



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2015
Том 14
№3



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 14

№3

2015

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., доцент.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., доцент,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор,
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Львов А.Н. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

Секретариат:

Бабешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филос.н., доцент; Лапусева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, e-mail: admin@vsmu.by, vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор**

Волкова М.В., Кундер Е.В., Генералов И.И., Роггенбук Д.

Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике

Гистология, цитология, эмбриология

Басалай О.Н., Кравчук Р.И., Бушма К.М., Михальчук Е.Ч., Зиматкин С.М., Шейбак В.М.

Цитопротекторное действие тауцина у крыс с поражением клубочков нефронов сулемой

Лебедева Е.И.

Динамика структурно-функциональных нарушений в печени крыс при экспериментальном циррозе

Патологическая физиология

Сатурская А.С.

Изменение концентрации фактора некроза опухолей-альфа при моделировании диффузного кардиосклероза у крыс с разной устойчивостью к гипоксии

Внутренние болезни

Делевская В.Ю.

Влияние спиронолактона на метаболизм экстрацеллюлярного матрикса у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

Акушерство и гинекология

Луценко Н.С., Олейник Н.С., Евтерева И.А., Шаповал О.С., Потебня В.Ю.

Особенности маточной ангиоархитектоники при лейомиоме матки

Сюсюка В.Г.

Оценка роли дегидроэпандростерона сульфата в механизмах адаптации беременных с нарушениями психоэмоционального состояния

CONTENTS**Review**

6 Volkova M.V., Kunder E.V., Generalov I.I., Roggenbuck D.

Antiphospholipid antibodies: modern concepts of the pathogenetic action and laboratory determination

Histology, cytology, embryology

16 Basalay O.N., Kravchuk R.I., Bushma K.M., Mikhalechuk E.Ch., Zimatkin S.M., Sheybak V.M.

Cytoprotective effect of taucine in rats with the damage of nephron glomeruli with corrosive sublimate

21 Lebedeva E.I.

The dynamics of structural and functional disorders in rats' liver in experimental cirrhosis

Pathologic physiology

32 Saturskaya A.S.

Change of tumor necrosis factor-alpha concentration on modelling diffuse cardiosclerosis in rats with different resistance to hypoxia

Internal medicine

38 Delevskaya V.Y.

The influence of spironolactone on extracellular matrix metabolism in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease

Obstetrics and gynecology

44 Lutsenko N.S., Oleynik N.S., Yevtereva I.A., Shapoval O.S., Potebnya V.Y.

The peculiarities of uterine angioarchitecture in uterine leiomyoma

50 Syusyuka V.G.

The estimation of dehydroepiandrosterol sulfate role in adaptation mechanisms of the pregnant women with psychoemotional state disorders

Анестезиология и реаниматология

Осмоловский А.Н., Шевцова В.В., Антоненко Р.В.

Особенности постнаркозного периода у пациентов с обширными операциями на органах брюшной полости

58

Нервные болезни

Котова О.А., Теслова О.А., Кубраков К.М.

Особенности восприятия боли у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы

65

Онкология

Крылов Ю.В., Лесничая О.В., Крылов А.Ю., Крылов Е.Ю.

Иммуногистохимическая диагностика гормоно-рецепторного статуса рака молочной железы с прогнозом основных направлений противоопухолевой лекарственной терапии

72

Глазные болезни

Васюта В.А.

Управление факторами риска развития атрофии зрительных нервов на основе системного подхода и комплексных оценок

78

Гигиена

Власенко Е.К., Сычик С.И., Стельмах В.А., Илюкова И.И., Грынчак В.А.

Особенности влияния гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты на репродуктивные функции белых крыс

83

Стоматология

Курицын А.В., Куцевляк В.И.

Стоматологическая реабилитация пациентов с применением дентальных имплантатов в сложных анатомических условиях. Хирургические аспекты

90

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

Веремчук О.А., Моисеев Д.В.

Изучение профиля безопасности настойки вереска обыкновенного

98

Anesthesiology and resuscitation

Osmolovsky A.N., Shevtsova V.V., Antonenko R.V.

The peculiarities of the postanesthetic period in patients with extensive abdominal operations

Neurology

Kotova O.A., Teslova O.A., Kubrakov K.M.

The peculiarities of pain sensation in patients with vertebrospinal injury sequelae

Oncology

Krylov Y.V., Lesnichaya O.V., Krylov A.Y., Krylov E.Y.

Immunohistochemical diagnosing of the hormone-receptor status of breast carcinoma with a prognosis of the main trends in antitumoral drug therapy

Ophthalmology

Vasyuta V.A.

Management of risk factors for optic nerve atrophy development on the basis of a system approach and integrated assessments

Hygiene

Vlasenko E.K., Sychik S.I., Stelmakh V.A., Ilyukova I.I., Grynchak V.A.

The peculiarities of hexyl ester of 5-aminolevulinic acid influence on the reproductive functions of white rats

Dentistry

Kuritsyn A.V., Kutsevlyak V.I.

Stomatological rehabilitation of patients with the use of dental implants under complicated anatomical conditions. Surgical aspects

Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy

Veremchuk O.A., Moiseyev D.V.

The investigation of heather shoots tincture safety profile

Педагогика и психология высшей школы

**Щастный А.Т., Редненко В.В., Коневалова Н.Ю.,
Фомин А.В., Поплавец Е.В.**

Состояние и направление развития
симуляционного обучения в Витебском
государственном медицинском университете

107

Pedagogics and psychology of higher school

**Shchastny A.T., Rednenko V.V., Konevalova N.Y.,
Fomin A.V., Poplavets E.V.**

State and trend of development of simulation
teaching in Vitebsk state medical university

Юбилей

Уверенно по жизни: к юбилею
М.А. Никольского. 80 лет со дня рождения

118

Jubilee

Following the life road with confidence:
to the 80-th anniversary of M.A. Nikolsky

Новости

122

News

Правила для авторов

127

Instructions for authors

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

ВОЛКОВА М.В.*, КУНДЕР Е.В.** , ГЕНЕРАЛОВ И.И.* , РОГГЕНБУК Д.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

***Бранденбургский технологический университет, Германия

Резюме.

Изучение антифосфолипидного синдрома является приоритетным направлением современного здравоохранения. Это связано с высокой демографической значимостью данной патологии. Антифосфолипидные антитела вносят весомый вклад в развитие акушерской патологии, таких состояний, как невынашивание беременности, преждевременные роды и др. Также антифосфолипидные антитела значительно влияют на развитие фатальных тромботических событий (инфаркта миокарда, инфаркта мозга) во всех возрастных группах. Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома имеет объективные трудности, так чувствительность тестов на основе иммуноферментного анализа остается низкой. В настоящее время разработаны новые диагностические тесты на основе линейного энзимоиммунного анализа, которые позволяют повысить чувствительность определения антифосфолипидных антител. В данном обзоре обсуждаются современные данные о патогенезе, клинических проявлениях антифосфолипидного синдрома и новых диагностических подходах в определении антифосфолипидных антител.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, иммуноферментный анализ, линейный энзимоиммунный анализ.

Abstract.

The study of antiphospholipid syndrome is a priority for modern health care. This is due to the high demographic significance of this pathology. Antiphospholipid antibodies greatly contribute to the development of obstetric pathology, such conditions as miscarriage, premature birth, and others. Also antiphospholipid antibodies significantly affect the development of fatal thrombotic events (myocardial infarction, cerebral infarction) in all age groups. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome has objective difficulties because of low sensitivity of enzyme immunoassay. Nowadays new antiphospholipid antibodies tests based on linear immunoassay method are developed. They have higher sensitivity in comparison with enzyme immunoassay. This review discusses recent data on the pathogenesis, clinical manifestations of antiphospholipid syndrome and new diagnostic approaches in the antiphospholipid antibodies determination.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, enzyme immunoassay, linear immunoassay.

Антифосфолипидный синдром (АФС), также известный как Hughes синдром, является аутоиммунно - обусловленным состоянием гиперкоагуляции, связанным с наличием антифосфолипидных антител. АФС характеризуется артериальными и венозными тромбозами, а также акушерской патологией - невынашиванием беременности, преждевременными ро-

дами, преэклампсией, мертворождением [1].

