) - classification according to the structure, process and outcome. Application of the indicators of medical care quality enables continuous monitoring of medical care quality in the period between making managerial decisions.

Key words: quality indicators, prevention, workers.

Неотъемлемой частью системы общего профессионального менеджмента в системе здравоохранения практически во всех странах Европейского Союза, а также в других развитых странах, таких как Австралия и США [1] есть индикаторы качества медицинской помощи, которые используются для управления процессом повышения качества медицинских услуг и предоставляются путем сравнения и установления стандартов, а также для оптимизации процесса повышения качества медицинских услуг на региональном уровне.

Концепцией управления качеством медицинской помощи в сфере здравоохранения на период до 2020 года качество медицинской помощи определено основной целевой функ-

цией и в то же время критерием деятельности системы практического здравоохранения на всех уровнях управления [2, 3].

В общей лечебной сети существует система индикаторов для оценки деятельности медицинских учреждений, важнейшими среди которых являются коэффициенты качества и эффективности медицинской помощи, коэффициент социальной удовлетворенности и коэффициент экономичности, тогда как при проведении оценки качества и эффективности предоставленных профилактических медицинских услуг трудящимся, в том числе профилактических осмотров, а также системы профпатологической помощи в целом, возникают значительные проблемы, поскольку показате-

ли, которые используются в общей лечебной практике, могут быть применены лишь частично [4].

Методы

Решение одной из основных задач эпидемиологического исследования по перечному дизайну предусматривало изучение существующей системы профилактики инвалидизации трудящихся, одним из элементов которой было предоставление профилактических услуг во время прохождения периодических медицинских осмотров в государственных медицинских учреждениях. Научный поиск произведен по следующим компонентам: законодательная база, инфраструктура, материально-техническое обеспечение, финансовые и трудовые ресурсы, статистические показатели во временном и пространственном измерениях.

Изучена структура рабочего времени врачей, участвующих в профосмотрах, с использованием методологии хронометража. Оценена социальная, медицинская и экономическая эффективность проводимых профилактических медицинских осмотров трудящихся.

Методы: эпидемиологический, системного подхода и анализа, библиосемантический, статистический, экспертных оценок, хронометража.

Результаты

Результаты проведенного автором исследования доказывают, что оказание профилактических услуг трудящимся учреждениями здравоохранения разных форм собственности и внедрение страховой медицины нуждаются в разработке показателей их качественного обеспечения по структуре, технологиям и результату (классическая методология управления качеством – триада А. Донабедиана), что необходимо для доказательного менеджмента в системе здравоохранения на всех уровнях оказания медицинской помощи населению, в данном случае, ее составляющей – этапа «профилактика» как приоритетного направления международной и государственной политики сохранения нации и человечества в целом.

Стремительное развитие медицинской отрасли, технологий, знаний, сетевой инфор-

мации требует и нового качества оказания медицинских услуг, учитывая, что вторая сторона, то есть их потребитель, также предпочитает оплачивать доступное качество всех элементов медицинской помощи (организацию, профилактику, диагностику, лечение, реабилитацию, обслуживание, фармакотерапию), оставляя за собой право выбора места, времени и специалистов для их обслуживания.

Исследователями определены эпидемиологические, вычисляемые, количественные индикаторы качества медицинской помощи этапа «профилактика» (табл. 1), которые отвечают четвертому уровню (уровень учреждения здравоохранения) вертикально интегрированной системы индикаторов качества на всех (пяти) уровнях медицинской помощи, результаты которых будут служить основой для вычисления индикаторов верхних уровней в последующем.

Разработанные и структурированные индикаторы качества медицинской помощи направлены на процесс проведения профилактических медицинских осмотров трудящихся для выполнения следующих задач: выявление факторов риска; первичная и вторичная профилактика; первичная диагностика (в том числе скрининги); регистрация; диспансерное наблюдение; обучение.

Указанные в таблице 1 индикаторы структуры количественно оценивают потенциальные возможности медицинского субъекта оказывать, соответственно его функциям, медико-профилактическую помощь, анализируя при этом ресурсную базу по показателям инфраструктуры, численности и квалификации кадров, техническому оснащению.

Индикаторы процесса применяются для оценки правильности ведения потребителей профилактических услуг относительно организации работы учреждения в соответствии с нормативно-правовыми актами и стандартами аккредитации; соблюдения медицинских технологий, которые предусмотрены утвержденными в установленном порядке национальными и региональными стандартами медицинской помощи, клиническим рекомендациям, планам/алгоритмам.

Индикаторы результата оценивают степень выполнения поставленных задач и достижения сформулированных целей, сравнивая полученные, реально достигнутые результаты

Таблица 1 – Характеристики качества оказания профилактических услуг по компонентам триады Донабедиана

Задачи	Составляющие триады Донабедиана (теория управления качеством)	Процесс (технологии)	Результат (показатели эффективности, индикаторы качества)
- выявление факторов риска - профилактика (первичная, вторичная) - первичная диагностика (в т.ч. скрининги) - регистрация - диспансерное наблюдение - обучение	Учреждения: центры/ отделения/кабинеты профилактики, школы здоровья Подразделения: лабораторной и функциональной диагностики Кадры и их квалификация: врачи, в т.ч. профпатологи, средние медицинские работники Оснащение: согласно стандартам Раздаточный материал: памятки, брошюры, плакаты, видеоролики и др. Индикаторы: 1. Доля учреждений здравоохранения, которые имеют отделение профилактики, %. 2. Доля учреждений здравоохранения, которые имеют кабинеты профилактики, %. 3. Доля учреждений здравоохранения, которые имеют школы здоровья, %. 4. Обеспеченность Центрами медицинской профилактики в субъекте страны. 5. Обеспеченность учреждений здравоохранения профпатологами, %. 6. Обеспеченность кадрами для проведения профилактических медицинских осмотров (ПМО), %. 7. Уровень профессиональной подготовки в разделе профпатологии врачей-специалистов. 8. Доля врачей, которые прошли специализацию по вопросам профпатологии и профилактики, %. 9. Доля среднего медицинского персонала, которые прошли специализацию по вопросам профпатологии и профилактики, %. 10. Обеспеченность медицинского учреждения средствами и методами лабораторной диагностики для проведения ПМО, %.	– Законодательно- нормативные акты – Государственные, территориальные стандарты, протоколы по профилактике, ранней диагностике профзаболеваний, травм и отравлений Индикаторы: 1. Показатель своевременности проведения профилактических медицинских осмотров. 2. Коэффициент выявления профзаболеваний во время ПМО. 3. Коэффициент соответствия результатов ПМО и первичной экспертизы профзаболеваний. 4. % охвата трудящихся профосмотрами. 5. Полнота проведения ПМО, %.	Соответствие ресурсов и технологий стандартам. I. «Макропоказатели» в динамике: 1. Показатель первичной, общей, накопленной заболеваемости 2. Показатель производственного травматизма и отравлений. 3. Показатель общей смертности, смертности в трудоспособном возрасте от профессиональных болезней, от производственного травматизма и отравлений. 4. Показатель болевой летальности по нозологическим формам профессиональных болезней. 5. Показатель инвалидности (первичный выход на инвалидность) по профессиональным болезням, производственному травматизме и отравлениях. II. «Микропоказатели» в динамике: 1. Показатель заболеваемости по временной утрате трудоспособности в днях и случаях. 2. Доля часто- и длительно болеющих, %. 3. Частота повторных случаев производственного травматизма и отравлений.

с эталонными ожидаемыми, которые установлены научными исследованиями.

Обсуждение

Качество медицинской помощи этапа «профилактика» на уровне учреждения здравоохранения предлагаем рассматривать с позиций: 1) качества материально-технической базы учреждения здравоохранения и медицинского персонала; 2) наличия медицинских технологий с доказанной эффективностью; 3) наличия утвержденных технологий выполнения медицинских услуг; 4) наличия оптимизированных организационных технологий; 5) наличия показателей оценки здоровья потребителей и их оценки в лечебно-профилактическом процессе; 6) анализа соответствия полученных результатов затратам.

Заключение

Внедрение и применение предлагаемых индикаторов качества медицинской помощи предоставит возможность: 1) оценивать систему оказания медико-профилактической

помощи трудящимся в целом; 2) мониторировать реализацию программ относительно повышения ее качества по приоритетному направлению «профилактика» и 3) непрерывно контролировать качество медицинской помощи в период между принятием управленческих решений и информировать широкие слои общественности о необходимых медицинских процедурах и услугах по здравоохранению.

Литература

1. Индикаторы качества медицинской помощи и их роль в управлении здравоохранением / В. М. Богомаз [и др.] // Украин. мед. часопис. – 2010. – № 1. – С. 7–13.
2. Оценка качества медицинской помощи с использованием индикаторов / Р. У. Хабриев [и др.] // Главврач. – 2006. – № 7. – С. 49–53.
3. Указ МЗ Украины № 454 от 01.08.2011 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://news.yurist-online.com/laws/37323>.
4. Шарабчиев, Ю. Т. Доступность и качество медицинской помощи: слагаемые успеха / Ю. Т. Шарабчиев, Т. В. Дудина // Мед. новости. – 2009. – № 12. – С. 6–12.

Поступила 28.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Крекотень Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры социальной медицины и здравоохранения Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Украина.

Адрес для корреспонденции: 21018, Украина, г. Винница, ул. Пирогова, 56, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра социальной медицины и здравоохранения. Тел. +380 97 482-48-25, e-mail: olena1977@mail.ru – Крекотень Елена Николаевна.

СУЩНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ ВУЗА

МЕДВЕДЕВ М.Н., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., КУНЦЕВИЧ З.С., МЕДВЕДЕВА Л.З.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

В статье рассмотрены вопросы профессиональной компетентности преподавателя вуза. Определено понятие и раскрыто содержание профессиональной компетентности.

Ключевые слова: профессиональная компетентность, компетенция.

Abstract.

This article deals with the matters of the professional competence of higher school teachers. The concept is defined and the content of the professional competence is disclosed.

Key words: professional competence, competence.

Вопрос повышения качества высшего образования остается приоритетной задачей современного образования. Одним из путей решения этой задачи является совершенствование профессиональных качеств преподавателей, для оценки которых необходимы критерии профессиональной компетентности.

Настоящее время диктует новые требования к преподавателю высшей школы. Это связано, прежде всего, с глобализацией образования, формированием единого образовательного пространства. В связи с этим целесообразно говорить и о преподавателе университета нового поколения. Он должен соответствовать всем тем качествам, которые важны для педагога в любой стране мира. Идеальный педагог в современных условиях – это образец профессионала, носитель гражданских, производственных и личностных функций, сформированных на наивысшем уровне. Поэтому одним из важных профессиональных качеств педагога является профессиональная компетентность. При этом педагог реализуется как работник, выполняющий свои обязанности в системе трудовых отношений.

Инноватика и смена моделей обучения (переход от трансляционной педагогики к смыс-

ловой, педагогическому сотрудничеству) объективно требуют новых подходов к подготовке специалистов в ВУЗе. Социальные реалии и отражающие их тенденции в образовании характеризуются направленностью на специалистов, компетентных в своей области, владеющих профессионально – педагогической культурой. В этой связи профессиональная компетентность рассматривается как достаточное и необходимое условие образовательной деятельности, саморазвития и самосовершенствования педагога. Ориентация общества на грамотного и компетентного специалиста выражается в разработке систем мониторинга качества подготовки выпускника ВУЗа, направленности на изучение процесса профессионализации в целях оптимизации управления образовательной системой. Для подготовки таких специалистов необходимы педагогические кадры, обладающие не только высокими профессиональными, но и профессионально-педагогическими и личностными качествами.

Таким образом, профессиональная компетентность преподавателя ВУЗа является необходимым условием эффективности организации воспитательно-образовательного процесса.

Целью работы явилось изучение содержания и определение понятия «профессиональная компетентность преподавателя вуза»

Сущность понятия «профессиональная компетентность»

В связи с подписанием большинством европейских стран Болонской декларации в качестве одного из оснований обновления образования значится компетентностный подход. Компетентностный подход стал результатом новых требований, предъявляемых к качеству образования. Однако в данное время нет определенной общепринятой трактовки понятий «компетентность» и «компетенция». Термин «компетенция» широко используется в настоящее время везде, где говорят или пишут о воспитании и обучении. Однако он не всегда был привычным в системе обучения. Чтобы обозначить то, что намеревались дать учащимся, чаще всего прибегали (и все еще прибегают) к понятиям знаний, ценностей, умений и навыков.

В словаре С.И. Ожегова «компетенция» определяется как: 1. Круг вопросов, в которых кто-нибудь хорошо осведомлен. 2. Круг чьих-нибудь полномочий, прав [1]. А по словарю Д.Н. Ушакова ... «компетенция» это: 1. Круг вопросов, явлений, в которых данное лицо обладает авторитетностью, познанием, опытом. 2. Круг полномочий, область подлежащих чьему-нибудь ведению вопросов, явлений (право) [2]. И.Турчинов понимает под компетентностью степень выраженности, проявленности присущего человеку профессионального опыта в рамках компетенции конкретной должности. [3]. А.В.Хуторской пишет: «Компетенция включает совокупность взаимосвязанных качеств личности (знаний, умений, навыков, способов деятельности), задаваемых по отношению к определенному кругу предметов и процессов, и необходимых для качественной продуктивной деятельности по отношению к ним; компетентность – владение, обладание человеком соответствующей компетенцией, включающей его личностное отношение к ней и предмету деятельности» [4]. Следовательно, обладать компетентностью значит иметь определенные знания, определенную характеристику, быть осведомленным в чем-либо; обладать компетенцией – значит обладать

определенными возможностями в какой-либо сфере. В документе «Стратегия модернизации российского образования» отмечается, что понятие компетентности включает не только когнитивную и операционально-технологическую составляющие, но и мотивационную, этическую, социальную и поведенческую. Оно включает обучение (знания и умения), систему ценностных ориентаций, привычки и др.

В Образовательном стандарте Республики Беларусь компетентность определяется как «выраженная способность применять свои знания и умения», а «компетенция – знания, умения и опыт, необходимые для решения практических и теоретических задач».

С.Е. Шишов, В.А. Кальней отмечают, что понятие компетенции относится к области умений, а не знаний. Компетенция – это общая способность, основанная на знаниях, опыте, ценностях, склонностях, которые приобретены благодаря обучению. Компетенция не сводится ни к знаниям, ни к навыкам, быть компетентным – не означает быть ученым или образованным. Предполагается, что настройка человеческого поведения на бесконечное разнообразие жизненных ситуаций связана с общей способностью «мобилизовать в определенной ситуации приобретенные знания и опыт» в личной биографии, вписывающийся в общую историю [5]. Кроме того, по их мнению, нужно различать компетенцию и умение. Умение – это действие (doing) в специфической ситуации. Это проявление компетентности или способности (a capability), более общей подготовленности к действию или возможность совершать действие в специфической ситуации. Однако только умения поддаются наблюдению; компетенция – это характеристики, которые можно извлечь из наблюдений за действиями, за умениями. Таким образом, умения представляются как компетенция в действии. Компетенция это то, что порождает умение, действие.