Изучение АФС находится в центре внимания исследователей во всем мире. И всего за 30-летнюю историю заболевания в настоящее время накоплено много фундаментальных и клинических данных. Недавно опубликованы данные первого крупного многоцентрового проспективного исследования, в котором

в течение 10 лет оценивали заболеваемость и смертность при АФС. Согласно результатам этого исследования наличие АФС значительно влияет на продолжительность жизни пациентов. Несмотря на проводимую терапию 10-летняя выживаемость пациентов с АФС составляет 90%. Наиболее частыми причинами смерти являются тяжелые тромбозы (36,5% пациентов) и инфекции (26,9%) [2].

В связи с улучшением диагностических возможностей обозначилась новая проблема – выявление носительства антифосфолипидных антител (АФЛА) до развития клинических проявлений. Необходимо ли стратифицировать риск развития тромботических осложнений у носителей АФЛА, какие популяции АФЛА наиболее часто связаны с тромбозами или акушерской патологией, требуется ли носителям АФЛА профилактическое лечение – эти и другие вопросы сейчас стоят перед исследователями и клиницистами.

Целью данного обзора является анализ современных данных о АФС и носительстве антифосфолипидных антител, а также о подходах к лабораторной диагностике данного заболевания.

Антифосфолипидные антитела и их участие в патогенезе АФС

Для диагностики АФС используются Международные критерии, пересмотренные в 2006 году. Для постановки диагноза необходимо наличие у пациента тромбоза или акушерской патологии в анамнезе и двукратное обнаружение антител к фосфолипидам в течение 12 недель [3].

Антифосфолипидные антитела (АФЛА) – это гетерогенная группа антител, направленных против фосфолипидов клеточных мембран, определенных белков крови, связывающих фосфолипиды, а также комплексов белок-липид.

Согласно критериям 2006 года для диагностики АФС используется определение антител к кардиолипину, бета2-гликопротеину 1 и волчаночного антикоагулянта.

Кардиолипин является важнейшим компонентом внутренней митохондриальной мембраны и составляет около 20% от всех липидов, где он участвует в работе множества ферментов, вовлеченных в митохондриальный

энергетический метаболизм. Также кардиолипин является составляющим компонентом мембран большинства бактерий. Кроме этого, кардиолипин вовлечен в регуляцию процессов апоптоза и коагуляции [4-6].

Бета2-гликопротеин 1 (β 2GPI), также называемый аполипопротеин Н, представляет собой полипептид, состоящий из 326 аминокислотных остатков, в четырех доменах (I-IV) размером приблизительно 60 аминокислотных остатков каждый, и одного домена (домен V) из 84 аминокислотных остатка, через которые и происходит связывание анионных фосфолипидов. β 2GPI продуцируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками и клетками трофобласта [7-8]. β 2GPI имеет ряд функций, направленных на поддержание антикоагуляции.

Образующиеся при АФС антитела имеют непосредственное патогенетическое действие. В качестве примера следует рассматривать иммуннопатогенетическое действие антител к β 2GPI. Антитела к β 2GPI демонстрируют различную доменную специфичность. Так, антитела, распознающие домен I, составляют большинство антител к β 2GPI. Они были обнаружены у многих пациентов с анамнезом тромбоза, в то время как антитела к домену V не связаны с развитием тромбоза [9]. Обычно связывание АФЛА с эпитопом в домене I невозможно из-за физиологической конформации циркулирующего β 2GPI. При определенных условиях, таких как инфекция, происходит изменение конформации белка, что приводит к экспозиции иммуногенного эпитопа домена I, с которым и связываются антитела [10].

Основная роль АФЛА заключается в активации тромбоцитов. Анти- β 2GPI антитела распознают димеризированный β 2GPI, связанный с тромбоцитарным фактором 4 (ТФ4). Комплекс ТФ4- β 2GPI активирует тромбоциты путем фосфорилирования р38 MAP-киназы, экспрессии GPIIb/3a рецептора, синтеза и высвобождения тромбоксана В2, что впоследствии приводит к развитию тромбоза [11]. Также были описаны и другие механизмы активации тромбоцитов, такие как взаимодействие β 2GPI -распознающих антител и комплекса гликопротеин 1b-(GPIb-) аполипопротеиновый рецептор Е2 (APOER2), а также связывание β 2GPI /анти- β 2GPI комплекса через белки, ассоциированные с LDL-рецепторами [12].

Также АФЛА способны инактивировать антикоагулянтные факторы. Анти-бета2-гликопротеин1 антитела при связывании со своей мишенью блокируют протеин С (гликопротеин, участвующий в разрушении V фактора). Антитела, относящиеся к группе волчаночного антикоагулянта, связывают протромбин, что ведет к повышению концентрации его активной формы - тромбина. Антитела к протеину - кофактору протеина С, также встречающиеся при АФС, снижают его активность [13]. Участие АФЛА в гиперкоагуляционной стадии основывается на несколько иных механизмах. Под действием АФЛА происходит индукция повышенной продукции тканевых факторов свертывания, что активирует внешний путь коагуляции, повышается резистентность к активации протеина С, и связывается аннексин 5. Функция аннексина 5 заключается в формировании барьера вокруг отрицательно заряженных фосфолипидов, что снижает их доступность для коагуляции. Следовательно, антитела к аннексину 5 усиливают этапы коагуляции, связанные с фосфолипидами [14].

Эндотелиальная дисфункция является дополнительным важным механизмом, приводящим к тромбозу при АФС. Фактически АФЛА могут индуцировать прокоагулянтную активность в эндотелиальных клетках посредством индукции экспрессии прокоагулянтных, провоспалительных и проадгезивных молекул, что приводит к связыванию циркулирующих лейкоцитов. Также в эндотелиальных клетках повышается экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin) [15], усиливается транскрипция тканевых факторов через фосфорилирование p38 MAP киназы (NF-κB путь) [16], увеличивается продукция цитокинов/хемокинов IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1 и TNF-α [17-18].

Возможная патогенетическая роль системы комплемента при АФС-ассоциированных тромбозах рассматривалась при исследовании на животных моделях. У мышей с дефицитом C3 и C5 компонентов комплемента не развивались тромбозы и выкидыши, индуцируемые АФЛА [19-20]. Более того, повышенные уровни активированных компонентов комплемента обнаружены в плазме пациентов с АФС, которые имели в анамнезе церебральное ишемическое событие, по сравнению с пациентами без церебральной ишемии [21].

Таким образом, АФЛА участвуют в различных патогенетических взаимодействиях, ведущих к развитию нарушения свертывания крови, которые являются причиной развития проявлений АФС.

Клиническое значение АФЛА

Клинические проявления АФС чрезвычайно разнообразны. Наибольшую значимость имеет патология беременности и тромботические события любой локализации.

В связи с широкой распространенностью акушерской патологии при АФС акушерский антифосфолипидный синдром в настоящее время выделен в отдельную группу от васкулярного АФС. Патология беременности при АФС определяется рядом клинических проявлений: 3 и более выкидыша до 10 недель гестации, как минимум один эпизод необъясненной гибели плода после 10 недель гестации, преждевременные роды нормального новорожденного до 34 недель гестации вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности [22]. Известно, что АФС повышает риск развития преэклампсии в 9 раз [23]. Согласно проспективному многоцентровому исследованию 1000 пациенток с АФС самой частой акушерской патологией при АФС является раннее прерывание беременности (16,5% беременностей). Следует обратить внимание, что пациенты в данном исследовании наблюдались в профильных центрах и получали оптимальную терапию.

Наличие АФС у матери оказывает значительное влияние на состояние плода. Наиболее часто наблюдается задержка внутриутробного развития (26,5%), недоношенность (48,2%), низкая и очень низкая масса тела новорожденного [2].

Также известно, что экспозиция АФЛА во время беременности оказывает влияние на формирование ЦНС и дальнейшее нейро-психическое развитие ребенка. Однако в настоящее время практически отсутствуют данные об отдаленных исходах у детей, рожденных от матерей с АФС [24]. Данные о влиянии АФЛА на фертильность остаются противоречивыми [25-26].

В настоящее время считается, что аутоиммунность, в том числе и АФС, может быть причиной необъяснимого бесплодия. Поэтому

при бесплодном браке рекомендована ранняя диагностика и лечение иммунных нарушений [27]. 6,25% женщин, которые подвергались *in vitro* оплодотворению, являлись носителями АФЛА по сравнению с 2% в общей популяции [28]. 69 % женщин с рецидивирующими выкидышами неизвестной этиологии имели иммунные нарушения [29].