Компетенцию можно рассматривать как возможность установления связи между знанием и ситуацией или, в более широком смысле, как способность найти, обнаружить процедуру (знание и действие), подходящую для проблемы.

Рассмотрим понятие «компетенция» во взаимосвязи с понятием «квалификация». Быстрые изменения многих профессиональных

задач, связанных, в частности, с введением новых технологий, требуют новых квалификаций. Умения, обычно характеризующие выполнение какой-либо профессии, уже недоступны. Нужно еще уметь предвидеть трудности, принимать решения, сотрудничать и координировать свою деятельность. Быть компетентным означает умение мобилизовать в данной ситуации полученные знания и опыт. При обсуждении компетенции внимание обращается на конкретные ситуации, в которых они проявляются. Есть смысл говорить о компетенциях только тогда, когда они проявляются в какой-нибудь ситуации; непроявленная компетенция, остающаяся в ряду потенциальностей, не является компетенцией, а, самое большее, скрытой возможностью. Часто можно встретить людей, обладающих обширными знаниями, но не умеющих мобилизовать их соответствующим образом в нужный момент, когда представляется возможность. Быть компетентным не означает быть ученым или образованным. А.В.Хуторской поясняет, что под компетенцией следует понимать нормативные требования к профессиональной подготовке педагога, а под компетентностью – уже сложившиеся, состоявшиеся его качества. Структура компетентности определяется видами его профессиональной деятельности [4]. Компетентность человека связана с его деятельностью, а, следовательно, и с профессией. Для успешного выполнения профессиональной деятельности ее субъекту необходимо обладать совокупностью психофизиологических, психологических и личностных характеристик, которые определяются как профессионализм. Педагогическая профессия является одновременно преобразующей и управляющей. А для того, чтобы управлять процессом развития личности, нужно быть компетентным. Поэтому понятие профессиональной компетентности педагога выражает единство его теоретической и практической готовности в целостной структуре личности и характеризует его профессионализм. Профессиональной деятельностью педагога как разновидностью его трудовой деятельности является педагогическая деятельность. Термин «педагогический» раскрывает принадлежность индивида к педагогической профессии, которая обслуживает педагогическую деятельность. Таким образом, термины «профессиональная дея-

тельность педагога» и «педагогическая деятельность» несут на себе одну и ту же смысловую нагрузку. Исходя из этого, термины «профессиональная компетентность» и «педагогическая компетентность» могут употребляться в качестве синонимов. Профессиональная компетентность – ключевое понятие для характеристики педагогической деятельности. В.Г.Суходольский отмечает, что профессиональная компетентность педагога это – «способность к эффективному выполнению профессиональной деятельности, определяемой требованиями должности, базирующейся на фундаментальном научном образовании и эмоционально-ценностном отношении к педагогической деятельности. Она предполагает владение профессионально значимыми установками и личностными качествами, теоретическим знаниями, профессиональными умениями и навыками» [6]. Значит, компетентность – это сплав теоретической и практической готовности человека к педагогической деятельности. А профессиональная компетентность – это есть профессионализм и педагогическое мастерство учителя.

Таким образом, изучение различных мнений, представленных исследователями природы компетентности, таких как А.В.Хуторской, С.Е. Шишов, В.А. Кальней, В.Г. Суходольский, по определению сущности понятия «профессиональная компетентность» дает возможность представить ее как интеграцию знаний, опыта и профессионально значимых личностных качеств, которые отражают способность педагога эффективно выполнять профессиональную деятельность и включают профессионализм и педагогическое мастерство.

Содержание профессиональной компетентности преподавателя

Если посмотреть на программу профессионального потенциала педагога с практической точки зрения, то здесь на первый план выдвигается интегральное качество – педагогическое мастерство. Мастерство, по Ю.П.Азарову, – это «высокое и постоянно совершенствуемое искусство обучения, доступное каждому педагогу, работающему по призванию и любящему детей. Педагог – мастер своего дела – это специалист высокой культуры, глубоко знающий свой предмет, хоро-

шо знакомый с соответствующими отраслями науки или искусства, практически разбирающийся в вопросах общей и особенно детской психологии, в совершенстве владеющий методикой обучения и воспитания» [7]. Педагогическое мастерство, по мнению А.С.Макаренко, - это знание особенностей педагогического процесса, умение его построить и привести в движение. Нередко педагогическое мастерство сводят к умениям педагогической техники, в то время как это – лишь один из внешне проявляющихся компонентов мастерства. По А.С.Макаренко, овладение педагогическим мастерством доступно каждому педагогу при условии целенаправленной работы над собой. Оно формируется на основе практического опыта. Но не любой опыт становится источником профессионального мастерства. Таким источником является только педагогическая деятельность, осмысленная и проанализированная [8].

В педагогической теории исторически сложились два подхода к пониманию педагогического мастерства. Первый связан с пониманием методов педагогического труда, второй базируется на утверждении, что личности педагога, а не методу принадлежит ведущая роль в воспитании. Мастерство педагога – это и есть компетентность. Главную роль в развитии компетентности педагога играют его профессионально-педагогические способности. Развитие способностей непосредственно связано с педагогическими умениями и навыками, которыми должен владеть каждый компетентный преподаватель.

По мнению Станкина М.И., с позиции основных операционных функций педагога профессиональной школы можно выделить следующие группы профессионально-педагогических способностей:

- экспрессивные способности – умение преподавателя образно и ярко выражать мысли с помощью слова и невербальных средств;
- дидактические способности – умение преподнести материал так, чтобы он стал доступным и был прочно усвоен, иными словами, умение эффективно строить учебно-воспитательный процесс;
- авторитарные способности – умение быстро завоевать уважение, а в дальнейшем высокий авторитет, в волевом влиянии на воспитанников;
- научно-педагогические способности – умение участвовать в научно-исследовательской работе педагогического характера, постоянное стремление к новому, желание трудиться творчески, экспериментировать, систематически изучать литературу и опыт коллег;
- перцептивные способности – это умение воспринять внутренний мир учащегося, почувствовать его психическое состояние в каждый отдельный момент, выявить его отношение к занятиям, к преподавателю;
- коммуникативные способности – это умение легко вступать в контакты с другими людьми, прежде всего с учащимися, и в дальнейшем поддерживать с ними правильные отношения;
- личностные умения преподавателя проявляются, прежде всего, в педагогическом такте;
- организаторские способности – умение четко, без потерь времени подготовить и провести любое занятие, классный час, вечер отдыха, родительское собрание, экскурсию в музей, туристический поход и т.п.;
- мажорные способности – это оптимизм и юмор педагога, помогающие активизировать учебный процесс, любой вид работы и отдыха, предупредить или безболезненно ликвидировать сложный конфликт, снять напряжение;
- прогностические способности – это умение быстро и точно распознавать предметы, явления, анализировать их и успешно оперировать отраженными образами;
- конструктивные способности, или педагогическое воображение – это умение проектировать будущее воспитанников, тщательнее планировать работу, предвидеть результаты своего труда, обнаруживать задатки обучаемых и строить работу по их развитию, подводя каждого к его потенциальной вершине [9]. Стремясь постичь секреты профессиональной компетентности, педагог главным образом совершенствует методы обучения и воспитания учащихся. Именно с помощью методов и приемов педагог включает своих воспитанников в различные виды учебной работы (в первую очередь творческой) и тем самым формирует у них определенные знания, умения, навыки, отношения, поведение. Кухарев И.В. считает, что совершенствование подготовки учителя в наши дни направлено на то, чтобы обеспечить

ему возможность строить учебно-воспитательный процесс на основе глубокого знания внутренней жизни школьника, точного учета характера действий, которые учитель адресует своим воспитанникам. Глубокое знание ученика, учет тех изменений, которые с ним происходят под влиянием воспитательной работы, - вот что необходимо современному и компетентному учителю для сознательно-управления учебно-воспитательным процессом, чтобы обеспечить высокий уровень развития учащихся школы [6]. Важным, на наш взгляд, в содержании профессиональной компетентности является также организация методического обеспечения педагогической деятельности самим учителем. Морева Н.А. отмечает, что в процессе каждодневной деятельности перед преподавателем постоянно встает вопрос «Как учить?». Поэтому он задумывается об обновлении и улучшении учебно-методического обеспечения реального учебного процесса. Его наработки постепенно обретают форму авторской технологии, основу которой составляет обобщенный индивидуальный опыт педагога. Причем отбирается только, то, что целесообразно дополняет, расширяет, обогащает методический инструментарий деятельности преподавателя и приносит ощутимый результат [10]. Успешность работы учителя в значительной (а нередко в определяющей) степени обуславливается так же и его личностью, характером, взаимоотношениями с учащимися. Компетентные педагоги постоянно обращают внимание на реакцию, которую вызывают их действия у учащихся, нащупывают их возможности, а поэтому систематически корректируют свою работу. Под воздействием таких учителей ученик испытывает радость познания в учении, чувствует, что он может учиться лучше или еще лучше. У таких педагогов методы обучения и воспитания учащихся становятся как бы средством реализации запрограммированных качеств в личности самого педагога, проводником моральных ценностей от педагога к учащимся. Воспитатель может дать своему воспитаннику только то, что имеет сам. Поэтому профессиональную компетентность педагога правомерно рассматривать как совокупность определенных качеств личности учителя, которые обуславливаются высоким уровнем его психолого-педагогической подготовленности, способностью оптимально ре-

шать педагогические задачи (обучения, воспитания и развития). Для этого у компетентного педагога, по мнению Романовой Е.С., должны быть следующие личностные качества, интересы и склонности: склонность к работе с детьми; умение заинтересовать своим замыслом, повести за собой; высокая степень личной ответственности; самоконтроль и уравновешенность; терпимость, безоценочное отношение к людям; интерес и уважение к другому человеку; стремление к познанию, саморазвитию; оригинальность, находчивость, разносторонность; тактичность; целеустремленность; артистизм; требовательность к себе и другим [11].

Все вышесказанное говорит о том, что профессиональная компетентность педагога охватывает широкий круг вопросов решения профессиональных и личностных задач, способствующих развитию личности учащихся. Это возлагает на педагога большую ответственность за обучение и воспитание подрастающего поколения, будущего члена общества, умеющего решать различные профессиональные и социальные ситуации в своей жизнедеятельности. Таким образом, педагог – это не только человек, который передает знания, учит разным навыкам и умениям, но и учитель, который учит жить. Поэтому, на наш взгляд, прав С.Смирнов, который пишет: «Человек, обеспечивающий образование, - не математик, не историк, и даже не учитель, а методолог, социотехник, коммуникатор» [12]. Как пишет В.Е. Степанова, методолог – умеющий организовать и соорганизовать деятельность субъектов, социотехник - умеющий развивать и расширять связи, коммуникатор - умеющий строить отношения на основе диалога, в целом специалист, «умеющий адекватно употреблять самого себя в условиях постоянно меняющейся деятельности. Это специалист, развивающий новые формы Мышления и Деятельности.» [13]. Исходя из данного содержания профессиональной компетентности, можно предположить, что профессиональная компетентность должна иметь четкую структуру, определяющую ее содержание. Но в данное время нет определенной структуры профессиональной компетентности. Различные авторы – исследователи профессиональной компетентности предлагают разные варианты.

Н.Лобанова в структуре профессиональной компетентности выделяет профессиональ-

но-содержательный, профессионально-деятельностный и профессионально-личностный компоненты. Профессионально-содержательный, или базовый компонент, предполагает наличие у педагога теоретических знаний, что обеспечивает осознанность при определении педагогом содержания его профессиональной деятельности. Профессионально - деятельностный, или практический компонент, включает профессиональные знания и умения, апробированные в действии, усвоенные личностью как наиболее эффективные. Профессионально-личностный компонент включает профессионально-личностные качества, определяющие позицию и направленность педагога как личности, индивида и субъекта деятельности [6]. По-мнению Подласого И.П., существует несколько типов профессиональной компетентности:

1. Специальная компетентность. Педагог владеет профессиональной компетентностью на высоком уровне и занимается саморазвитием, а также у него развита коммуникабельность.

2. Социальная компетентность. Педагог владеет совместной профессиональной деятельностью, сотрудничает с окружающими и ответственен за результаты своего труда.

3. Личностная компетентность. Педагог владеет способами личностного самовыражения и саморазвития. Это интересная, яркая личность.

4. Методическая компетентность. Педагог знает методы и приемы обучения, имеет интуицию выбора метода.

5. Психолого-педагогическая компетентность. Педагог знает психику детей, умеет определять индивидуальные качества каждого ученика [9].

Заключение

Обобщая литературные данные, можно сделать следующие выводы:

1. Профессиональная компетентность должна иметь четкую структуру, определяющую ее содержание. Но в данное время нет определенной структуры профессиональной компетентности, различные авторы предлагают разные варианты. Отсутствие единой концепции, дающей четкое представление о компетентностном подходе, о формировании

профессиональной компетентности педагога, связано с тем, что, во-первых, самому термину «компетенция» сложно дать однозначную трактовку. Во-вторых, существующие пробелы в теоретической части, в свою очередь, порождают сложности при переходе в практическую область: возникают проблемы соответствия учебников новым требованиям, переквалификации работников образовательной системы. И, наконец, нет единого мнения исследователей по отношению к определению структуры профессиональной компетентности.

2. По-нашему мнению, сущность понятия «профессиональная компетентность преподавателя» можно выразить как интеграцию знаний, опыта и профессионально значимых личностных качеств, которые отражают способность педагога эффективно выполнять профессиональную деятельность.

3. Рассмотрено содержание профессиональной компетентности преподавателя, которое, если обобщить мнения различных авторов, в целом включает:

а. Педагогическое мастерство - знание особенностей педагогического процесса, умение его построить и привести в движение профессионализм, включающий в себя профессионально - педагогические способности, методы обучения и воспитания учащихся, глубокое знание предмета и учащегося, учет тех изменений, которые с ним происходят под влиянием учебно-воспитательной работы, организация методического обеспечения педагогической деятельности самим преподавателем.

б. Профессионально значимые личностные качества педагога.

Литература

1. Ожегов, С.И. Толковый словарь русского языка: 80000 слов и фразеологических выражений / С.И.Ожегов, Н.Ю.Шведова ; РАН, Рос. фонд культуры. – 3-е изд. – М. : АЗЪ, 1995. – 928 с.
2. Ушаков, Д.И. Толковый словарь русского языка : в 4 т. / под ред. Д.И. Ушакова. – Т. 1. – М., 1935. – 284 с.
3. Турчинов, А.И.. Профессионализация и кадровая политика теории и практики / А.И. Турчинов. – М. : Моск. псих.-соц. ин-т, Флинта, 1998. – 272 с.
4. Хуторской, А.В. Общепредметное содержание образовательных стандартов / А.В.Хуторской. – М., 2002.