Таким образом, АФЛА оказывают колоссальное влияние на течение беременности. Созрела необходимость целенаправленного скрининга носительства АФЛА у женщин фертильного возраста, с последующим более пристальным наблюдением за АФЛА-позитивными женщинами еще на этапе планирования беременности. Это позволит вовремя предпринимать профилактические и терапевтические меры и избегать нежелательных последствий. Поэтому в настоящее время требуется проведение специальных проспективных исследований с последующей разработкой рекомендаций по диагностике носительства АФЛА и терапевтической стратегии при этом состоянии.

Тромбозы также являются демографически значимым проявлением АФС. В проспективном многоцентровом исследовании установлено, что в течение 5 лет тромботические события развиваются приблизительно у 15% пациентов с АФС. Наиболее распространенными являются ишемические инсульты, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии [2].

Повреждение клапанного аппарата сердца, развитие псевдоинфекционного тромбэндокардита являются одними из частых проявлений АФС и встречается у 30% пациентов [30].

Установлена положительная взаимосвязь между курением, наличием АФЛА и развитием сосудистых событий у пациентов с СКВ [31], АФЛА также связаны с тяжелым течением и развитием легочной гипертензии при системном склерозе [32].

Необходимо отметить, что данные о клиническом значении АФЛА в настоящее время не систематизированы. Учитывая разнообразие клинических проявлений АФС, требуется проведение дальнейших исследований для уточнения и обобщения роли АФЛА как в клинике внутренних болезней, так и в других областях медицины.

Носительство АФЛА

Носительство АФЛА – это состояние, предшествующее каким-либо клиническим признакам АФС, когда в крови уже выявляются АФЛА. Это период, когда можно предупредить развитие неблагоприятных проявлений АФС. В настоящее время не разработано четких рекомендаций по диагностике носительства АФЛА и соответственно направленных на него терапевтических воздействий.

Известно, что наличие циркулирующих АФЛА, наряду с семейным анамнезом, мигренью с аурой, а также прекращением приема антиагрегантных или гипотензивных препаратов является независимым фактором риска развития повторных тромботических событий у людей 18-45-летнего возраста [33].

В другом исследовании также показано, что гипертензия и наличие АФЛА являются независимыми факторами риска тромбоза у носителей АФЛА. При наблюдении за носителями АФЛА у 5,4% из них развилось первое тромботическое событие в течение 1 года [34]. Характерным является увеличение риска развития тромбоза при высоких показателях сразу нескольких типов АФЛА. Тройная позитивность по волчаночному антикоагулянту, антителам к кардиолипину и B2GPI приводит к развитию первого тромботического события у 5,3% носителей АФЛА в год, а в течение 10 лет достигает 37% [35].

Патогенетическое действие АФЛА проявляется также при развитии ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Установлена более высокая встречаемость волчаночного антикоагулянта и антител к B2GPI у этих пациентов [36].

Несмотря на то, что роль АФЛА в развитии атеросклероза остается недостаточно изученной, не вызывает сомнения значимая роль АФЛА при ишемической болезни сердца. Согласно исследованию 334 случаев острого коронарного синдрома, 40% пациентов были АФЛА положительными. Позитивность по АФЛА коррелировала с тяжестью повреждения коронарных сосудов и развитием неблагоприятных исходов [37].

Проблема носительства АФЛА является чрезвычайно актуальной в контексте развития тромботических повреждений протезированных клапанов. В недавно опубликованном

исследовании показано, что наличие IgM или IgG антикардиолипидных антител является независимым фактором в развитии тромбоза протезированного клапана [38].

Таким образом, выявление когорты пациентов, которые являются носителями АФЛА, определение взаимосвязей между специфичностью антител и исходами заболевания позволят оптимизировать оказание медицинской помощи и предотвратить развитие осложнений данного заболевания.

Определение антифосфолипидных антител. Диагностические подходы

Со времен начала исследования АФС под существенным влиянием группы Graham Hughes для определения АФЛА используется иммуноферментный анализ (ИФА) в пластиковом планшете, то есть с использованием твердой фазы для иммобилизации антигенов.

При диагностике сифилиса ложноположительные результаты определения антител к кардиолипину привели к выявлению группы пациентов с клиническими проявлениями АФС, в результате чего был выделен антикардиолипид-антительный синдром [1]. Позднее, после открытия дополнительной антигенной реактивности АФЛА, особенно к фосфолипид-связывающим кофакторам, таким как $\beta 2\text{GPI}$, аннексин V или протромбин, это клиническое состояние было переименовано в антифосфолипидный синдром.

Исторически ИФА был ведущим методом для определения АФЛА к $\beta 2\text{GPI}$ и его комплексу с кардиолипином вследствие специфических иммунохимических свойств полистироловой поверхности в качестве твердой фазы для адсорбции основных аутоантигенов. Оказалось, что путем активации твердой фазы ИФА радиоактивным облучением возможно определение специфичных для заболевания анти- $\beta 2\text{GPI}$ АФЛА без использования фосфолипидов в качестве дополнительного источника антигена [39]. Насыщенная кислородом поверхность вызывает конформационные изменения в молекуле $\beta 2\text{GPI}$, аналогично действию отрицательно заряженных фосфолипидов и, таким образом, способствует связыванию аутоантител с основной антигенной мишенью [40]. Но это, очевидно, относится не к отдельным доменам $\beta 2\text{GPI}$, как было показа-

но в последнее время при поиске болезнь-специфичных эпитопов $\beta 2\text{GPI}$ методом ИФА [41]. При проведении ИФА для правильной презентации АФС-специфичного эпитопа домена 1 $\beta 2\text{GPI}$ поверхность планшета должна быть гидрофобной. Поэтому при разработке АФЛА тестов оказалось гораздо труднее учесть все различия в твердой фазе, источниках антигенов, обработке фосфолипидов, составе блокирующего, промывочного и солюционного буфера, а также температуре инкубации.

В течение более чем 30 лет интенсивной работы по стандартизации ИФА для определения АФЛА и, в частности, рекомендуемых анти- $\beta 2\text{GPI}$ и анти- $\beta 2\text{GPI}$ /кардиолипид тестов, не было предпринято никаких существенных шагов по изучению сопоставимости результатов определения АФЛА [42]. Только недавно, ввиду отсутствия стандартизации тестирования АФЛА, вновь был поднят вопрос о поиске альтернативы для решения этой проблемы. Представляют интерес новые подходы к выбору различных сред для реагирования АФЛА, а также использование новых твердых фаз для определения профиля АФЛА. Новые способы мультиплексного определения АФЛА с использованием микрочастиц и мультиплексных тестов, основанных на биосенсорах, а также линейный иммуноанализ (ЛИА) с новой мембраной в качестве твердой фазы могут быть интересной альтернативой ИФА для определения АФЛА [43].

Использование высокосвязывающих гидрофобных мембран в ЛИА позволяет применить новые подходы для определения профиля АФЛА с необходимой воспроизводимостью, что делает возможным всеобъемлющее и эффективное определение специфичности отдельных АФЛА и дальнейшие исследования их специфичности [43]. В дополнение к своим уникальным связывающим свойствам данные мембраны также предполагают возможность отдельной иммобилизации нескольких фосфолипидов или кофакторов. Таким образом, одновременное определение отдельных АФЛА в одном образце может быть относительно простым и недорогим (рис. 1). Такие мембраны были успешно использованы для определения аутоантител к гликолипидам и липополисахаридам в серологической диагностике аутоиммунных периферических нейропатий [44]. Так, в 1993 мембрану из поливинилидендифторида (PVDF) успешно



Рисунок 1 – Макет полоски для линейного иммуноанализа.

А: антигены наносятся для одновременного определения нескольких АФЛА в одном образце сыворотки.

В: Положительные и отрицательные результаты определения IgG АФЛА к β 2GPI, фосфатидной кислоте (PA), фосфатидилхолину (PC), фосфатидилэтаноламину (PE), фосфатидилглицерину (PG), фосфатидилинозитолу (PI), фосфатидилсерину (PS).

использовали в качестве твердой фазы в точечном иммуноанализе для определения антител к ганглиозидам в сыворотках пациентов с неврологическими заболеваниями [45].

Таким образом, новые твердые фазы должны обеспечить необходимые для надежного определения антител конформационные изменения фосфолипидсвязывающих кофакторов. Метод ЛИА был успешно использован и его результаты существенно не отличались от результатов, полученных методом ИФА для выявления специфичных для АФС анти- β 2GPI АФЛА [43]. Можно предположить, что на мембранах происходят необходимые конформационные изменения кофакторов [43].