5. Шишов, С.Е. Мониторинг качества образования в школе / С. Е. Шишов, В. А. Кальней. – М.: Пед. о-во России, 1999. – 354 с. – Прил.
6. Кухарев, И.В. На пути к профессиональному совершенству / И. В. Кухарев. – М. : Просвещение, 1990. – 159 с. (Мастерство учителя; идеи, советы, предложения).
7. Азаров, Д.П. Мастерство воспитателя / Д.П. Азаров. – М., 1971. – 164 с.
8. Макаренко, А.С. Пед. соч. : в 8 т. / А.С. Макаренко. – М., 1985. – Т. 4. – 236 с.
9. Станкин, М.И. Профессиональные способности педагога: Акмеология воспитания и обучения / М.И. Станкин. – М. : Моск. псих.-соц. ин-т, Флинта, 1998. – 368 с.
10. Морева, Н.А. Технологии профессионального образования : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Н.А. Морева. – 3-е изд., стер. – М. : Академия, 2008. – 432 с.
11. Романова, Е.С. 99 популярных профессий. Психологический анализ и профессиографы / Е. С.Романова. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2004. – 464 с.
12. Смирнов, А.С.Философия. Культура. Образование / А.С.Смирнов. – Новосибирск, 1990. – 185 с.
13. Степанова, В. Е. В пространстве Мышления и Деятельности (Саморазвитие педагогического коллектива) / В.Е.Степанова. – Якутск : ИП-КРО, 2007. – 164 с.
14. Подласый, И.П. Новый курс : учебник для студ. пед. вузов : в 2 кн. / И.П. Подласый. – М. : ВЛАДОС, 2000. – Кн. 1 : Общ. основы. Процесс обучения. – 576 с.
15. Болонский процесс: поиск общности европейских систем высшего образования (проект TUNING) / под ред. В.И. Байденко. – М., 2006. – 210 с.
16. Зимняя, И.А. Ключевые компетентности как результативно-целевая основа компетентностного подхода в образовании / И.А.Зимняя. – М., 2004. – 381 с.
17. Засобина, Г.А. Практикум по педагогике : учеб. пособие для учащихся пед. уч-щ / Г.А. Засобина, И.В.Савин; под ред. Н.В.Савина. – М.: Просвещение, 1986. – 111 с.
18. Пряжникова, Е.Ю. Профориентация : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Е. Ю. Пряжникова, Н.С.Пряжников. – М. : Академия, 2005. – 496 с.
19. Тарасова, Т.И. Экологическое образование младших школьников во внеклассной работе : учеб.пос. для студентов сред. и высш. пед.учеб. заведений / Т. И. Тарасова, П. Т. Калашникова. – Борисоглебск, 2002. – 186 с.
20. Хуторской, А.В. Ключевые компетенции как компонент личностно-ориентированной парадигмы образования / А.В.Хуторской // Народное образование. – 2003. – № 2. – С. 58–64.
21. Хуторской, А.В. Технология проектирования ключевых и предметных компетенций / А.В. Хуторской // Эйдос [Электронный ресурс]. 2005 12 Дек. – Режим доступа: <http://www.eidos.ru/journal.htm>.

Поступила 16.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Медведев М.Н. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «ВГМУ»;

Коневалова Н.Ю. – проректор по учебной работе и международным связям, д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии УО «ВГМУ»;

Кунцевич З.С. – декан факультета повышения квалификации по психологии и педагогике, д.пед.н., профессор кафедры общей и физколлоидной химии УО «ВГМУ»;

Медведева Л.З. – ассистент кафедры офтальмологии УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической анатомии. Тел.моб.: +375 (29) 212-78-89, e-mail: md_mikhail68@mail.ru – Медведев Михаил Николаевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

АНАЛИЗ УРОВНЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СТУДЕНТОВ ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., СОЛОДОВНИКОВА О.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

По результатам анкетирования 480 студентов всех факультетов Витебского государственного медицинского университета проведён анализ устойчивости студентов к стрессу. Выявлены тенденции в различии устойчивости к стрессу в зависимости от года обучения. Установлено, что самый высокий показатель стрессоустойчивости у студентов лечебного факультета. У студентов фармацевтического и стоматологического факультетов этот показатель незначительно меньше. Студенты младших курсов менее устойчивы к стрессу, чем студенты старших курсов. Предложены практические рекомендации учёта полученных результатов для повышения качества учебного процесса.

Ключевые слова: стрессоустойчивость студентов, инновационная педагогика.

Abstract.

According to the results of questionnairing of 480 students of all faculties of Vitebsk State Medical University students' stress tolerance was studied. Tendencies in the difference of students' stress tolerance depending on the year of studying were revealed. Medical students were found to possess the highest index of stress tolerance. This index is insignificantly lower in students of the pharmaceutical and stomatological faculties. Junior students tolerate stress worse than senior students.

Practical recommendations to improve the quality of the educational process with the obtained results taken into account are given.

Key words: students' stress tolerance, innovative pedagogics.

На сегодняшний день существует большое количество подтверждений тому, что стресс – спутник студенческой жизни. Этому способствует ежедневное напряжение из-за нехватки времени в попытке справиться с учебными и бытовыми проблемами. В литературе описаны различные способы определения устойчивости к стрессу:

- Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Page [1];

- Стресс-тест Т.А. Немчинова и Тейлора для определения стрессоустойчивости [2];

- Личностный опросник «16 факторов личности» Р. Кеттелла [3];

- Личностный опросник Г. Айзенка ЕРІ (адаптирован А.Г. Шмелевым) [4];

- Шкала оценки уровня реактивной и

личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина [5];

- Манчестерский тест на стрессоустойчивость [6];

- Тест на стрессоустойчивость Коухена [7];

- Тест для оценки уровня стрессоустойчивости Пономаренко Л.П., Белоусова Р.В. [8].

Стресс, испытываемый студентами, сказывается на их успехах в обучении (усвоении, анализе и синтезе знаний). Это снижает академическую успеваемость студентов. Трудности с успеваемостью, в свою очередь, также создают дискомфорт, в результате чего общий стресс усиливается.

Это приводит не только к падению успеваемости, но и к повышению уровня заболеваемости в данной возрастной категории.

В связи с этим, анализ состояния стрес-

соустойчивости студентов имеет важное значение не только для разработки способов коррекции их успеваемости, но и для повышения уровня их здоровья.

Цель работы: оценить стрессоустойчивость студентов ВГМУ.

Методы

Было опрошено 480 студентов (по 30 студентов с каждого курса лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов).

Студентам предлагалось оценить по десятибалльной шкале их отношение к тем или иным событиям (от «1» - совершенно не задевает до «10» - очень сильно беспокоит и напрягает).

В нашем исследовании был задействован следующий тест на стрессоустойчивость, на основе использования общепринятых методик [9]:

1. Постарайтесь определить, насколько сильно Вы переживаете по поводу следующих событий:

1.1 Высокие цены (на транспорт, продукты, одежду) _____

1.2 Внезапно испортившаяся погода, дождь, снег _____

1.3 Машина, которая обрызгала вас грязью _____

1.4 Строгий, несправедливый начальник (преподаватель, родитель) _____

1.5 Правительство, депутаты, администрация _____

2. Какие из перечисленных ниже качеств Вам присущи:

2.1 Излишне серьезное отношение к жизни, учебе, работе _____

2.2 Стеснительность, робость, застенчивость _____

2.3 Страх перед будущим, мысли о возможных неприятностях и проблемах _____

2.4 Плохой, беспокойный сон _____

2.5 Пессимизм, тенденция отмечать в жизни в основном негативные черты _____

3. Как влияет стресс на ваше здоровье:

3.1 Учащенное сердцебиение, боли в сердце _____

3.2 Затрудненное дыхание _____

3.3 Проблемы с желудочно-кишечным трактом _____

3.4 Напряжение или дрожание мышц _____

3.5 Головные боли, повышенная утомляемость _____

4. Насколько характерно для Вас применение приведенных ниже приемов снятия стресса:

4.1 Алкоголь _____

4.2 Сигареты _____

4.3 Телевизор _____

4.4 Вкусная еда _____

4.5 Агрессия (выплеснуть зло на другого человека) _____

5. Насколько для Вас характерно применение приведенных ниже способов ухода от стресса:

5.1 Сон, отдых, смена деятельности _____

5.2 Общение с друзьями или любимым человеком _____

5.3 Физическая активность (бег, плавание, футбол, ролики, лыжи и т. д.) _____

5.4 Анализ своих действий, поиск других вариантов _____

5.5 Изменение своего поведения в данной ситуации _____

6. Как изменилось Ваше состояние за последние три года? (поставьте любой знак в соответствующем поле) (табл. 1).

Методика обработки результатов:

1. Интерпретация:

Первая шкала – повышенная реакция на обстоятельства, на которые человек не может повлиять. Средние показатели – от 15 до 30 баллов.

Вторая шкала – склонность все излишне усложнять. Средние показатели – от 14 до 25 баллов.

Таблица 1 – Самооценка изменения состояния стрессочувствительности

Я испытываю значительно меньше стрессов	Я испытываю незначительно меньше стрессов	Не изменилось	Я испытываю незначительно больше стрессов	Я испытываю значительно больше стрессов

Третья шкала – предрасположенность к психосоматическим заболеваниям. Средние показатели – от 12 до 28 баллов.

Четвертая шкала – деструктивные способы преодоления стрессов. Средние показатели – от 10 до 22 баллов.

Пятая шкала – конструктивные способы преодоления стрессов. Средние показатели – от 23 до 35 баллов.

2. Подсчёт результатов:

2.1. Суммируют результаты по первым 4 шкалам. Это базовый показатель стрессочувствительности. Среднее значение – от 70 до 100 баллов. Меньше 70 – низкая стрессочувствительность, больше 100 – высокая стрессочувствительность.

2.2. Подсчитывают показатель динамической чувствительности к стрессам, для чего из базового результата вычитают сумму результатов по 5 пункту. Добавляют показатель 6-го пункта (с + или - в зависимости от выбора испытуемого) (табл. 2).

3. Оценка теста:

Меньше 35 – высокая устойчивость к стрессу.

36 – 85 – норма.

Более 86 – низкая устойчивость к стрессу.

Результаты

Результаты анкетирования студентов лечебного факультета представлены на рисунке 1.

Наибольший показатель высокой устойчивости к стрессу у студентов 1 и 4 курсов (по 10%). У студентов 3 и 6 курсов он составил 6,7%. Наименьший показатель у студентов 2 и 5 курсов – 3,3%.

Наименьший показатель низкой устойчивости к стрессу у студентов 4 курса (3,3%). У студентов 3, 5 и 6 курсов он составил 6,7%, а у студентов 1 курса – 13,3%. Наибольшая величина данного показателя была обнаружена у студентов 2 курса – 20%.

Таблица 2 – Балльная шкала результатов самооценки изменения стрессочувствительности

Я испытываю значительно меньше стрессов	Я испытываю незначительно меньше стрессов	Не изменилось	Я испытываю незначительно больше стрессов	Я испытываю значительно больше стрессов
-20	-10	0	+10	+20

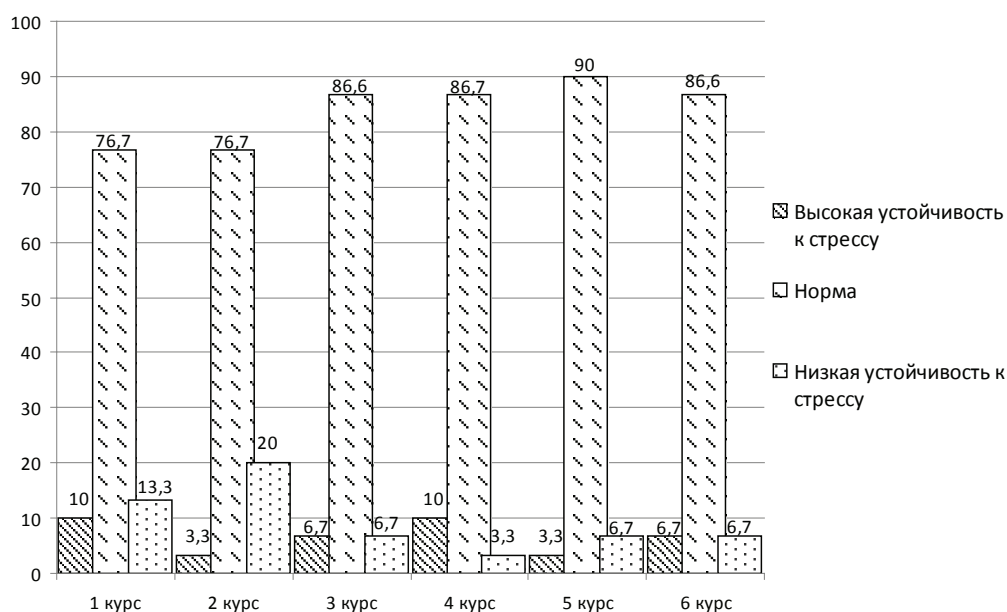


Рисунок 1 – Стрессоустойчивость студентов лечебного факультета.

Следовательно, 3 и 6 курсы лечебно факультета характеризуются приблизительно одинаковым количеством студентов, имеющих как высокую, так и низкую устойчивость к стрессу. На 4 курсе студентов с высокой устойчивостью к стрессу больше, чем студентов с низкой устойчивостью к стрессу, что, вероятно, обусловлено появлением нового «стресс»-фактора, с которым ещё не встречались студенты 1-3 курсов – переходом к цикловой системе занятий. Как хорошо известно физиологам, действие умеренных по силе стрессоров оказывает адаптогенное действие,

в нашем случае – увеличивает устойчивость студентов к стрессу.

На 1, 2 и 5 курсах лечебного факультета студентов с низкой устойчивостью к стрессу больше, чем студентов с высокой устойчивостью к стрессу. На младших курсах это, вероятно, связано с трудностями адаптации недавних школьников и обучению в вузе, а на 5 курсе – с ожиданием такого важного события в жизни будущих выпускников, как распределение.

Результаты анкетирования студентов фармацевтического факультета представлены на рисунке 2.

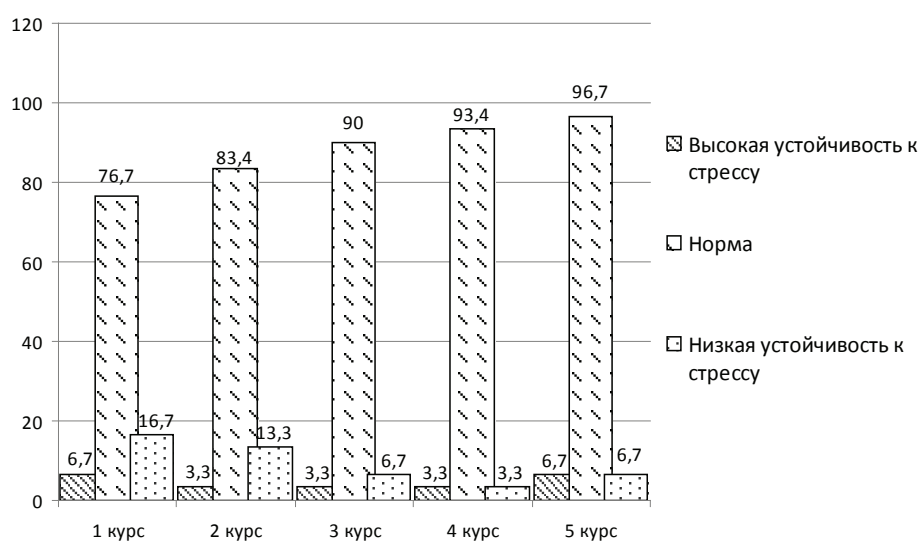


Рисунок 2 – Стрессоустойчивость студентов фармацевтического факультета.