Особенностью гидрофобных мембран в ЛИА в отличие от твердой фазы ИФА является уникальная возможность иммобилизации фосфолипидов. Пористая структура гидрофобной мембраны взаимодействует с гидрофобной частью фосфолипидов, кото-

рая составляет большую часть соответствующей молекулы. Таким образом, на поверхности мембраны достигается более высокая в отличие от ИФА поверхностная плотность гидрофильных групп (фактически аутоантитенных эпитопов или сайтов связывания кофакторов). Таким образом, считается, что именно на мембране, а не на полистироловом планшете для ИФА фосфолипиды адсорбируются в исходной естественной конформации. Поскольку чаще всего АФЛА встречаются в средних концентрациях и обладают низкой авидностью, для стабильного взаимодействия необходимо образование двухцентровых связей. Поэтому высокая плотность эпитопов на гидрофильной части мембраны является преимуществом. Таким образом, при ЛИА в отличие от ИФА формируется совершенно новая реакционная среда, которая позволяет проводить одновременное определение трех типов АФЛА (табл. 1).

Таблица 1 – Типы антител против фосфолипидов и их кофакторов (АФЛА), которые могут быть обнаружены с помощью линейного иммуноанализа

Тип АФЛА	Целевая структура
1	Чистые фосфолипиды, например: кардиолипин, фосфотидилглицерол, фосфотидилсерин
2	Комплексы, состоящие из кофактора и соответствующего фосфолипида, например: β 2GPI-кардиолипин, протромбин-фосфотидилсерин
3	Чистые кофакторы, например: β 2GPI, аннексин V, протромбин

В частности, второй тип определяемых в ЛИА АФЛА – это новый дополнительный вариант обнаруживаемых АФЛА, который не учтен в рекомендуемом классификационными критериями ИФА. В тестируемой сыворотке от пациента присутствуют также и кофакторы, которые, следовательно, могут взаимодействовать с иммобилизованными фосфолипидами и, таким образом, становятся доступными в качестве антигенной мишени для АФЛА из этого же образца сыворотки.

Образование иммунных комплексов, состоящих из фосфолипидов и соответствующих им кофакторов, может происходить двумя способами (рис. 2). С одной стороны, предварительно образовавшиеся в сыворотке иммунные комплексы АФЛА и кофактора могут взаимодействовать с иммобилизованными на мембране фосфолипидами, и, с другой стороны, кофактор может сначала реагировать с иммобилизованным фосфолипидом и впоследствии данный комплекс обнаруживается АФЛА. В первом варианте АФЛА могут стабилизировать определенную конформацию кофактора, что способствует преимущественному взаимодействию с мембранными фосфолипидами, в то время как во втором варианте связывание кофакторов может приводить к их конформационным изменениям. Это в конечном итоге может приводить к образованию неоэпитопов и вызывать увеличение реакционной способности этих комплексов по отношению к АФЛА.

Однако определение АФЛА против чистых фосфолипидов (тип 1 АФЛА, табл. 1) является спорным вопросом [46]. Существует мнение, что специфичными для заболевания являются только АФЛА, изолированные на кофакторах [46]. С другой стороны, применение классического ИФА для определения АФЛА против чистого кардиолипина привело к обнаружению дополнительных АФЛА у 25% пациентов с АФС.

Примечательно, что такие АФЛА против чистых фосфолипидов обнаружены при рассеянном склерозе. Таким образом, можно заключить, что технология ЛИА позволяет определить более широкий спектр АФЛА по сравнению с ИФА и, следовательно, представляет собой улучшенную основу для мультиплексного обнаружения АФЛА.

Требуется дальнейшая проверка возможности использования ЛИА в диагностике АФС в клинической практике. Учитывая большое разнообразие клинических симптомов АФС можно предположить, что определение только АФЛА к $\beta 2GPI$ и его комплексу с кардиолипином методом ИФА не позволяет исследовать весь диапазон АФЛА, необходимый для диагностики АФС.

Количество и реактивность АФЛА, которые необходимо определять в рамках серологической диагностики АФС, все еще обсуждаются. Применение ЛИА для определения различных типов АФЛА может внести

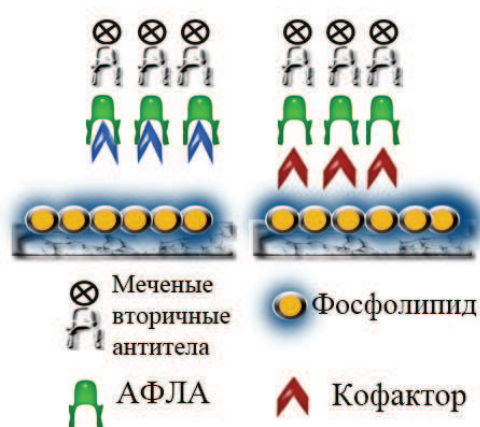


Рисунок 2 – Обнаружение антифосфолипидных антител против эндогенных кофакторов в сыворотке крови пациента.

А: Готовые иммунные комплексы, состоящие из антифосфолипидных антител и кофакторов, связываются с фосфолипидами. В: Вначале кофакторы связываются с фосфолипидами, что может привести к конформационным изменениям и формированию неоэпитопов. Впоследствии антифосфолипидные антитела из сыворотки реагируют со связанными кофакторами.

значительный вклад в данную научную дискуссию.

Количественная оценка данных АФЛА в связи с нерешенными вопросами стандартизации и отсутствием международных референс-стандартов имеет объективные трудности. Кроме того, нет достаточных доказательств того, что титр антител взаимосвязан с клиническими последствиями АФС. В настоящее время в клинической практике чаще используется полуколичественное определение [47]. С помощью денситометрических измерений при ЛИА можно получить полуколичественные данные с удовлетворительным коэффициентом вариации.

Таким образом, для лабораторного определения используется ряд методов, среди которых наиболее широко используемым является ИФА. Однако существует ряд объективных трудностей в использовании этого метода, которые создают предпосылки для разработки новых подходов для диагностики АФЛА. ЛИА можно рассматривать как достойную альтернативу для мультиплексного определения АФЛА. Для этого требуется проведения научных исследований для стандартизации определения антител и выявлению их взаимосвязи с клиническими проявлениями АФС.

Заключение

Определение антифосфолипидных антител играет существенную роль в диагностике АФС при клиническом подозрении на данное заболевание и, следовательно, приводит к соответствующим терапевтическим последствиям. Носительство антифосфолипидных антител в настоящее время может рассматриваться как предиктор развития клинических проявлений АФС.

Достоверное определение специфичных антифосфолипидных антител с помощью иммунологических методов наряду с обнаружением волчаночного антикоагулянта является обязательным для постановки диагноза в соответствии с международными стандартами. Новые подходы, которые включают определение профиля отдельных антифосфолипидных антител в сыворотке пациента, делает возможным более детальную диагностику АФС.

Важно, что накопление данных о патогне-

незе и клинических особенностях АФС, наряду с совершенствованием диагностики АФЛА и определением индивидуального профиля антител для конкретного пациента позволит в будущем улучшить оказание помощи пациентам с данной патологией, прогнозировать и предотвращать осложнения данного заболевания.

Литература

1. Hughes, G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant / G. R. Hughes // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1983 Oct. – Vol. 287, N 6399. – P. 1088–1089.
2. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients / R. Cervera [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Jun. – Vol. 74, N 6. – P. 1011–1018.
3. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 295–306.
4. Pangborn, M. Isolation and purification of a serologically active phospholipid from beef heart / M. Pangborn // *J. Biol. Chem.* – 1942. – Vol. 143 – P. 247–256.
5. Nowicki, M. Characterization of the Cardiolipin Synthase from *Arabidopsis thaliana* / M. Nowicki. – Skierniewice, Polen : RWTH-Aachen University, 2006.
6. Schlame, M. Mitochondrial cardiolipin in diverse eukaryotes / M. Schlame, S. Brody, K. Hostetler // *European Journal of Biochemistry*. – 1993 Mar. – Vol. 212, N 3. – P. 727–735.
7. de Laat, B. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies – from clinical association to pathologic mechanism / B. de Laat, K. Mertens, P. G. de Groot // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. – 2008 Apr. – Vol. 4, N 4. – P. 192–199.
8. Beta2-glycoprotein 1 (beta2-GP1) mRNA is expressed by several cell types involved in antiphospholipid syndrome-related tissue damage / B. Caronti [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999 Jan. – Vol. 115, N 1. – P. 214–219.
9. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of β 2-glycoprotein I cause AC, and their presence correlates strongly with thrombosis / B. de Laat [et al.] // *Blood*. – 2005 Feb. – Vol. 105, N 4. – P. 1540–1545.
10. de Groot, P. G. The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I / P. G. de Groot, R. T.