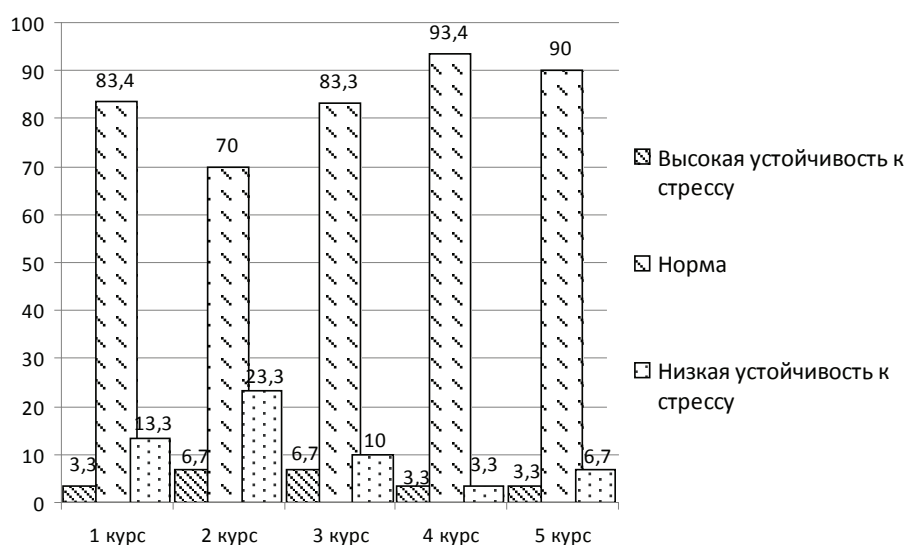


Рисунок 3 – Стрессоустойчивость студентов стоматологического факультета.

Наибольший показатель высокой устойчивости к стрессу у студентов 2 и 3 курсов (по 6,7%). У остальных курсов (1, 4, 5) этот показатель оказался наименьшим (по 3,3%).

Самый маленький показатель низкой устойчивости к стрессу у студентов 4 курса (3,3%). Остальные курсы фармацевтического факультета можно проранжировать по величине этого показателя следующим образом: студенты 5 курса – 6,7%, 3 курса – 10%, 1 курса – 13,3. Максимальный показатель – у студентов 2 курса (23,3%).

Следовательно, 4 курс характеризуется одинаковым количеством студентов, имеющих как высокую, так и низкую устойчивость к стрессу.

На 1, 2, 3 и 5 курсах фармацевтического факультета студентов с низкой устойчивостью к стрессу больше, чем студентов с высокой устойчивостью.

Результаты анкетирования студентов стоматологического факультета представлены на рисунке 3.

Наибольший показатель высокой устойчивости к стрессу у студентов 1 и 5 курсов (по 6,7%). У остальных курсов стоматологического факультета (2, 3, 4) он составил по 3,3%.

Наименьший показатель низкой устойчивости к стрессу у студентов 4 курса (3,3%). У студентов 3 и 5 курсов стоматологического

факультета он был равен 6,7%, у студентов 2 курса – 13,3%. Максимальная величина данного показателя – у студентов 1 курса (16,7%).

Следовательно, студенты 4 и 5 курсов стоматологического факультета характеризуются одинаковым количеством студентов, имеющих как высокую, так и низкую устойчивость к стрессу.

На младших курсах стоматологического факультета студентов с низкой устойчивостью к стрессу больше, чем студентов с высокой устойчивостью к стрессу.

Итак, в целом по всем факультетам (рис. 4):

Наибольший средний показатель высокой устойчивости к стрессу у студентов лечебного факультета (6,7%). Этот показатель у студентов стоматологического и фармацевтического факультетов несколько меньше (4,7%).

Обратная закономерность выявлена для показателя низкой устойчивости к стрессу. Число таких студентов наименьшее на лечебном факультете (9,4%), наибольшее – на фармацевтическом факультете (12,3%). На стоматологическом факультете этот показатель составил 11,7%. Соответственно показатель нормальной устойчивости к стрессу у студентов лечебного и стоматологического факультетов оказался одинаково высоким – 83,9%. У

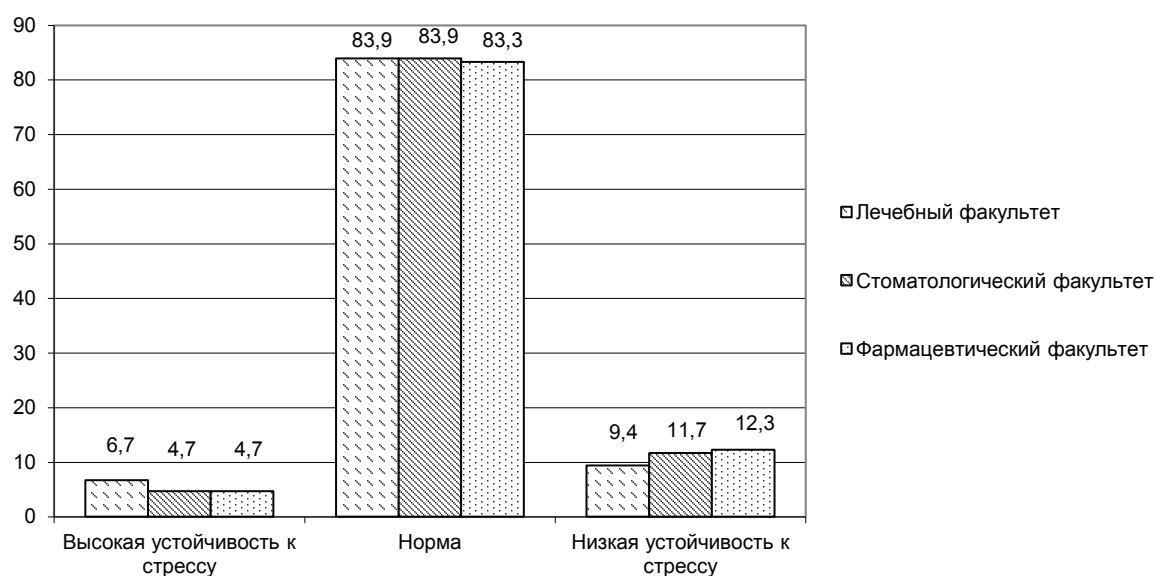


Рисунок 4 – Стрессоустойчивость студентов ВГМУ.

студентов фармацевтического факультета он несколько ниже (83,3%).

Заключение

1. По данным анкетирования студентов ВГМУ было выявлено, что самый высокий показатель стрессоустойчивости у студентов лечебного факультета. У студентов фармацевтического и стоматологического факультетов данный показатель ненамного меньше. Студенты старших курсов более устойчивы к действию стрессоров, что вероятно связано с более лояльным отношением преподавателей к ним. Меньшая стрессоустойчивость студентов младших курсов связана с необходимостью их привыкания к учебному процессу университета после окончания школы.

2. Практической рекомендацией, следующей из результатов нашего исследования, является обоснование необходимости учёта высокой чувствительности студентов младших курсов к стрессу при организации учебного процесса.

Литература

1. Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vsetesti.ru/237/>. – Дата доступа 09.04.2013.
2. Стресс-тест Т.А. Немчинова и Тейлора для определения стрессоустойчивости [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://psifactum.ru/stress/451-stress.html>. – Дата доступа 09.04.2013.
3. Личностный опросник «16 факторов личности» Р.Кеттелла [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://psylist.net/stimulmat/kettell.html>. – Дата доступа 09.04.2013.
4. Личностный опросник Г. Айзенка ЕРІ (адаптированный А.Г. Шмелевым) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://test-metod.ru/index.php/metodiki-i-testy/1/48-test-oprosnik-g-ajzenka-epi-adaptatsiya-g-shmeleva>. – Дата доступа 09.04.2013.
5. Шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://testoteka.narod.ru/lichn/1/48.html>. – Дата доступа 09.04.2013.
6. Манчестерский тест [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://en.excimerclinic.ru/games/test-stres>. – Дата доступа 09.04.2013.
7. Тест на стрессоустойчивость Коухена [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.no-stress.ru/testy/stress.html>. – Дата доступа 09.04.2013.
8. Тест для оценки уровня стрессоустойчивости Л.П. Пономаренко, Р.В. Белоусова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.psihologu.info/content/view/1099/2/>. – Дата доступа 09.04.2013.
9. Тест на стрессоустойчивость [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.no-stress.ru/testy/stress.html>. – Дата доступа 09.04.2013.

Поступила 28.05.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ»;

Коневалова Н.Ю. – проректор по учебной работе и международным связям, д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии УО «ВГМУ»;

Солодовникова О.И. – студентка 3 курса лечебного факультета УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел.раб.: +375 (212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.

Уважаемые читатели!

По инициативе редколлегии журнал «Вестник ВГМУ» открывает проблемную рубрику лаборатории инновационной педагогики, созданной с целью выполнения темы НИР «Установить влияние использования инновационных педагогических технологий на качество образовательного процесса в медицинском вузе».

В рубрике планируется публиковать дискуссионные статьи по проблемным вопросам педагогики высшей школы. Предлагаем читателям журнала принять активное участие в обсуждении публикуемых статей. Все поступившие в редакцию мнения будут опубликованы в указанной рубрике.

Открывает рубрику статья доцента кафедры анатомии человека Г.Г. Бурака «Подготовка учебника нового формата».

Редколлегия

© БУРАК Г.Г., 2013

ПОДГОТОВКА УЧЕБНИКА НОВОГО ФОРМАТА

БУРАК Г.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

В статье изложены целевые ориентиры создания новой учебной литературы и обоснованы принципы и преимущества модульного подхода к написанию учебника нового формата. На основании изложенных данных предлагается форма написания учебника как центрального звена в методическом обеспечении учебного процесса. Автор полагает, что материалы статьи могут послужить основой для дискуссии о подходах к построению учебника нового формата.

Ключевые слова: учебник нового формата, модуль, параграф.

Abstract.

Directions of elaborating new educational literature are specified in this article, principles and advantages of the module approach to writing a new format text-book are also grounded. On the basis of the presented data the form to write a text-book as a keystone of the educational process support is suggested. The author believe that the materials of the present article may serve as a ground for discussion about the approaches to a new format text-book design.

Key words: new format text-book, module, paragraph.

В Республике Беларусь идет становление новой системы высшего образования, ориентированной на мировое поликультурное образовательное пространство. Становление системы высшего образования сопровожда-

ется существенными изменениями в педагогической теории и практике учебно-воспитательного процесса [1, 2]. В этих условиях преподавателям высшей школы необходимо ориентироваться в широком спектре совре-

менных инновационных подходов к конструированию учебных материалов нового поколения. Несомненно, что подготовка новых и совершенствование старых учебных материалов и изменение их функций и способов использования в образовательной практике является одной из составляющих модернизации образования [3,4]. Вместе с тем, на образовании, как ни на какой другой области, отражаются все проблемы и противоречия современного мира, общества и культуры [5].

В связи с изложенным стало актуальным и принципиально значимым решение проблем основного средства обучения – учебника как центрального звена в методическом обеспечении учебного процесса [6].

Общие целевые ориентиры написания учебника нового формата

1. Основываясь на анализе литературных источников по обсуждаемому вопросу, можно сделать однозначный вывод: основу построения учебника нового формата составляет модульный подход [7].

По этой причине написанию учебника нового формата должна предшествовать разработка модульной программы учебного курса (соответствующей дисциплины) на основе типовой программы предмета [8].

Основные этапы при проектировании модульной программы следующие:

а) определение целей учебного курса (ожидаемых результатов обучения), ориентированных на формирование компетентностей будущих специалистов;

б) содержательно-процессуальный анализ учебного курса и определение количества модулей (или блоков как системы модулей);

в) определение и формирование задач каждого модуля как результат дифференциации и конкретизации целей учебного курса;

г) выявление в каждом модуле (блоке) количества учебных часов и их последовательности;

д) подготовка содержания информационного компонента каждого модуля и информационного компонента каждого занятия;

е) подготовка перечня ключевых понятий и терминов для всего учебного курса и его дифференциация для каждого учебного занятия;

ж) разработка графика междисциплинарных связей;

з) разработка методов для выявления уровня овладения теоретическим содержанием каждого из модулей (блоков) и всего учебного курса;

и) систематизированный перечень практических умений и навыков для каждого модуля (блока) и каждого учебного занятия;

к) подготовка разработок (заданий, задач, ситуаций и др.) для формирования у студентов профессиональных умений и навыков;

л) раскрытие для каждого модуля и каждого учебного занятия механизмов и технологий деятельности преподавателя по усвоению студентами содержания информационного блока и формированию у студентов системы практических умений и навыков (компетентностей);

м) содержание модулей как частей целого, не должно противоречить содержанию и смыслу того целого, частью которого модуль является, т.е. модули одной системы – это её взаимосвязанные и взаимозаменяемые части.

Итак, основу подхода к построению учебника нового формата составляет модульный подход.

В чём усматриваются преимущества модульного подхода к написанию учебника нового формата [9, 10]?

Во-первых, задачи модулей определяют цели учебных программ, что позволяет достичь целостности и внутренней согласованности структуры всей образовательной программы.

Во-вторых, особенностью модульного подхода является то, что обучение на этой основе ориентировано на большую долю самостоятельной работы студента. Множество различных модулей в учебнике нового формата дадут возможность студенту самостоятельно построить нужную ему образовательную программу.

В-третьих, отдельные модули учебника нового формата должны быть ориентированы на достижение соответствующего набора компетенций, что будет отвечать требованиям государственного образовательного стандарта, и в конечном итоге способствовать реализации в системе отечественного высшего образования идей Болонского процесса.

Основные требования к учебнику нового формата

1. Каждый модуль учебника должен составляться по стандартной схеме и её не следует разнообразить. В каждой дисциплине модули (составляющие учебника) могут излагаться по схеме, наиболее соответствующей содержанию и особенностям предмета.

2. Принципиальное требование при написании учебника нового типа: все модули и их части должны носить выраженную профессионально-ориентированную направленность.

3. Учебник нового типа не должен содержать много второстепенной информации, не имеющей отношения к будущей профессиональной деятельности обучающихся.

4. В учебнике нового формата для студентов разных курсов должны учитываться сложности и особенности изучаемой дисциплины и ее значение в подготовке специалистов соответствующего профиля.

5. В значительной степени современный учебник должен быть практико-ориентированным, усвоение учебного материала в нем должно быть основано на активной деятельности студентов, а не только на деятельности, носящей репродуктивный характер. Более того, учебник, ориентированный на становление компетентностей, должен предлагать студенту возможность самостоятельно решать различного рода задачи на основе предметного материала.

Предполагаемая форма (т.е. основные компоненты) учебника нового формата

Учебники нового формата и учебники традиционные принципиально отличаться не будут. В учебниках нового формата основные звенья будут неизменными. Это основной текст и внетекстовые составляющие, т.е. элементы аппарата ориентировки и организации усвоения.

В чем будет заключаться обновление учебника нового формата?

Во-первых, в способах включения этих составляющих в учебник.

Во-вторых, в конкретизации понимания каждого из структурных компонентов учебника.

Структура модели учебника нового формата

Структура модели учебника нового формата предполагает следующие составляющие: оглавление, предисловие, модули (это главное) и источники информации.

Традиционное назначение оглавления – ориентировка в содержании учебника с учётом конкретных условий реализации учебного процесса и с целью оказания помощи обучающимся в выборе различных образовательных направлений.

В связи с тем, что учебник играет ведущую роль в управлении учебной деятельностью, предисловие должно включать элементы предметного введения, а также описание способов работы с учебником и другими элементами учебно-методических комплексов и описание ресурсов информационной образовательной среды в целом.

Информационный источник должен содержать список учебников, учебных пособий, научно-популярной литературы, имеющих отношение к предмету в целом.

В список могут быть включены и дополнительные источники, которые студенты могут использовать для самостоятельной работы.

Естественно, что главным компонентом учебника нового формата являются модули (в традиционном понимании – это главы учебника). Модель модуля учебника нового формата предполагает составляющие:

- 1) общее введение к модулю;
- 2) описание планируемых результатов обучения;
- 3) совокупность параграфов модуля;
- 4) итоги.

Введение к модулю должно содержать обобщённый проблемный вопрос к материалу модуля в целом (т.е. мотивация к материалу модуля). Проблемность модуля должна быть ориентирована на усвоение и развитие компетентностей обучаемых, на развитие мыслительных операций, на знание фактов, явлений, процессов, событий, на умение преломлять знания в практические действия, на совместные действия через групповую деятельность (т.е. учиться жить).

Естественно, что все перечисленное может быть выполнено после изучения матери-

ала, представленного в модуле, и через собственное осмысление изученного.

Во введении к модулю обосновываются связи с материалом учебника в целом, связи с другими учебно-методическими пособиями и источниками информационной образовательной среды.

В главной части модуля («Планируемые результаты») должны быть представлены учебные материалы, которые мало отражены в предметной области (т.е. изучаемой дисциплины).

Представленные в каждом модуле «Планируемые результаты» должны уточнять и конкретизировать (и это естественно!) ожидаемые результаты усвоения материала учебника в целом.

И наконец, элемент модуля «Итоги» приводит обобщенные выводы, а также проблемные вопросы, ориентирующие на применение полученных знаний для проверки степени усвоения сформированности целей, описанных в основной части модуля «Планируемые знания».

В зависимости от специфики изучаемого предмета в подготовке специалиста раздел «Итоги» могут содержать не только предметные, межпредметные и надпредметные задания, но и предлагать темы для самостоятельных исследований и рефератов.

Описанная модель модуля инвариантна по структурным составляющим по отношению к любому предмету и может варьироваться по способам представления материала, стилю и логике изложения в зависимости от ведущего компонента предмета и ступени образования.

Структура параграфов (подглав) модуля

Структура параграфов (подглав) состоит из краткого введения, содержания параграфа, выводов с элементами итогового контроля.

Введение параграфа предназначено для обеспечения преемственных связей как внутри модуля (по параграфам), так и с другими модулями учебника.

Элементами введения могут быть: проблемный вопрос, напоминания, ссылки на другие параграфы учебника для связи с изученными материалами.

Проблемный вопрос должен иметь частично поисковый характер, допускать не-

сколько вариантов решений, быть непосредственно связанным с содержанием параграфа и являться более конкретным, чем во введении к модулю.

В элементе параграфа «выводы» кратко формулируются основные позиции параграфа.

После каждого параграфа целесообразно сформулировать контрольные вопросы, способствующие выявлению понимания обучаемым материала параграфа или общей проблемы модуля.

Обращение в тексте параграфа к компонентам информационной образовательной среды может осуществляться в любом месте, по мере целесообразности, путем развернутых ссылок с необходимыми условными обозначениями элементов учебно-методических комплексов или других компонентов образовательной среды (т.е. практикумов, лабораторных работ и др.).

Список таких компонентов с краткой аннотацией к ним предлагается в учебнике.

Итак, содержательность параграфов, модулей и учебника нового формата в целом могут быть реализованы через стиль, логику изложения, степень информационной насыщенности основного текста, методов представления и использования внетекстовых компонентов в зависимости от ведущего компонента предмета.

Учебник нового формата представляется как система, состоящая из взаимосвязанных и взаимозаменяемых частей.

Заключение

Создание произведений учебной литературы – сложный и многогранный процесс, который к тому же имеет и субъективный характер и определяется научным и преподавательским опытом и мировоззрением. Автор при работе над произведением может руководствоваться собственными критериями отбора знаний, определяет меру и глубину их представления в том или ином учебном издании. При всем при этом он должен соблюдать государственные образовательные стандарты высшего профессионального образования о конкретной дисциплине и руководствоваться учебной программой, которые имеют управляющее значение для содержания и структуры будущего издания.

Литература

1. Загвязинский, В.И. Теория обучения. Современная интерпретация / В. И. Загвязинский. – М., 2001. – 108 с.
2. Леднев, В.С. Содержание образования: сущность, структура, перспективы / В.С. Леднев. – М., 1991. – 224 с.
3. Чернилевский, Д. В. Дидактические технологии в высшей школе / Д.В. Чернилевский. – М., 2007. – 347 с.
4. Общая и профессиональная педагогика : учеб. пособие / под ред. В.Д. Симоненко. – М. : Вентана-Граф, 2006. – 368 с.
5. Доблаев, Л.П. Смысловая структура учебного текста и проблемы его понимания / А.П. Доблаев. – М., 1982. – 176 с.
6. Архангельский, С.И. Учебный процесс в высшей школе, его закономерности, основы и методы / С.И. Архангельский. – М., 1980. – 74 с.
7. Антонова, С.Г. Современная учебная книга. Создание учебной литературы нового поколения / С. Г. Антонова, Л. Г. Тюрина. – М., 2001. – 21 с.
8. Олейникова, О.Н. Модульные технологии. Проектирование и разработка образовательных программ / О.Н. Олейникова. – М., 2010. – С. 71–80.
9. Учебник фиксированного формата: концепция создания и материалы к разработке / О.В. Акулова [и др.]. – СПб. : Из-во РГПУ им. А.И. Герцена. – 2008. – 351 с.
10. Бабков, Г.И. Модульные технологии обучения: теория и практика проектирования / Г.И. Бобков. – Мн., 2010. – С. 25–37.

Поступила 29.10.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Бурак Г.Г. – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра анатомии человека. Тел.раб.: 8 (212) 60-14-41 – Бурак Григорий Григорьевич.

Уважаемые читатели!

В соответствии с Перспективным планом развития университета, переориентированием учебного процесса на использование инновационных подходов к формированию компетентностно-ориентированной образовательной среды и необходимостью обеспечения подготовки выпускников, способных перенести знания фундаментальных наук о человеке в клиническую практику, журнал «Вестник ВГМУ» начинает публикацию статей по проблеме внедрения концепции трансляционной медицины в учебный процесс на кафедрах университета.

Открывает рубрику статья заведующей кафедрой патологической анатомии, доцента И.В.Самсоновой «Введение концепции трансляционной медицины в образовательный процесс по специальности «лечебное дело».

Редколлегия

© САМСОНОВА И.В., 2013

**ВВЕДЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО»**

САМСОНОВА И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Основная задача медицинского университета – подготовка высококвалифицированных врачей, стоматологов и провизоров с глубокими теоретическими знаниями и необходимыми практическими навыками, владеющими новейшими достижениями отечественной и зарубежной науки и техники, обладающими высокими нравственными качествами, навыками организации лечебной, профилактической и воспитательной работы.

Формирование врача, стоматолога, провизора требует многих лет серьезной работы над собой, воспитания навыков самообразования. При этом медицинское образование, начавшись со времени поступления абитуриента в медицинский университет, продолжается в течение всей профессиональной деятельности специалиста. Поэтому так важно научить выпускника медицинского университета жить в насыщенной информационной среде, воспитать высоконравственную личность. В связи с этим особое внимание в медицинском вузе

должно уделяться внедрению самых современных технологий, улучшению информационного обеспечения учебного процесса, развитию последипломных форм медицинского образования и расширению контактов между специалистами и университетами других стран, укреплению материально-технической базы, научно-исследовательской работе.

В ВГМУ на каждой кафедре создан учебно-методический комплекс, включающий печатные курсы лекций, сборники тестовых заданий, ситуационных задач, методики выполнения практических навыков и умений и завершается создание учебников нового типа, начата работа по созданию электронных средств обучения – электронных учебно-методических комплексов, введена система трех-этапной сдачи экзаменов.

В целях реализации одного из направлений динамичного развития Республики Беларусь «Стратегии всеобъемлющей информатизации», Государственной программы

«Информационное общество» для обеспечения доступа к ресурсам государственных органов, общественных организаций, Национальной библиотеки, ведущих электронных библиотек, содержащих профессионально значимую информацию, открыт свободный доступ студентов в систему Интернет, создана система удаленного доступа к Интернет-ресурсам и ресурсам электронной библиотеки ВГМУ, являющейся неотъемлемой частью единой информационной системы университета. В вузе создан Центр дистанционного обучения на базе кафедры информационных технологий.

Поскольку важнейшим критерием степени инновационности технологий, которые применяются в учебном процессе медицинского университета, является обеспечение подготовки специалистов, способных преодолеть разрыв между результатами биомедицинских исследований и клинической практикой, необходимо внедрение в образовательный процесс концепции трансляционной медицины

Трансляционная медицина

Основная цель трансляционной медицины состоит в применении достижений фундаментальных медико-биологических наук для поиска эффективных методов диагностики и лечения с точки зрения максимально эффективного перевода результатов фундаментальных научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг.

Научный руководитель Института медико-биологических проблем Российского университета дружбы народов, заместитель директора Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», академик РАН и РАМН Михаил Пальцев, говоря о про-

блемах высшего медицинского образования, так дал определение трансляционной медицине: «Трансляционная медицина – новый этап в развитии молекулярной медицины. Это процесс, предусматривающий перенос открытий с фундаментальных исследований, проведенных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине».

По общему утверждению трансляционная медицина позволит обеспечить скорейшее внедрение достижений фундаментальных наук в практику, а путь между наукой и практикой должен быть как можно короче, эффективнее и безопаснее. Именно трансляционной медицине будет принадлежать ведущая роль в развитии биомедицины на протяжении ближайших десятилетий.

В 2005 г. в целях реализации этих направлений в США был создан Институт трансляционной медицины. На сегодня определены следующие организационные аспекты ее развития:

- дальнейшее масштабирование научных исследований и прогрессивных медицинских технологий;
- привлечение широкой финансовой поддержки от государства и частных инвесторов;
- пересмотр и разработка правовых и этических норм с учетом новых достижений в трансляционной медицине.

Внедрение трансляционной медицины в образовательном процессе должно осуществляться стадийно, на всех его этапах. Предполагается, что и исследования в трансляционной медицине должны включать фазы:

- 1 – фундаментальные исследования – включает в себя исследование механизмов заболеваний, поиск молекулярных маркеров;



2 – клиническая – направлена на исследование эффективности и безопасности;

3 – признание общественностью результатов и оценка, насколько они безопасны и необходимы, с тем чтобы эти результаты использовались затем в практической работе.

Для внедрения концепции трансляционной медицины в учебный процесс ВГМУ необходимо:

- сформировать проектные группы, состоящие из преподавателей теоретических и клинических кафедр, научных сотрудников, аспирантов, студентов и врачей, результаты деятельности которых публикуются в российских и зарубежных научных журналах, поддерживаются грантами, признаются на международных научных конференциях и инновационных форумах;

- разработать новые учебно-методические комплексы, обеспечивающие подготовку специалистов не на классической модели медицинского образования, концентрирующей ресурсы на обучении в реальной клинической ситуации без признания существенной роли интегрированного междисциплинарного подхода, а на инновационной модели, сочетающей в себе профессиональные компетенции «врача-клинициста» и «врача-исследователя»;

- разработать специализированный курс «Молекулярная и трансляционная медицина» для студентов 5-6 курсов лечебного факультета, включающий в себя вопросы биологии, биологической химии, нормальной физиологии, патофизиологии клеточно-молекулярных процессов, данные о новых аспектах патогенеза, диагностики и лечения воспаления, окислительного стресса, гипоксии, эндотелиальной дисфункции, ишемии и реперфузии, новых направлениях терапии и диагностики (геномика, протеомика, транскриптомика, нанобиотехнологии), а также теоретические основы, особенности, показания и противопоказания к применению современных высокоинформативных лечебно-диагностических методов;

- разработать электронные интерактивные пособия «Молекулярная и трансляционная медицина»;

- совершенствовать изучение разговорного английского языка в объеме, необходимом для представления и обсуждения результатов научных исследований, анализа современной зарубежной литературы в обла-

сти фундаментальной и клинической медицины, идентифицировать технологии, наиболее перспективные с точки зрения трансляционной медицины, технологического предпринимательства, коммерциализации;

- планировать биомедицинские исследования и клинические исследования, а также используемые для их реализации ресурсы с точки зрения максимально эффективного перевода результатов фундаментальных научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг, с учетом потребностей региона и тенденций развития биомедицинской науки, в целом.

Положительный результат реализации концепции трансляционной медицины в учебный процесс можно ожидать при поэтапном ее внедрении:

- ознакомление всех студентов старших курсов с современными достижениями молекулярной и трансляционной медицины (без углубленного изучения каких-либо отдельных аспектов);

- углубленное изучение молекулярной и трансляционной медицины (теоретические основы) в группах студентов, аспирантов и врачей в соответствии со специальностью;

- разработка лабораторного спецпрактикума по проблемам междисциплинарного плана с изучением методов планирования биомедицинских и клинических исследований, механизмов трансляции результатов фундаментальных исследований в клиническую практику.

С целью реализации инновационных технологий и внедрения в учебный процесс концепции трансляционной медицины на кафедре патологической анатомии создан учебно-научно-клинический комплекс, в состав которого вошли кафедра патологической анатомии, морфологическая группа ЦНИЛ ВГМУ, отдел детской патологии ВОКПАБ.

Основными задачами УНКК являются:

- координация совместной деятельности входящих в УНКК структурных подразделений по подготовке специалистов;

- повышение эффективности использования учебных, научных и производственных мощностей, научно-педагогических и врачебных кадров;

- повышение эффективности учебной и научно-исследовательской работы.