- Urbanus // *Blood*. – 2012 Jul. – Vol. 120, N 2. – P. 266–274.
11. Comarmond, C. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies / C. Comarmond, P. Cacoub // *Autoimmunity Reviews*. – 2013 May. – Vol. 12, N 7. – P. 752–757.
 12. The binding site in β_2 -glycoprotein I for ApoER2 on platelets is located in domain V / M. van Lummel [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2005 Nov. – Vol. 280, N 44. – P. 36729–36736.
 13. Triplett, D. A. Antiphospholipid antibodies / D. A. Triplett // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2002 Nov. – Vol. 126, N 11. – P. 1424–1429.
 14. Rand, J. H. Antiphospholipid antibody syndrome: new insights on thrombogenic mechanisms / J. H. Rand // *The American journal of the medical sciences*. – 1998 Aug. – Vol. 316, N 2. – P. 142–151.
 15. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- β_2 -glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers / J. H. Rand [et al.] // *Blood*. – 2008 Sep. – Vol. 112, N 5. – P. 1687–1695.
 16. Yoon, K. H. Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in antiphospholipid antibody (Hughes') syndrome / K. H. Yoon // *Journal of Rheumatology*. – 2002 Jul. – Vol. 29, N 7. – P. 1574–1575.
 17. The putative role of cytokines in the induction of primary anti-phospholipid syndrome in mice / P. Fishman [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1992 Nov. – Vol. 90, N 2. – P. 266–270.
 18. Type 1 and type 2 cytokine-producing CD4⁺ and CD8⁺ T cells in primary antiphospholipid syndrome / M. Karakantza [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2004 Nov. – Vol. 83, N 11. – P. 704–711.
 19. Salmon, J. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis / J. Salmon, G. Girardi, V. Holers // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2002 Nov. – Vol. 61, Suppl. 2. – P. ii46–ii50.
 20. C6 knock-out mice are protected from thrombophilia mediated by antiphospholipid antibodies / A. Carrera-Marín [et al.] // *Lupus*. – 2012 Dec. – Vol. 21, N 14. – P. 1497–1505.
 21. Davis, W. D. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia / W. D. Davis, R. L. Brey // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1992 Sep-Oct. – Vol. 10, N 5. – P. 455–460.
 22. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder / S. D'Ippolito [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2014 Sep. – Vol. 13, N 9. – P. 901–908.
 23. Quantification of circulating fetal DNA as a tool for potential monitoring of pregnant patients with antiphospholipid antibodies / M. Korabecna [et al.] // *Autoimmunity*. – 2014 Nov. – Vol. 47, N 7. – P. 473–477.
 24. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes / C. Nalli [et al.] // *Lupus*. – 2014 May. – Vol. 23, N 6. – P. 507–517.
 25. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility / M. Kovac [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2012 Jul. – Vol. 73, N 7. – P. 726–731.
 26. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilization / A. Steinvil [et al.] // *Throm. Haemost.* – 2012 Dec. – Vol. 108, N 6. – P. 1192–1197.
 27. A panoramic view to relationship between reproductive failure and immunological factors / A. Kokcu [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012 Nov. – Vol. 286, N 5. – P. 1283–1289.
 28. Proietta, M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with sterility undergoing «in vitro» fertilization / M. Proietta, S. Ferrero, F. Del Porto // *Lupus*. – 2014 Jun. – Vol. 23, N 7. – P. 724–725.
 29. Motak-Pochrzest, H. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology / H. Motak-Pochrzest, A. Malinowski // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2013. – Vol. 34, N 7. – P. 701–707.
 30. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome / A. Djokovic [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2014 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 162–167.
 31. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus / J. T. Gustafsson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Apr.
 32. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis / K. B. Morrisroe [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014 Nov-Dec. – Vol. 32, N 6. – P. 133–137.
 33. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults / A. Pezzini [et al.] // *Circulation*. – 2014 Apr. – Vol. 129, N 16. – P. 1668–1676.
 34. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study / A. Ruffatti [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jun. – Vol. 70, N 6. – P.

- 1083–1086.
35. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study / V. Pengo [et al.] // *Blood*. – 2011 Oct. – Vol. 118, N 17. – P. 4714–4718.
 36. Study of antiphospholipid antibodies in type 2 diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy / I. M. Cojocaru [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47, N 3. – P. 267–271.
 37. Newer antiphospholipid antibodies predict adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome / T. P. Greco [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009 Oct. – Vol. 132, N 4. – P. 613–620.
 38. Role of anticardiolipin antibodies in the pathogenesis of prosthetic valve thrombosis: An observational study / A. C. Aykan [et al.] // *Herz*. – 2015 May. – Vol. 40, N 3. – P. 528–533.
 39. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus / E. N. Harris [et al.] // *Lancet*. – 1983 Nov. – Vol. 2, N 8361. – P. 1211–1214.
 40. Measurement of anti-phospholipid antibodies by ELISA using beta 2-glycoprotein I as an antigen / J. Arvieux [et al.] // *J. Immunol. Methods*. – 1991 Oct. – Vol. 143, N 2. – P. 223–229.
 41. Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface / E. Matsuura [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1994 Feb. – Vol. 179, N 2. – P. 457–462.
 42. de Laat, B. Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I / B. de Laat, P. G. de Groot // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2011 Feb. – Vol. 13, N 1. – P. 70–76.
 43. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th international Congress on Antiphospholipid Antibodies / G. Lakos [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2011 Jan. – Vol. 64, N 1. – P. 1–10.
 44. Single-step autoantibody profiling in antiphospholipid syndrome using a multi-line dot assay / K. Egerer [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* – 2011 Jul. – Vol. 13, N 4. – P. R118.
 45. Dot-blot immunodetection of antibodies against GM1 and other gangliosides on PVDF-P membranes // F. Chabraoui [et al.] // *J. Immunol. Methods*. – 1993 Oct. – Vol. 165, N 2. – P. 225–230.
 46. Forastiero, R. R. Binding properties of antibodies to prothrombin and beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) assayed by ELISA and dot blot / R. R. Forastiero, M. E. Martinuzzo, L. O. Carreras // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999 Dec. – Vol. 118, N 3. – P. 480–486.
 47. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies / M. J. Nash [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004 Jul. – Vol. 2, N 7. – P. 1077–1081.

Поступила 27.04.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Волкова М.В. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Генералов И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Роггенбук Д. – профессор Бранденбургского технологического университета, Германия.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАУЦИНА У КРЫС С ПОРАЖЕНИЕМ КЛУБОЧКОВ НЕФРОНОВ СУЛЕМОЙ

БАСАЛАЙ О.Н., КРАВЧУК Р.И., БУШМА К.М., МИХАЛЬЧУК Е.Ч., ЗИМАТКИН С.М., ШЕЙБАК В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Целью исследования явилось изучение цитопротекторного действия комбинации таурина с цинка диаспаратом (тауцином) на пораженные сулемой клубочки нефронов крыс. опыты проведены на 42 беспородных крысах-самцах. Сулему вводили внутривентриально в дозе 0,1 мг/кг/день в течение 14 дней. Тауцин (20 г/моль таурина – 2,5 г. и 1 г/моль цинка диаспартата – 0,35 г.) вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 500 мг/кг, 1 раз в день вместе с сулемой. Обнаружено цитопротекторное действие тауцина по отношению к подоцитам почечных телец корковых нефронов (КН). Под его влиянием увеличиваются сниженные: объем полости капсулы (на 50%), количество цитоподий (на 25%) и снижаются увеличенные: межподоцитарные пространства (на 50%), толщина базальной мембраны (на 22%). Как следствие, улучшается функция органа, судя по увеличению экскреции мочевины (на 38%), креатинина (на 32%), клиренса последнего (на 56%); ослабляются проявления полиурии. В механизме цитопротекторного действия тауцина играет роль способность таурина хелатировать сулему, способствуя ее экскреции. Он является внутриклеточным осморегулятором и антиоксидантом. Цинк в качестве кофактора входит в состав более 200 ферментов внутриклеточного метаболизма, нарушенного сулемой, в том числе супероксиддисмутазы, обезвреживающей цитотоксичный супероксид-анион.

Ключевые слова: крысы; поражение клубочков нефронов сулемой; комбинация таурина с цинка диаспаратом; цитопротекторное действие.

Abstract.