УНKK осуществляет:

- организацию и проведение клинических практических занятий по патологической анатомии, биопсийно-секционному курсу, введению в клинику, предусмотренных учебными планами по специальности «лечебное дело» и «стоматология»;

- контроль за овладением студентами теоретических знаний, умений и отработкой практических навыков по диагностике основных патологических процессов;

- изготовление учебных макро- и гистопрепаратов;

- организацию и проведение элективных курсов со студентами лечебного и стоматологического факультетов на базе УНKK;

- разработку тем, руководство выполнением и защитой курсовых и дипломных работ студентов, выполняемых на базе УНKK;

- оказание консультативной помощи студентам по морфологическим разделам при выполнении дипломных работ;

- оказание консультативной помощи сотрудникам по морфологическим разделам при выполнении научных исследований.

На базе УНKK проводятся занятия по:

- «Введению в клинику» со студентами 1 курса лечебного факультета и ФПИГ;

- патологической анатомии со студентами 3 курса лечебного факультета и ФПИГ и 2 и 3 курсов стоматологического факультета;

- биопсийно-секционному курсу со студентами 6 курса лечебного факультета и ФПИГ;

- элективному курсу «Клинико-морфологические аспекты нарушений эмбрио- фетогенеза и перинатальной, младенческой и детской смертности».

Элективные курсы расширяют возможности в реализации принципов практикоориентированного обучения, наглядно демонстрируют взаимосвязь медицинской теории и практики, способствуют динамичному соотношению фундаментальности и клиничности в преподавании предмета и, в целом, в подготовке будущих врачей, позволяют планомерно, методически развивать клиническое мышление.

Поскольку основой трансляционной медицины определена диагностика, прежде всего молекулярная, то и научные усилия направляются на ее усовершенствование. На базе УНKK кафедры патологической анатомии выполняются тема НИР «Клинико-морфологическое обоснование выполнения резекции головки поджелудочной железы как операции выбора при лечении больных хроническим панкреатитом», № госрегистрации 20013780 от 30.09.2011 (исполнители: кафедра патологической анатомии, кафедра хирургии ФПК и ПК), диссертационные исследования «Патоморфологическая оценка фибропластических изменений в поджелудочной железе при хронических панкреатитах различной этиологии» (исполнитель – аспирант кафедры патологической анатомии Клопова В.А.), морфологические разделы диссертационных исследований аспирантов, соискателей других кафедр:

Кугаев М.И. «Качество жизни и морфологические изменения поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом при проксимальной резекции поджелудочной железы» – кафедра хирургии ФПК и ПК;

Корневская Н.И. «Влияние тиреоидного статуса на состояние маргинального



Занятие со студентами стоматологического факультета.

периодонта и эмали зубов при хроническом стрессе» - кафедра терапевтической стоматологии;

Мастыков А.В. «Хондропатии коленного сустава: оптимизация лечебно-диагностической тактики» - кафедра травматологии и ортопедии, и др.

Оказывается помощь в выполнении морфологических разделов поисковых научных исследований сотрудникам фармацевтического факультета, таких как «Противовоспалительная активность соединений лантана» (исполнитель Ершик В.М.), «Разработка и оценка эффективности ранозаживляющих мазей» (исполнитель Ржеусский С.Э.).

С 2013 года выполняется морфологический раздел темы ГНТП «Изучить роль индуцибельной NO-синтазы в развитии адаптационных изменений функциональной активности миокарда и сосудов и разработка фармакологических способов контроля ее активности» (руководитель темы – Лазуко С.С.)

В 2011-2012 году на базе УНКК выполнены 2 дипломные работы:

1. Матющенко В.В. (лечебный факультет) «Сравнительная характеристика применения консервативных методов лечения в комплексном лечении трофических язв венозного генеза». Руководители – доцент Небылицын Ю.С., зав.кафедрой патологической анатомии Самсонова И.В.

2. Хорошенькая (Зданко) Н.В. (лечебный факультет) «Морфофункциональные изменения роговицы при бактериальных кератитах». Руководители – асс. Волкович Т.К., зав.кафедрой патологической анатомии Самсонова И.В.

Регулярно студенты-кружковцы, выполняющие научные исследования на базе УНКК, участвуют в Республиканском смотре-конкурсе научных работ студентов, научных конференциях.

Важным направлением работы УНКК является клиническая работа. Создание и работа УНКК обеспечивают быстрое внедрение новых научно обоснованных подходов в диагностике патологических процессов в практическую деятельность, а также способствуют повышению теоретического и научного уровня проведения занятий. Свидетельством тому является разработка и утверждение инструк-

ций по применению и рационализаторских предложений:

– инструкция по применению «Оценка морфо-функционального состояния роговицы при бактериальном кератите» (авторы Волкович Т.К., Самсонова И.В.);

– инструкция по применению «Полученный метод оценки интенсивности воспаления в биоптатах, полученных от больных с заболеваниями шейки матки» (авторы Лесничая О.В., Матвеев М.Е.);

– рационализаторское предложение «Метод идентификации биоптатов в жидкостях при проводке и в парафиновых блоках» (автор Матвеев М.Е.);

– рационализаторское предложение «Метод определения гестационного возраста плодов и новорожденных на основе весоростовых показателей» (автор Пчельникова Е.Ф.);

– патент «Способ определения репаративной способности роговицы при бактериальном кератите» (авторы Самсонова И.В., Волкович Т.К.);

– рационализаторское предложение «Способ расположения целлюлозо-ацетатного диска при выполнении импрессионной цитологии» (авторы Самсонова И.В., Волкович Т.К., Хорошенькая Н.В.);

– инструкция по применению «Способ оценки воспаления в ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите» (авторы Самсонова И.В., Клопова В.А., Шастный А.Т., Кугаев М.И.);

– инструкция по применению «Оценка фазы раневого процесса при трофических язвах венозного генеза с использованием метода импрессионной цитологии» (авторы Сушков С.А., Небылицын Ю.С., Самсонова И.В., Волкович Т.К., Ржеуская М.Г.

Таким образом, идея создания УНКК на базе кафедры патологической анатомии в морфологическом корпусе несет в себе огромный потенциал улучшения не только образовательного процесса в нашем университете, но и соединения теории и практики, расширения диагностических возможностей, разработки и внедрения новых методов. Все это способствует реализации принципов трансляционной медицины в образовательном процессе в медицинском вузе.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ: ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

ДЕЙКАЛО В.П., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., СИНЬКОВ Г.Г., ГИДРАНОВИЧ А.В., ДЕРЯБИНА М.А., ЖЕРНОСЕК А.К., КОРОЛЁВ М.Г., РЕДНЕНКО В.В., СИРОТКО В.В., ТАЛЛЕР В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Повышение эффективности учебного процесса – актуальная задача. Для её решения целесообразно применять достижения современных информационных технологий, представленные средствами организации дистанционного обучения.

Под дистанционным обучением понимается взаимодействие преподавателей и студентов на расстоянии, отражающее цели, методы, организационные формы и средства обучения, реализуемое средствами интерактивных технологий и представленное системами управления обучением (англ. Learning Management System, LMS).

Наибольшее распространение получила LMS «Moodle». Об этом свидетельствует тот факт, что на сегодняшний день в 239 странах мира насчитывается около 87 тысяч сайтов на основе «Moodle», зарегистрированными пользователями которых являются более чем 73 млн. человек.

Популярность системы «Moodle» обусловлена тем, что она изначально разрабатывалась непосредственно как инструментальный расширения возможностей для преподавания. К достоинствам «Moodle» относится также то, что её функционал основан на классических технологиях веб-программирования (HTML, PHP, MYSQL) и данная система управления обучением бесплатно распространяется на правах лицензии GNU GPL.

В 2010 году в ВГМУ было принято решение о создании на основе «Moodle» системы дистанционного обучения (СДО) ВГМУ. СДО ВГМУ доступна в сети Интернет по адресу www.do.vsmu.by. На этом сайте преподаватели университета получили возможность создавать

курсы, размещая на них все необходимые материалы. Под курсом в терминологии «Moodle» понимается веб-страница с учебными разработками по дисциплине. Доступ к материалам предоставляется только преподавателям и студентам, проходящим обучение на курсе.

Согласно концепции «Moodle» преподаватель работает над своим курсом, используя университетскую сеть или Интернет, и редактирует материалы в реальном масштабе времени. Это позволяет их непрерывно совершенствовать. Благодаря этому студенты имеют возможность централизованно и оперативно получать обновлённую информацию. Технические администраторы – сотрудники отдела дистанционного обучения – выполняют консультативные и организационные функции в рамках СДО ВГМУ, а также обеспечивают её стабильную работу.

Создателем курса в СДО «Moodle» может стать любой инициативный преподаватель. Для работы в «Moodle» не требуются специальные знания в сфере информационных технологий, поэтому преподаватель может размещать в курсе учебные материалы, даже не имея опыта работы в СДО. В свою очередь, продвинутый пользователь может использовать специализированные элементы «Moodle» для совершенствования своего курса и его углубленной интеграции в учебный процесс.

Отдел дистанционного обучения в целях развития и популяризации СДО «Moodle» проводит на факультете повышения квалификации по педагогике и психологии курсы «Организационные и методические аспекты внедрения системы «Moodle» в учебный процесс медицинского ВУЗа».

Преподаватели и студенты имеют возможность работать в оптимальном для себя временном графике, что особенно актуально для заочной формы обучения.

По статистике системы, за три года функционирования СДО ВГМУ в ней был зарегистрирован 8371 пользователь, в том числе 520 преподавателей, ассистентов и лаборантов. В настоящее время 63 кафедры университета представлены в той или иной степени в СДО ВГМУ 225-ю курсами для студентов очной и заочной форм обучения, интернов, клинических ординаторов, слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, слушателей факультета профориентации и довузовской подготовки.

Приведем примеры использования дистанционного обучения для различных категорий обучаемых.

На цикле «Эпидемиология и военная эпидемиология» разработан электронный дистанционный учебно-методический комплекс «Эпидемиология и военная эпидемиология». Он предназначен для интенсификации обучения студентов 4 курса лечебного факультета по дисциплине «Эпидемиология и военная эпидемиология» и доступен 24 часа в сутки.

Данный курс содержит 3 блока: информационный, обучающий, блок контроля знаний.

Информационный блок включает:

- требования кафедры по организации учебного процесса;
- перечень и порядок работы с электронными ресурсами и программами, размещенными в дистанционном УМК;
- формулу подсчета рейтинга студента;
- рейтинг студента, с которым он может ознакомиться в любое время;
- методические рекомендации по подготовке творческих заданий, формирующих дополнительный «творческий» рейтинг студентов;
- рекомендуемые темы творческих заданий (докладов).

Обучающий блок разбит на разделы, сформированные по темам учебной программы. Каждый раздел включает методические рекомендации студенту для подготовки к занятию, из которых имеется выход к элементу курса «Самостоятельная работа» и ресурсу «Литература».

Ресурс «Литература» включает перечень учебной литературы, а также полнотекстовые источники всех нормативных актов Министерства здравоохранения, регламентирующих деятельность по разделу «Эпидемиология» в Республике Беларусь.

Элемент курса «Самостоятельная работа» представляет собой последовательную комбинацию теоретического материала и контрольных заданий по ключевым вопросам темы.

В блоке «Контроля знаний» размещена «Итоговая контролирующая программа».

На кафедре социально-гуманитарных наук на данный момент разработано и внедрено 3 дистанционных сопровождения к дисциплинам «Социология», «Социология здоровья» и «Политология и ОИБГ». Их использование отражено в соответствующих учебных программах. Не выполнив обязательные задания в СДО, студент не допускается к сдаче зачёта. Так, например, особенность преподавания дисциплины «Социология» определяется сохранением лишь 3 семинарских занятий. Первое является введением в дисциплину, а далее студенты в течение семестра посещают аудиторные лекции и работают в СДО по утверждённому кафедрой графику изучения отдельных тем («окна» в 3-4 недели максимально приближены к тематике аудиторных лекций). Обязательным заданием является выполнение в СДО лекций (при ограничении по времени с обязательным условием получения положительной оценки). В этих лекциях затрагиваются вопросы, вынесенные на самостоятельное изучение из аудиторных лекций. В завершение курса, на предпоследнем семинарском занятии, студенты проходят итоговый контроль знаний в СДО в компьютерных залах университета в присутствии преподавателя. Контроль состоит из разнообразных тестовых заданий, 70% которых формируется из вопросов тренировочных тестов, а 30% – из «закрытого» банка вопросов, что позволяет более объективно оценить качество знаний студентов.

Таким образом, использование дистанционного сопровождения к курсам является важным дополнением к аудиторным занятиям, позволяющим студентам более полно и успешно усвоить учебную программу по дисциплинам кафедр.

При использовании в учебном процессе дистанционного обучения студенты заочной

формы обучения изучают теоретический материал учебной дисциплины дистанционно в течение всего семестра в таком же объеме, что и студенты дневной формы обучения. При выполнении учебных тестовых заданий по химическим формулам на кафедре фармацевтической химии студенту необходимо написать название лекарственного вещества, представленного структурной формулой. В случае верного ответа открывается комментарий, содержащий изображение лекарственного средства (большинство фотографий являются оригинальными) и описание химического строения и фармакологического действия лекарственного вещества. Студенты выполняют такие тесты в течение семестра после изучения теоретического материала соответствующей темы. Преподаватели, работающие со студентами заочной формы обучения, контролируют своевременность и успешность выполнения контрольных тестов, а также выясняют, какие вопросы оказались для студентов наиболее сложными.

Кроме того, используется новостной форум и чат, который предназначен для проведения он-лайн-консультаций по любым вопросам, касающимся учебной дисциплины «фармацевтическая химия» и организации учебного процесса на кафедре.

На постдипломном этапе обучения необходимо создание информационно-насыщенной виртуальной площадки, представляющей актуальные материалы (текстовые, визуальные, звуковые) по всем дисциплинам врачам-интернам, что достигается созданием дистанционных курсов. На кафедре онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК ВГМУ были выработаны следующие требования для материалов, входящих в состав курса: практическая направленность материалов, высокий уровень визуализации, использование видеоматериалов.

Представление материала в виде презентаций обеспечивает высокий уровень визуализации материалов. Используемые структурные схемы, диагностические и клинические изображения повышают скорость и качество усвоения материала, подчеркивают практическую направленность изучаемых вопросов.

Использование мультимедиа-технологий и видеофильмов позволяет повышать профессиональные компетенции в области те-

оретической подготовки, но и практических навыков.

Курс дистанционного обучения по травматологии и ортопедии для клинических ординаторов разработан с учетом их потребностей, на основании многолетнего опыта преподавания дисциплины, опыта проведения итоговых и текущих аттестаций, специфики подготовки в клинической ординатуре и особенностей оказания травматологической помощи, в соответствии с руководящими документами. Дистанционное обучение имеет особое значение в подготовке клинических ординаторов заочной формы обучения. Оно дает возможность разобрать вместе с преподавателем разделы индивидуального плана, которые запланированы на самостоятельное изучение, и в то же время преподавателю оценить знания клинического ординатора в процессе подготовки. В данном курсе широко применяются такие элементы дистанционного обучения, как чат (для проведения предэкзаменационных консультаций) и форум (для обсуждения докладов, представленных на научных сессиях ВГМУ). В разделе дополнительные материалы ординаторам предлагается для ознакомления и распространения материалы ВОЗ по курсу TEACH VIP (обучение, просвещение и расширение сотрудничества для предупреждения насилия и травматизма в целях сохранения здоровья).