The aim of this investigation was to study the cytoprotective action of the combination of taurine with zinc diaspertate (taucine) on the damaged with corrosive sublimate glomeruli of nephrons in rats. The experiments have been conducted on 42 mongrel male rats. Sublimate was administered intraperitoneally in a dose of 0,1 mg/kg/day during 14 days. Taucine (20 g/mole of taurine – 2,5 g and 1 g/mole of zinc diaspertate – 0,35 g) was introduced into the stomach in the form of a solution of macromolecules in starch in a dose of 500 mg/kg simultaneously with sublimate once a day. Cytoprotective action of taurine concerning podocytic cells of renal corpuscles in cortical nephrons (CN) has been revealed. It increases the lowered volume of capsular cavity (by 50%), the quantity of cytopodia (by 25%) and decreases the increased intrapeduncular spaces (by 50%), thickness of basal membrane (by 22%). As a result the function of the kidney improves judging by the increase in the secretion of urea (by 38%), creatinine (by 32%), clearance of creatinine (by 56%); polyuria manifestations decrease. In the mechanism of this cytoprotective action of taurine the binding properties of taurine concerning sublimate play their role, promoting its excretion. It is an intracellular osmoregulator and an antioxidant. Zinc as a cofactor is a component of more than 200 enzymes of the intracellular metabolism disturbed with sublimate, including superoxiddismutase, which neutralizes cytotoxic superoxid-anion.

Key words: rats; damage of nephrons glomeruli with sublimate, combination of taurine with zinc diaspertate, cytoprotective action.

Сулема широко применяется в экспериментальной фармакологии для моделирования поражения почек, проявляющегося поражением сосудистых клубочков и эпителия проксимальных извитых канальцев (ПИК), преимущественно корковых нефронов (КН) [1]. В ее патогенезе играет роль связывание с

трансмембранными SH-содержащими ферментами и развитием цитотоксичности [2]. В настоящем исследовании изучены нефрозащитные свойства комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с сулемовой нефропатией. Основанием для них явились известные антиоксидантные свойства таурина, а также

неорганических (сульфат, нитрат, хлорид) и органических (аспартат, оротат, цитрат) солей цинка. Мы предположили, что их комбинация (тауцин) окажется эффективной при поражении почек сулемой.

Цель исследования – изучить цитопро- текторное действие тауцина при сулемовом поражении клубочков нефронов почек у крыс.

Материал и методы

Выполнено 2 серии исследований.

Первая серия. Опыты проведены на 24 беспородных крысах-самцах массой 200 – 250 г в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. Сулему (производитель – ООО «Алхим», Украина) вводили внутривентриально в дозе 0,1 мг/кг/день в течение 14 дней. Комбинацию таурина (20 г/моль – 2,5 г) с цинка диаспартатом (1 г/моль – 0,35 г) (тауцин для доклинических испытаний – производитель СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь) вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 500 мг/кг, 1 раз в день вместе с сулемой. Через 2 часа после последнего введения животных помещали в обменные клетки для сбора мочи в течение 24 часов. Затем их декапировали, собирали кровь и получали плазму, извлекали левую почку для гистологических исследований.

Методы оценки строения почечных телец (световая микроскопия). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Морфометрические и цитофото- метрические исследования проводили с помощью светового микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия) при увеличении 200, цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия), а также компьютерной программы анализа изображения ImageWarp 2,1 (лицензионный номер 151B3D61; BitFlow, США).

Методы оценки маркерных показателей нефротоксичности. В плазме определяли содержание мочевины (энзиматический уреазный метод), креатинина (метод Илька с пикриновой кислотой); рассчитывали клиренс последнего (проба Реберга). В моче – мочевины и креатинина (см. выше), содержание белка (биуретовый метод) [4]. Измеряли суточный диурез.

Вторая серия. Опыты проведены на 18 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Препараты вводили как в первой серии.

Проводили электронно-микроскопическое исследование почечных телец сосудистых клубочков КН. С этой целью образцы ткани коркового вещества почек (1х1 мм) фиксировали 1% раствором четырехокси осмия на 0.1М буфере Миллонига (рН 7,4). После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдит. Из полученных блоков на ультрамикротоме MT-7000 ULTRA (USA) готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе. Для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений выбирали однотипный участок коркового нефрона, на срезе которого находилось не менее 2-х почечных клубочков. Ультратонкие срезы, толщиной 35 нм контрастировали 2%-ым раствором уранилацетата на 50% метаноле и цитратом свинца по E.S. Reynolds. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 4 000 - 40 000 и ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовали комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы iTEM для обработки изображений [5].

Количественную оценку результатов, полученных в обеих сериях, проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897 [5].

Результаты

Сулема оказывает нефротоксическое действие, что согласуется с литературными данными [6].

Нефротоксическое действие сулемы.

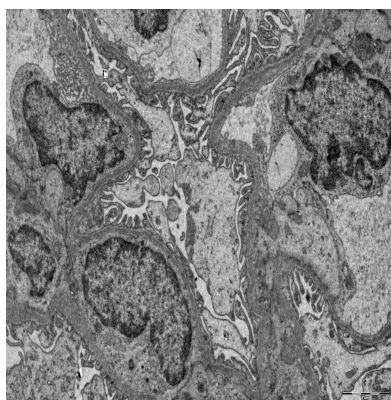
В корковых нефронах увеличиваются диаметры как почечных телец (на 7%), так и переполненных кровью сосудистых клубочков (на 12%). Объем полости капсулы снижен на 17 % («сморщенный клубочек») (табл. 1).

Количество цитоподий подоцитов снижено (на 25%), преимущественно за счет их слияния. Как следствие, двукратно увеличивается межпедикулярное пространство. «Подошвы» цитоподий патологически изменены («бугристый» рельеф профилей) и утолщены (на 21%). Вышеуказанные изменения в совокупности приводят

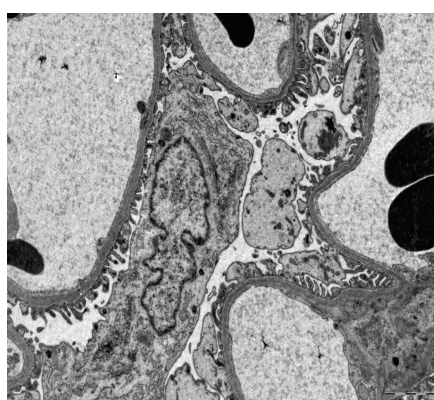
Таблица 1 – Результаты световой и электронной микроскопии морфометрических параметров почечных телец корковых нефронов крыс, получавших в течение 14 дней сулему (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день), отдельно, и в комбинации с тауцином (в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, 500 мг/кг/день)

Изучаемые показатели	Контроль	Сулема	Сулема + тауцин, 500 мг/кг
Световая микроскопия почечных телец корковых нефронов			
Диаметр почечного тельца (мкм)	84,6 (83,6;85,9)	90,7 (89,1; 92,7) 0,0008	87,9 (86,3; 90,0) 0,008 (0,04)
Диаметр сосудистого клубочка (мкм)	76,3 (75,5;77,6)	85,2 (84,2; 86,1) 0,0008	87,9 (86,3; 90,0) 0,008 (0,04)
Объем полости капсулы (см ³)	84,9 (80,2;88,4)	70,5 (64,1; 76,3) 0,002	105,5 (92,5; 112,8) 0,005 (0,0008)
Электронная микроскопия подоцитов сосудистых клубочков корковых нефронов			
Толщина базальной мембраны (мкм)	0,21 (0,19;0,21)	0,32 (0,30; 0,32) 0,004	0,25 (0,23; 0,25) 0,008 (0,005)
Количество цитоподий на цитотрабекуле на 100 мкм	305,4 (288,7; 333,4)	229,5 (205,6;248,8) 0,004	288,0 (281,3; 296,1) 0,1 (0,004)
Межпедикулярное пространство (мкм)	0,04 (0,03; 0,04)	0,08 (0,08; 0,08) 0,0004	0,04 (0,03; 0,04) 0,5 (0,004)
Средняя толщина цитоподий (мкм)	0,19 (0,18; 0,20)	0,24 (0,21; 0,26) 0,016	0,19 (0,16; 0,20) 0,9 (0,02)

Примечание: Первая строка цифр – значения Ме и 25-75% квартилей (в скобках). Вторая – p: без скобок – в сравнении с контрольными, в скобках – с получавшими сулему крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения p (с учетом поправки Бонферрони).