Применение дистанционных методов обучения позволяет реализовать концепцию непрерывного профессионального обучения медицинских работников.

Для обучения методам оказания первой помощи на месте происшествия работников профессий повышенного риска, не имеющих медицинского образования, разработан дистанционный курс «Оказание первой помощи на месте происшествия», который используется в интересах силовых структур Республики Беларусь (КГБ, МВД, спецподразделений) и дополнен темой оказания медицинской помощи в зоне огневого контакта, с акцентом в оказании помощи при огнестрельном ранении. К прохождению практического курса допускаются только слушатели, прошедшие дистанционный курс и аттестацию по данному курсу.

После зачисления на курс каждому из обучаемых дается логин и пароль входа на

курс. Затем обучаемый авторизуется и может выполнять рекомендованные задания.

Использование данного обучающего курса позволяет получить достаточные теоретические навыки без отрыва обучаемых от основной деятельности и подготовить их к практическому обучению.

Популярность и значимость дистанционного обучения на факультете профориентации и довузовской подготовки обусловлены целым рядом его преимуществ. Особую необходимость обучения в такой форме испытывают сельские школьники. На них, в первую очередь, ориентирована данная форма обучения, которая является одной из составляющих программы подготовки к вступительным испытаниям «Дети села».

Курсы по разделам русского языка, разработанные в системе Moodle, позволяют слушателям ФПДП максимально проработать наиболее сложные темы из школьной программы, а также проверить свои знания. Первый этап работы в дистанционном курсе над каждой темой – практический материал текстового характера. Второй этап – лекция, оформленная в виде карточки-рубрикатора. После каждой карточки имеется тест, и только после правильного ответа слушатель может перейти к следующему вопросу. Блок контроля знаний красной нитью проходит через всю подготовку. Структура тестов и типы вопросов соответствуют заданиям ЦТ.

Также данная методика подготовки к централизованному тестированию по русскому языку удобна, поскольку ориентирована на большое количество обучающихся.

Не только кафедры, но и библиотека, деканаты, социально-педагогическая психологическая служба интегрируют свою информационную среду в СДО. Таким образом, с 2010 года произошло динамичное развитие СДО ВГМУ «в ширину» и «в глубину»: увеличивалось количество представленных в «Moodle» подразделений и количество курсов по дисциплинам.

В рамках дальнейшего развития СДО ВГМУ планируется усиление коммуникационного аспекта «Moodle» при помощи разработки и внедрения в курсы по дисциплинам методик взаимодействия пользователей (преподаватель-преподаватель, преподаватель-студент, студент-студент) при помощи

элементов курса «форум» и «чат». Интерес представляет и организация обратной связи с учащимися посредством внедрения методики проведения опросов и анкетирования студентов на основе элемента курса «опросник». Предполагается интегрировать сервер видеоконференций в СДО, что позволит использовать модуль видеосвязи между преподавателем и студентами как элемент курса «Moodle».

Наш опыт позволил выявить следующие проблемы дистанционного обучения и предложить возможные пути их решения:

1. Необходимо создать модель интеграции очного и дистанционного обучения, установив соотношение объема занятий в очной и дистанционных формах.

2. Разработать нормативный акт, определяющий «готовность» дистанционного курса, взяв за основу Положение Министерства образования Республики Беларусь от 29.12.2008 «Об электронном учебно-методическом комплексе по дисциплине для высших учебных заведений Республики Беларусь». Описать порядок рецензирования и регистрации дистанционного курса (например, как ЭУМК).

3. Разработать нормативные документы, регламентирующие дистанционное обучение слушателей ФПК, студентов-заочников.

4. Необходимо определить учебные дисциплины, по которым возможно дистанционное обучение или использование его элементов.

5. Необходимо адаптировать учебные задания для электронных учебников при очно-дистанционном обучении.

6. Выбрать единую для РБ LMS (Learning Management System) - систему управления обучением, которая будет основой системы управления дистанционной учебной деятельностью в стране и будет использоваться для разработки, управления и распространения учебных онлайн-материалов с обеспечением совместного доступа.

7. Активизировать учебно-познавательную деятельность в системе профессиональной подготовки преподавателя высшей школы на основе совокупности современных технологий обучения (методов, форм и средств, в том числе дистанционных), наиболее адекватно отражающих специфику профессиональной деятельности профессорско-преподавательского состава вузов.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА МОГУТ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ

Cole Petrochko, MedPage Today, публикация 7.01.2013

Замечания

• Это исследование было опубликовано как тезис и будет представлено на конференции. Эти данные и выводы следует рассматривать как предварительные до опубликования в рецензируемом научном журнале.

• В целом гипотензивные лекарственные средства, похоже, снижают риск развития деменции и болезни Альцгеймера, по данным исследования, у пожилых японо-американских мужчин.

• Отметим, что хотя монотерапия β -блокаторами показала преимущества по сравнению с другими формами лечения, любое антигипертензивное средство лучше для предотвращения деменции и болезни Альцгеймера, чем отсутствие любого медикаментозного лечения.

САН-ДИЕГО - как оказалось β -блокаторы снижают риск развития деменции и болезни Альцгеймера, по данным исследования, у пожилых японо-американских мужчин.

Вскрытия 774 мужчин показали, что те, кто принимал β -блокаторы при гипертензии, имели значительно меньшее количество микроинфарктов головного мозга, менее выраженную атрофию мозга, и меньше повреждений, связанных с болезнью Альцгеймера, в мозгу, чем те, кто лечился другими лекарственными средствами, отметили Lon White доктор медицинских наук Тихоокеанского института здравоохранения и образования в Гонолулу и его коллеги.

Хотя монотерапия β -блокаторами показала преимущества по сравнению с другими формами лечения, любое антигипертензивное средство лучше для предотвращения деменции и болезни Альцгеймера, чем отсутствие любого медикаментозного лечения, в соответствии с тезисами, которые будут представлены на собрании Американской академии неврологии.

Исследователи отметили, что систолическое артериальное давление > 120 мм рт. ст. у

лиц среднего возраста повышает риск развития деменции с 17% до 27% случаев.

Исследование выявило связь между поражением головного мозга при аутопсии с приемом β -блокаторов по сравнению с другими антигипертензивными средствами.

Участники в возрасте от 71 до 93 лет были включены в исследование Honolulu-Asia Aging Study с 1991 по 2012 годы. 610 человек из 774 были гипертониками или лечились антигипертензивными средствами.

Среди тех, кто лечился, 15% получали только β -блокаторы, 18% получали β -блокаторы с одним или несколькими другими ЛС, а остальные 67% получали другие антигипертензивные средства.

Результаты были скорректированы по возрасту, исходному артериальному давлению, исходной оценке когнитивного теста, интервалу наблюдения, возрасту на момент смерти, наличию диабета, генотипу аполипопротеина Е, длительности гипертензии, предшествующему ранее лечению АГ.

У участников, которые получали только β -блокаторы, было значительно меньшее количество микроинфарктов и поражений мозга болезнью Альцгеймера, чем у тех, которые не получали лечения вообще или принимали другие антигипертензивные средства. Т.е., у тех, кто получал β -блокаторы в сочетании с другими антигипертензивными средствами, было «промежуточное уменьшение числа изменений в мозге».

Пациенты, которые получали β -блокаторы отдельно или в комбинации с другими антигипертензивными средствами, имели значительно меньшую атрофию мозга, чем те, кто не принимал ЛС или получал альтернативное лечение.

Исследование показало «последовательное улучшение когнитивных нарушений, связанные с использованием β -блокаторов», заключили авторы.

Однако взаимосвязь может быть не причинной, отметила Мария Сано, доктор фило-

софии, Медицинского центра Горы Синай в Нью-Йорке. «Я думаю, мы должны признать возможным, что люди, которым нужен только один препарат - β -блокаторы, имели более легкое течение заболевания с самого начала. Они могут демонстрировать более лучшие

результаты не потому, что они принимали лекарственные средства, а из-за менее тяжелого исходного состояния».

Подготовили профессор В.И.Козловский и аспирант О.М.Ковтун.

В США FDA ОДОБРИЛА НОВЫЙ XIENCE СТЕНТ

В США FDA одобрила систему коронарного стента Xience Xpedition компании Abbott (Food and Drug Administration [FDA, USFDA] — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, один из федеральных исполнительных департаментов, которое занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных средств и некоторых других категорий товаров.

Xience Xpedition, эверолимул-покрытые стенты, «запускают сразу» в США, говорится в пресс-релизе компании Abbott. Продукт также доступен в Европе, на Ближнем Востоке и некоторых частях Азии.

На своем веб-сайте, Abbott, базирующаяся в Abbott Park, штат Иллинойс, заявила, что стент имеет улучшенную систему доставки, состоящую из «интегрированной конструкции наконечника с нулевым переходом для плавного скольжения», «более тонкий и надежный многослойный шар для безопасного, успешного развертывания» и «оптимизированные материалы для плавного скольжения в проблемных областях».

Стент, как говорится в сообщении компании, испытан в клинических исследованиях, собранных для других стентов Xience, на более чем 45 000 пациентах.

Согласно пресс-релизу, «данные, несомненно, показали отличный профиль безопасности для семьи стентов Xience».

Мета-анализ, опубликованный в 2011 году, показал, что стент Xience V был связан с более низкой частотой тромбоза стента, реваскуляризации сосуда и инфарктом миокар-

да (ИМ) по сравнению с другими, в основном стентами первого поколения с лекарственным покрытием.

В исследовании, опубликованном в этом году на конгрессе Европейского общества кардиологов, показано, что использование Xience V сопровождалось снижением темпов тромбоза стента по сравнению с голыми металлическими стентами, хотя совокупность смертности от всех причин, повторного ИМ или повторной реваскуляризации, за 1 год была сравнима по частоте у обоих стентов.

А постмаркетинговое исследование Xience V подтвердило, что профиль безопасности стента, наблюдаемый в реальной практике, во многом сходен с таковым в клинических испытаниях.

Объявляя регистрацию Xience Xpedition, Abbott отметила, что стент «имеет самый большой размер матрицы на рынке США» диаметром от 2,5 до 4 мм - в том числе 3,25 мм размера, что, как называет компания, является «уникальным», - длиной от 8 до 38 мм. Он имеет как быстрое развертывание, так и конфигурацию с более плотным расположением проволоки.

Как и стент Xience Prime, Xience Xpedition показан для применения у пациентов с симптомами болезни сердца в связи с поражением de novo коронарных артерий 32 мм или короче с длиной сосуда диаметром от 2,25 до 4,25 мм.

Подготовили профессор В.И.Козловский и аспирант О.М.Ковтун.

ПРЕМЬЕР-МИНИСТР ДМИТРИЙ МЕДВЕДЕВ УТВЕРДИЛ СТРАТЕГИЮ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В РОССИИ ДО 2025 ГОДА

Информация сайта правительства Российской Федерации

Согласно документу, развитие медицины должно быть ориентировано «на создание высокотехнологичных инновационных продуктов».

Планируется модернизировать более половины научных лабораторий и все клинические подразделения «до уровней, соответствующих требованиям надлежащей лабораторной и клинической практик». Кроме того, предполагается, что на 8 процентов вырастет число молодых научных сотрудников (до 39 лет). Доля инновационных продуктов на рынке, по плану, должна составить не менее 10 процентов от числа впервые зарегистрированных продуктов.

Медведев распорядился составить программу действий, направленных на реализацию стратегии, а также создать межведомственный совет по медицинской науке для координации действий между министерствами и ведомствами.

Ранее глава Минздрава Вероника Скворцова говорила о том, что среди нескольких направлений стратегии «создание научной инфраструктуры или существенное обновление». Ее слова приводит РИА Новости.

По словам Скворцовой, в России медицинская наука находится на низком уровне: в стране 19 тысяч научных сотрудников и более 5 тысяч лабораторий, из которых только 112 имеют международные рейтинги.

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГЕНЕРАЛОВ

(50 лет со дня рождения)



2 октября 2013 года исполнилось 50 лет заведующему кафедрой клинической микробиологии ВГМУ, доктору медицинских наук, профессору Игорю Ивановичу Генералову.

Игорь Иванович родился в Толочине в семье молодых врачей, куда по распределению после учебы в Витебском государственном медицинском институте были направлены его родители. Вскоре его мама, Тамара Даниловна, поступила в клиническую ординатуру и семья вернулась в Витебск. Там Игорь Иванович закончил среднюю школу № 9 с золотой медалью и стал студентом Витебского медицинского института.

На 2-м курсе, благодаря заведующему кафедрой микробиологии, профессору Константину Семеновичу Азаренку, И.И. Генералов всерьез увлекся иммунологией. Судьбоносная встреча с К.С. Азаренком определила всю его дальнейшую жизнь.

Константин Семенович – блестящий ученый, инфекционист и прекрасный души человек – навсегда остался для И.И. Генералова идеалом и личным примером наставника и руководителя. Еще в студенческие годы, про-

падая часами в научной лаборатории кафедры микробиологии, Игорь Иванович освоил сложные методики лабораторных экспериментов.

Закончив ВГМИ с отличием, Игорь Иванович уехал в Оршу, где больше года трудился терапевтом в железнодорожной больнице. В 1988 году поступил в аспирантуру при кафедре микробиологии ВГМИ.

Став соискателем ученой степени, И.И. Генералов одним из первых в мире начал перспективные разработки в области изучения каталитически активных антител (абзимов). В 1992 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оценка инвазивной активности стафилококков по распаду гиалуроновой кислоты и влияние иммуноглобулинов на ее гидролиз». После обучения в докторантуре в 2001 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Абзимная активность препаратов поликлональных IgG человека: методические подходы к изучению и их практические приложения; особенности действия; клиническое значение».

И.И. Генералов опубликовал более 250 научных работ в отечественных и зарубежных

изданиях, 30 учебно-методических работ, среди них 8 учебных пособий и курсов лекций, одну монографию. Он является автором 10 изобретений, а также нескольких методических рекомендаций и инструкций на методы, внедренных в медицинскую практику.

И.И. Генералов продолжает исследования в области различных типов химических реакций, катализируемых абзимами. Впервые удалось обнаружить каталитические антитела, закономерно возникающие при патологических процессах. Показана роль каталитических антител в создании противомикробного иммунитета и развитии аутоиммунных заболеваний. Такие антитела могут служить маркерами патологических состояний. Природные абзимы находятся в крови пациентов, страдающих системной красной волчанкой, аутоиммунным тиреоидитом, рассеянным склерозом, астмой, ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями. Разработаны диагностические лабораторные методы, основанные на протеолитической и ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов класса G.

Генералов И.И. является руководителем серии НИР по научной теме «Новые методы лабораторной диагностики и коррекции аутоиммунной и инфекционной патологии».

В рамках этого направления руководил НИР по грантам Белорусского республиканского Фонда фундаментальных исследований (БРФФИ). Завершена работа по 4 грантам БРФФИ, в том числе 2 совместным грантам БРФФИ и Российского Фонда фундаментальных исследований (соисполнитель с российской стороны - Новосибирский институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН).

В этом же направлении развернуты совместные международные исследования с учеными из Брандербургского университета прикладных наук, Германия. Первая публикация с германскими коллегами вышла в 2013 г.

Завершены исследования еще по одному гранту БРФФИ, посвященные изучению фитоталексина ресвератрола – неотъемлемого компонента красного вина. Его употреблением многие ученые объясняют т. н. «французский парадокс»: у жителей романских стран атеросклероз обычно развивается в более позднем возрасте. Уже доказано антиоксидантное,

противовоспалительное, нейро- и кардиопротекторное, противодиабетическое, антивирусное и иммуномодулирующее действие этого полифенола.

Под руководством И.И. Генералова сотрудники кафедры вместе с коллегами фармацевтического факультета вуза провели скрининг произрастающего в Беларуси растительного сырья. Разработаны методики предварительной очистки и частичного обогащения данного соединения, изучена антимикробная и противовоспалительная активность биодобавки на основе ресвератрола.

В эксперименте показано, что ресвератрол подавляет пролиферацию клеток и оказывает иммуносупрессивное действие, тем самым он может блокировать локальное воспаление в области холестериновой бляшки и тормозить ее дальнейшее развитие.

Под руководством И.И. Генералова кафедра первая в Республике Беларусь получила статус кафедры клинической микробиологии.

Налажено сотрудничество с лечебными учреждениями, выполняются диагностические исследования в области микробиологии и иммунологии, совместно с сотрудниками клинических кафедр внедряются новые технологии в здравоохранение.

Переход кафедры на базу нового морфологического корпуса ВГМУ явился качественным скачком по всем основным направлениям – обучению и воспитанию студентов, научной и лечебно-диагностической работе.

Под руководством И.И. Генералова впервые в стране спроектирован и реализован единый учебно-лабораторный комплекс по микробиологии и иммунологии, где одновременно обучаются студенты, проводятся научные исследования, а также лабораторная диагностика инфекций и аутоиммунных заболеваний.

Мультимедийные учебные технологии, сетевая компьютерная связь, новейшее микроскопическое оборудование, методы молекулярной диагностики – это лишь часть из реализованных на новой базе учебных и научных технологий.

На кафедре развернута лаборатория диагностики заболеваний методом цепной полимеразной реакции, в которой выполняются исследования для практического здравоохранения.

Игорь Иванович – опытный педагог и блестящий высокоэрудированный лектор. Его лекции, содержательные, четко изложенные, включают новейшую информацию по различным вопросам, вызывают огромный интерес у студентов.

И.И. Генералов разработал методику обучения на английском языке по микробиологии, вирусологии и иммунологии для зарубежных студентов и проведена ее апробация. Данная комплексная методика включает авторский курс лекций, методические указания для студентов, перечень практических навыков и умений, контрольные тестовые задания, электронную CD-версию курса по микробиологии и иммунологии на английском языке. Он является автором первых изданных в Республике Беларусь учебных пособий по микробиологии и иммунологии на английском языке «General Microbiology & Essential Immunology» и «Special Microbiology & Medical Virology».

Многолетний опыт преподавательской работы позволяет Игорю Ивановичу успешно осуществлять научное руководство подготовкой аспирантов и соискателей и научно-

исследовательской работой студентов. Под руководством И.И. Генералова защищены 2 кандидатские диссертации. Многие кандидаты и доктора наук по другим специальностям свою научную деятельность начинали в студенческом кружке кафедры микробиологии.

За руководство студенческими работами лауреатов Республиканских смотров-конкурсов он неоднократно награждался дипломами Министерства образования Республики Беларусь.

И.И. Генералов является членом экспертного Совета ВАК по иммунологии и алергологии.

Неоднократно награждался почетными грамотами Министерства здравоохранения, Министерства образования, облисполкома г. Витебска, профсоюзов медицинских работников. Награжден значком «Отличнику здравоохранения» Республики Беларусь и медалью «За заслуги в развитии ВГМУ».

Сотрудники кафедры клинической микробиологии ВГМУ сердечно поздравляют Игоря Ивановича с юбилеем, желают ему доброго здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в его многогранном труде.

Коллектив кафедры клинической микробиологии ВГМУ



СОЛОДКОВ АЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ

(05.10.1960 г.- 14.10.2013 г.)

14 октября 2013 года на 54-ом году трагически оборвалась жизнь члена Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь, доктора медицинских наук, ректора учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», профессора Александра Петровича Солодкова.

Александр Петрович Солодков родился в 1960 году в городе Витебске. По окончании средней школы №23 г. Витебска поступил в Витебский государственный медицинский институт, который с отличием окончил в 1984 году. Александр Петрович прошел путь от ассистента кафедры нормальной физиологии до заведующего кафедрой; возглавлял центральную научно-исследовательскую лабораторию, 8 лет работал в должности проректора по научно-исследовательской работе Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

В 1991 году им была подготовлена и защищена кандидатская диссертация, в 1998 – диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Им опубликовано более 260 научных работ. Он является автором монографии, ряда учебных пособий, которые рекомендованы Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебных пособий.

Плодотворно Александр Петрович работал по подготовке научных кадров. Под его руководством защищены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций.

21 апреля 2009 года Указом Президента Республики Беларусь Александр Петрович был назначен ректором Витебского государственного университета имени П.М. Машерова. Началась новая страница его биографии. 25-летний стаж научной, преподавательской, руководящей работы в вузе позволил Александру Петровичу легко общаться с молодежью, вникать в проблемы всех структурных подразделений, не упускать из виду перспективы развития университета, совершенствовать образовательный и научный потенциал вверенного ему вуза. С первых дней работы в качестве руководителя он четко определил направления работы вуза, основные приоритеты его развития, поставил конкретные задачи перед профессорско-преподавательским составом и студенческим коллективом.

Александр Петрович ежедневно подтверждал свои слова действиями, что способствовало укреплению его авторитета как грамотного, решительного, надежного руководителя и настраивало весь коллектив на конструктивную, результативную работу.

Наряду с успешной педагогической, научной и административной деятельностью Александр Петрович проводил большую общественную работу, которая отмечена наградами: Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь; знаками «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», «Отличник образования Республики Беларусь». В 2010 году Александр Петрович награжден Почетной грамотой Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь и Почетной грамотой фонда фундаментальных исследований.

За значительный вклад в развитие системы высшего образования в 2012 году Александр Петрович удостоен почетного звания «Человек года Витебщины».

В сентябре 2010 года Александру Петровичу за многолетнюю плодотворную научную и производственную деятельность объявлена Благодарность Президента Республики Беларусь.

25 апреля 2010 года Александр Петрович был избран депутатом Витебского городского Совета депутатов. Выдвигая его кандидатом в депутаты, многотысячный коллектив университета оказал ректору особое доверие, подтвердив тем самым, что принял его как нового руководителя и настроен на созидательную, плодотворную работу на благо университета и нашей страны.

В сентябре 2012 года Александр Петрович был избран членом Совета Республики национального собрания Республики Беларусь пятого созыва. Являлся членом Постоянной комиссии по образованию, науке, культуре и социальному развитию.

Светлая память об Александре Петровиче Солодкеве навсегда сохранится в сердцах и душах всех, кто его знал.

Сегодня мы скорбим в связи с гибелью Солодкова Александра Петровича, выражаем глубокие соболезнования родным и близким.

*Ректорат, профком сотрудников,
коллектив сотрудников и студентов*



МОРХАТ ВИКТОР ИОСИФОВИЧ

(02.02.1959 г.- 16.10.2013 г.)

16 октября 2013 года на 55 году жизни безвременно умер доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Морхат Виктор Иосифович.

В 1982 году с отличием окончил лечебный факультет ВГМИ. В 1983 г. окончил интернатуру по офтальмологии на базе Витебской областной клинической больницы. С августа 1983 года работал на кафедре офтальмологии, сначала в должности старшего лаборанта, с 1990 года – в качестве ассистента, в 1997 году решением ВАК Республики Беларусь ему присвоено звание доцента. В 1989 году он защитил кандидатскую диссертацию. В ноябре 1997 года Морхат В.И. был избран Ученым советом ВГМИ на должность заведующего кафедрой офтальмологии. В 1998 году защитил докторскую диссертацию.

За время работы проявил себя способным врачом-офтальмологом, активно и творчески проводил научные исследования и педагогическую работу, разрабатывал новые методы диагностики и лечения, которые широко использовал в клинической практике. Многие из проводимых В.И. Морхатом микрохирургических операций (факоэмульсификация, имплантация ИОЛ и др.) были внедрены в практику Витебской областной клиники впервые. В.И. Морхату присвоена высшая квалификационная категория врача-офтальмолога.

В.И. Морхат опубликовал более 200 научных и методических работ, в т.ч. получил 4 авторских свидетельства на изобретения, 8 патентов на изобретения, имел 35 рационализаторских предложений, награжден знаком «Изобретатель СССР», знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь». В 1988 году В.И. Морхату присуждена премия Ленинского комсомола Белоруссии в области науки и техники. Совокупность проведенных В.И. Морхатом научных исследований по различным современным методам микрохирургии глаза расценена как новое научное направление. Под его руководством защищены 8 кандидатских диссертаций.

В памяти коллег, сотрудников и студентов университета В.И. Морхат останется как трудолюбивый, принципиальный, добросовестный и высококвалифицированный педагог, ученый, а также добрый, отзывчивый, порядочный человек. Память о нем сохранится в наших сердцах.

Коллектив сотрудников и студентов Витебского государственного медицинского университета выражает искреннее соболезнование родным и близким по случаю невосполнимой утраты.

*Ректорат, профком сотрудников,
коллектив сотрудников и студентов*

ВЫЕЗДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ



21-22 ноября 2013 года в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» прошло выездное заседание Учебно-методического объединения по медицинскому образованию, на котором были рассмотрены вопросы:

- Об организации работы библиотеки учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и об обеспеченности учебной литературой студентов;
- Дистанционное обучение: опыт организации, проблемы и пути решения;
- Об организации образовательного процесса в заочной форме получения образования по специальности 1-79 01 08 «Фармация» для лиц, имеющих среднее специальное образование по специальности 2 - 79 01 08 «Фармация»;
- Об опыте внедрения рейтинговой оценки знаний студентов в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

ИТОГИ СТУДЕНЧЕСКОГО КОНКУРСА МУЛЬТИМЕДИЙНЫХ ПРЕЗЕНТАЦИЙ, ПОСВЯЩЕННОГО ГОДУ БЕРЕЖЛИВОСТИ

В течение ряда лет кафедрой информационных технологий с курсом электронной библиотеки ВГМУ проводятся конкурсы мультимедийных презентаций с тематикой, отражающей идеологические направления, в соответствии с которыми живет наше государство. Последний конкурс был объявлен кафедрой информационных технологий в мае 2012-2013 учебного года и посвящен году бережливости. Тема конкурса: «Здоровье нации – важнейший ресурс общества». К участию в конкурсе приглашались все студенты вуза, но откликнулись на приглашение только студенты первого курса всех факультетов ВГМУ. Ими на конкурс было подано 23 мультимедийных проекта.

25 сентября 2013 года жюри подвело итоги конкурса. В состав жюри вошли преподаватели кафедры информационных технологий, кафедры социально-гуманитарных наук, кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Жюри отметило, что студенты очень заинтересованно, творчески отразили связь состояния здоровья населения с вопросами экономии их личных и го-

сударственных ресурсов, в ряде случаев проявили большую фантазию и самостоятельность мышления.

При объявлении конкурса и в соответствии с тематикой поданных на конкурс проектов были выделены следующие номинации:

- Я забочусь о своем здоровье (6 презентаций);
- Здоровье, экономия и успех (2 презентации);
- Секреты здоровья и экономия (5 презентаций);
- Если бы я был Министром здравоохранения (2 презентации);
- Экономия без ущерба для здоровья (7 презентаций);
- Компьютер и здоровье (1 презентация).

Подводя итоги, жюри, прежде всего, учитывало, насколько полно автор раскрыл содержание работы, эстетику оформления презентаций, наличие и уместность мультимедийных эффектов, эмоциональное впечатление, которое производил представленный проект. Итоги подведены по отдельным номинациям и конкурсу в целом. По совместному решению жюри, учитывая уровень представленных работ, первое и второе место в отдельных номинациях не присуждалось.

XIII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА»

В Витебском государственном медицинском университете 14-15 ноября 2013 года состоялась XIII международная конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века». Были изданы материалы конференции, а авторы лучших работ отмечены дипломами и наградами Оргкомитета.

17 – 18 октября 2013 года в г. Санкт-Петербурге состоялась Всероссийская студенческая научная конференция «Студенческая наука – 2013». На данной конференции достойно представили ВГМУ студенты пятого курса фармацевтического факультета Зайцев Р.Ю. (доклад на тему: «Гепатопротекторные свойства ястребинки волосистой») и Фарино С.В. (доклад на тему: «Влияние «Иммунала» на синтез иммуноглобулинов и ИЛ-2 в условиях *in vitro*»). Студенты были удостоены дипломов первой и третьей степени по итогам работы секции «Медицинская биология и медицинская химия».

ВГМУ АКТИВНО РАЗВИВАЕТ МЕЖДУНАРОДНЫЕ НАУЧНЫЕ И АКАДЕМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ

В 2013 году 34 сотрудника университета из числа профессорско-преподавательского состава прошли стажировку в ведущих учреждениях здравоохранения и образования России, Польши, Дании, Украины, Казахстана, Литвы, Германии.

По приглашению вуза 17 зарубежных специалистов читали лекции и проводили мастер-классы для студентов, клинических ординаторов, преподавателей ВГМУ. Университет принимал профессоров и доцентов из Литовского университета наук здоровья (Литва, Каунас), Национального медицинского университета им.А.А.Богомольца (Украина, Киев), Кировской государственной медицинской академии, Самарского государственного медицинского университета, Рязанского государственного медицинского университета, Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, Смоленской государственной медицинской академии. Го-

сти высоко оценили материально-техническое оснащение ВГМУ, организацию учебного процесса, а также студенческую активность.

В этом году в рамках реализации Договоров о сотрудничестве осуществлены академические обмены студентами с Познаньским медицинским университетом им. К Марцинковского (Польша), Самарским государственным медицинским университетом и Кировской государственной медицинской академией (Россия).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

- аннотацию;
- фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;
- введение;
- основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

- заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
- список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы всех авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны всех авторов; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования и заключение, а также ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи. В аннотации на английском языке обязательно указываются название статьи, фамилия и инициалы авторов на английском языке.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тек-

сте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 05.09.2013 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 20,2

Тираж 150 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.