А



Б



В

Рисунок 1 – Подоциты сосудистых клубочков корковых нефронов крыс:

А – контроль, Б – сулема (деструкция цитоподий почечного тельца), В – сулема + тауцин (нормализация рельефа и структурных элементов почечного тельца). Контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца по E.S. Reynolds. Микрофотография x 8000.

к нарушению пространственной организации фильтрационных щелей. Базальная мембрана капилляров сосудистых клубочков КН неравномерно утолщена (на 53%) (табл. 1, рис. 1).

Зеркальным отражением вызываемых сулемой морфологических изменений в почечных тельцах КН (световая, электронная микроскопия) является ухудшение показателей, ха-

рактеризующих функциональную активность органа. Содержание в плазме мочевины и креатинина увеличивается (на 38 и 57% соответственно), а клиренс последнего – снижается (на 25%). Это является следствием ингибирования их экскреции (на 57 и 32% соответственно). Регистрируются протеинурия и полиурия (увеличение соответственно в 2,8 и 2,4 раза) (табл. 2).

Нефрозащитное действие тауцина.

Сравнительный анализ двух групп крыс с сулемовой нефропатией, получавших и не получавших тауцин, свидетельствует о его нефрозащитном действии. Сниженный объем полости капсулы почечного тельца увеличивается на 50%. Структурные элементы почечного тельца КН улучшаются: увеличивается количество цитоподий и нормализуется увеличенное межпедиккулярное пространство. Увеличенная толщина базальной мембраны его кровеносных капилляров снижается на 22% (табл. 1, рис. 1).

Повышенное содержание мочевины и креатинина в плазме снижается (на 20 и 35% соответственно), а в моче – увеличивается (соответственно на 38 и 32%). Сниженный клиренс креатинина возрастает на 56%. Ослабляются проявления полиурии (табл. 2).

Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что сулема (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день – 14 доз) обладает нефротоксическим действием. Это подтверждается увеличением диаметров почечных телец и сосудистых клубочков, уменьшением объема поло-

сти капсулы; снижением количества цитоподий подоцитов, увеличением межпедиккулярного пространства, изменением рельефа «подошв» цитоподий и их утолщением, а также утолщением базальной мембраны капилляров сосудистых клубочков КН. Вышеуказанные изменения приводят к нарушению пространственной организации фильтрационных щелей, что сопровождается ухудшением показателей, характеризующих функциональную активность органа. Содержание в плазме мочевины и креатинина увеличивается, а клиренс последнего – снижается; в моче концентрация мочевины и креатинина уменьшается, регистрируются протеинурия и полиурия.

Тауцин (таурин: 20 г/моль – 2,5 г + цинка диаспартат: 1 г/моль – 0,35 г; в желудок, 500 мг/кг/день – 14 доз) оказывает цитопротекторное действие на пораженные сулемой клубочки корковых нефронов крыс. Под его влиянием увеличивается объем полости капсулы почечного тельца КН, исчезает хаотичность расположения цитоподий подоцитов и увеличивается их плотность; уменьшается толщина базальной мембраны капилляров сосудистых клубочков. Следствием этих положительных изменений является увеличение экскреции мочевины, креатинина и клиренса последнего и снижение полиурии.

Таблица 2 – Маркерные показатели нефротоксичности в плазме, моче крыс, получавших сулему (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день – 14 доз), отдельно, и в комбинации с тауцином (в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, 500 мг/кг/день – 14 доз)

Изучаемые показатели	Контроль	Сулема	Сулема +тауцин, 500 мг/кг
Маркерные биохимические показатели нефротоксичности в плазме			
Мочевина (ммоль/л)	3,9 (3,6;4,3)	5,4 (4,7; 6,0) 0,004	4,3 (3,9; 4,7) 0,2 (0,002)
Креатинин (ммоль/л)	54,0(47,1; 62,5)	85,2 (76,1; 94,3) 0,0008	55,5 (49,5; 61,5) 0,9 (0,0008)
Клиренс креатинина (мл/ч)	9,42 (8,76; 9,78)	7,08 (6,42; 8,22) 0,0008	11,08 (10,30; 12,72) 0,002 (0,0008)
Маркерные показатели нефротоксичности в моче			
Мочевина (моль/мл)	0,26 (0,24; 0,26)	0,16 (0,15; 0,17) 0,0008	0,22(0,20; 0,25) 0,09 (0,0008)
Креатинин (моль/мл)	0,26 (0,25; 0,27)	0,19 (0,17; 0,18) 0,0008	0,25 (0,23; 0,26) 0,09 (0,0008)
Белок (г/л)	0,04 (0,03;0,04)	0,11 (0,10; 0,13) 0,0008	0,10 (0,09; 0,11) 0,0008 (0,04)
Суточный диурез (мл/100г. крысы/сут.)	2,2(1,9; 2,4)	5,2 (4,9; 6,1) 0,0008	4,2 (3,8; 4,6) 0,0008 (0,002)

Примечание: Первая строка цифр – значения Ме и 25-75% квартилей (в скобках). Вторая – p: без скобок – в сравнении с контрольными, в скобках – с получавшими сулему крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения p (с учетом поправки Бонферрони).

В механизме цитопротекторного действия тауцина по отношению к подоцитам сосудистых клубочков КН крыс с сулемовой нефропатией играет роль способность таурина хелатировать сулему, способствуя ее экскреции. Кроме того, благодаря наличию в молекуле сульфогруппы таурин обладает антиоксидантными свойствами [7]. Цинк в качестве кофактора входит в состав более 200 ферментов внутриклеточного метаболизма, нарушенного сулемой, в том числе супероксиддисмутазы, обезвреживающей цитотоксичный супероксиданион. Установлена также его способность активизировать внутриклеточный фермент-антиоксидант – глутатионпероксидазу [8].

Заключение

Таурин (таурин: 20 г/моль – 2,5 г. + цинка диаспартат: 1 г/моль – 0,35 г.; в желудок, 500 мг/кг/день – 14 доз) в значительной степени ослабляет проявления сулемовой нефропатии у крыс. Увеличивается объем полости капсулы почечного тельца, исчезает хаотичность расположения цитоподий подоцитов и увеличивается их плотность, а также уменьшается толщина базальной мембраны капилляров сосудистых клубочков КН. Улучшается функция органа: увеличиваются экскреция мочевины, креатинина и клиренс последнего, снижается выраженность полиурии.

Исследование выполнено в рамках ГНТП РБ «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства» (подпрограмма «Аминокислоты») по заданию «Разработать цитопротектор и корректор метаболизма эпителиальных

тканей «тауцин» и освоить его производство на СП ООО «Фармлэнд» (2011 – 2019 гг.).

Литература

1. Lash, L. H. Influence of exogenous thiols on inorganic mercury induced injury in renal proximal and distal tubular cells from normal and uninephrectomized rats / L. H. Lash, A. D. Putt, R. K. Zalups // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999 Nov. – Vol. 291, N 2. – P. 492–502.
2. Zalups, R. K. Molecular interactions with mercury in the kidney / R. K. Zalups // Pharmacological Reviews. – 2000 Mar. – Vol. 52, N 1. – P. 113–143.
3. Можейко, Л. А. Классические методы окраски в гистологии / Л. А. Можейко // Методы исследования в гистологии / под ред. С. М. Зиматкина. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 23–34.
4. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Т. 1 / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Минск : Беларусь, 2000. – 495 с.
5. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // J. Biophys. Biochem. Cyt. – 1958 Jul. – Vol. 4, N 4. – P. 475–478.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Нефедов, Л. И. Таурин: биохимия, фармакология, медицинское применение / Л. И. Нефедов. – Гродно, 1999. – 140 с.
8. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death / A. Q. Truong-Tran [et al.] // Biometals. – 2001 Sep-Dec. – Vol. 14, N 3/4. – P. 315–330.

Поступила 14.04.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Басалай О.Н. – аспирант кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Кравчук Р.И. – к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Бушма К.М. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Михальчук Е.Ч. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Зиматкин С.М. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Шейбак В.М. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра фармакологии им. профессора М.В. Кораблева. Тел: +375 (29) 225-66-68, e-mail: basalai2012@mail.ru – Басалай Ольга Николаевна.

© ЛЕБЕДЕВА Е.И., 2015

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ

ЛЕБЕДЕВА Е.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель – изучение динамики структурно-функциональных нарушений в печени крыс при экспериментальном циррозе.

Материал и методы. Модель токсического цирроза печени у белых крыс создавали путем длительного внутрижелудочного введения 40%-го масляного раствора CCl_4 в течение 19 недель в сочетании с этанолом. Для изучения динамики структурно-функциональных изменений в печени опытных животных их выводили из эксперимента в разные сроки: через 3, 6, 9, 12, 16, 19 недель от начала опыта. Для морфометрической оценки содержания липидов, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы и соединительной ткани использовали метод полуколичественного компьютерного анализа результатов. Осуществляли измерение средней площади гепатоцитов и ядер (в $\mu\text{м}^2$) с последующим вычислением ядерно-цитоплазматического отношения.

Результаты. В результате цитоморфометрического исследования установлена сложная динамика изменения ядерно-цитоплазматического отношения, значительное увеличение средней площади гепатоцитов и их ядер и плавный процесс склеротизации печени. Следует отметить, что данное исследование позволило выявить статистически достоверные половые различия в выраженности жировой дистрофии через 6, 9, 12, 16 и 19 недель эксперимента. Жировой гепатоз был более выражен у самок. В то же время, половые различия активности ферментов отсутствовали. При гистохимическом изучении сукцинатдегидрогеназы отмечалось мозаичное снижение активности фермента, чего не наблюдалось у цитохромоксидазы. Снижение уровня гистохимической реакции ферментов свидетельствует о нарушении процессов энергообеспечения гепатоцитов при развитии цирротического процесса.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование построено по принципу комплексного анализа гистологических и гистохимических показателей, отражающих токсическое поражение печени белых крыс. Полученные данные раскрывают некоторые стороны структурно-функциональных изменений при развитии токсического цирроза печени у животных и могут быть использованы при поиске путей их коррекции.

Ключевые слова: печень, белые крысы, цирроз, динамика структурно-функциональных нарушений.

Abstract.

Objectives. To study the dynamics of structural and functional disorders in the liver of rats with experimental cirrhosis.

Material and methods. Toxic liver cirrhosis in white rats was modelled by prolonged intragastric administration of 40% oil solution of CCl_4 during 19 weeks in combination with ethanol. To study the dynamics of structural and functional changes in the liver of experimental animals they were taken from the experiment at different terms: in 3, 6, 9, 12, 16, 19 weeks after the beginning of the experiment. For morphometric evaluation of the content of lipids succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase and connective tissue semi-quantitative method of computer analysis of the results was used. The measurement of the average area of hepatocytes and nuclei (in μm^2) was taken with subsequent calculation of the nuclear-cytoplasmic ratio.

Results. As a result of cytomorphometric research the complex dynamics of the nuclear-cytoplasmic ratio change, a significant increase in the average area of hepatocytes and their nuclei and a smooth process of sclerotization of the liver were determined. It should be noted that this study enabled the revealing of statistically significant sex differences in the expression of fatty degeneration after 6, 9, 12, 16 and 19 weeks of the experiment. Steatosis was more clearly marked in females. However, sex differences of enzyme activity were absent. On histochemical study of succinate dehydrogenase mosaic decrease in enzyme activity was noted, it being not observed in cytochrome oxidase. The reduction of enzyme histochemical reaction level testifies to the disturbance of energy supply processes

of hepatocytes in case of cirrhotic process development.

Conclusions. Thus, the conducted study is built on the principle of complex analysis of histological and histochemical indices which reflect the toxic damage of white rats liver. The obtained data reveal some aspects of structural and functional changes in case of the development of toxic cirrhosis of the liver in animals and can be used in the search for ways to correct them.

Key words: liver, white rats, cirrhosis, dynamics of structural and functional disturbances.

Лечение хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП) остается трудной проблемой, далекой от разрешения. Установлено, что острый гепатит, ХГ, ЦП, гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одного патологического процесса. Частота и темп прогрессирования зависят от хронического потенциала этиологического фактора и состояния макроорганизма [1]. Следует отметить не только медицинскую, но и социальную значимость этой патологии. Помимо высокой заболеваемости и смертности, хронические заболевания печени приводят к существенным экономическим потерям, связанным с лечением, реабилитацией и поддерживающей терапией данной категории пациентов [2].

Сложность строения печени и многообразие ее функций обуславливают необходимость применения разнообразных диагностических приемов и методологических подходов к оценке ее деятельности в норме, при патологии и лечении. До сих пор остаются спорными вопросы о степени повреждения и значении нарушений энергетического обмена. Остаются нерешенными вопросы прогрессирования фиброза как прогностического маркера фатальных осложнений и методы коррекции подобных нарушений [3, 4]. Все это указывает на важность комплексного изучения развития цирроза печени в динамике.

Целью исследования являлось изучение динамики структурно-функциональных нарушений в печени крыс при экспериментальном циррозе.

Материал и методы

Формирование цирроза печени проведено на половозрелых беспородных белых крысах обоего пола массой 180-250 г в осенне-зимний период. За основу взята модель токсического поражения печени органическим гепатотропным ядом – четыреххлористым углеродом (тетрахлорметаном, CCl_4) [5]. Рас-

твор четыреххлористого углерода готовили из чистого (99,99% чистоты) препарата путем добавления оливкового масла. Конечная концентрация раствора составляла 40%. Введение осуществляли через зонд *per os* 2 раза в неделю на протяжении 19 нед. Параллельно с этим вместо воды в качестве питья крысы получали 5%-ный раствор этанола из поилок в режиме свободного доступа. На выполнение данных исследований получено разрешение этического комитета Витебского государственного медицинского университета. Содержание животных соответствовало требованиям СанПиН 2.12.12-18.2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденных постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 131 от 31.10.2006». Животные были разделены на группы: 6 опытных ($n=12$, 6 самцов и 6 самок) и контрольную ($n=24$, 12 самцов и 12 самок). Все исследования проводили в одно и то же время суток с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, которые используют в экспериментальных и других научных целях (г. Странбург, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РБ (приложение к приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 31 от 31.10.2006).

Для изучения динамики структурно-функциональных нарушений опытных животных выводили из эксперимента в разные сроки: через 3, 6, 9, 12, 16, 19 недель от начала опыта. Вывод животных из опыта осуществляли одномоментной гильотинной декапитацией. Печень отделяли от окружающих тканей и быстро взвешивали с последующим вычислением ее относительной массы (%). Объектом исследования служили фрагменты нормальной и патологически измененной левой боковой доли печени животных. Для морфологических исследований использовали следующие методы:

1. Общегистологические: окраска гематоксилином и эозином [6].

2. Гистохимические методы: выявление нейтральных липидов смесью суданов III и IV в собственной модификации [7]. В нефиксированных срезах печени толщиной около 10 мкм, приготовленных на микротоме-криостате HM525 (Германия) из замороженного в жидком азоте материала, изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ; КФ 1.3.99.1) по методу Нахласа с нитро-СТ и цитохромоксидазы (ЦХО; КФ 1.9.3.1) по методу Берстона. Приготовление красителей, буферных растворов и окраску препаратов осуществляли в соответствии с прописями, приведенными в руководствах [8, 9]. При проведении гистоэнзимологических реакций для контроля специфичности гистохимического обнаружения ферментов ставили контроли: инактивация ферментов высокой температурой (+80°C) и проведение реакций без субстратов. В обоих контролях в клетках, обладающих соответствующей ферментативной активностью, выявлялась отрицательная реакция. По методу А.Л. Шабадаша выявляли динамику изменения содержания гликогена. Данные описаны в предыдущей работе [10].

3. Специальный метод выявления соединительной ткани по Маллори в собственной модификации [11].

Для морфометрической оценки содержания липидов, СДГ, ЦХО и соединительной ткани использовали метод полуколичественного компьютерного анализа результатов. С помощью программного обеспечения анализа изображений Image Scope Color высчитывали процент относительной площади от площади среза, занимаемой соответственно липидами, СДГ, ЦХО и соединительной тканью. С этой целью производили микрофотосъемку случайных полей зрения гистологических препаратов цифровой камерой OLYMPUS XC 30 на базе микроскопа OLYMPUS BX 51 (Япония) при увеличении $\times 200$ не менее чем в 10 полях зрения в каждом гистологическом срезе. Определяли среднюю площадь гепатоцитов (S_p) и их ядер (S_j) в $\mu\text{м}^2$. Путем определения разности между S_p и S_j получали площадь цитоплазмы клеток, после чего вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО). Цитоморфометрию проводили при увеличении $\times 600$.

Статистическую обработку данных и

построение диаграмм проводили с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 Advanced (русская версия). Так как размер групп не превышал 50 особей, для выявления нормальности частотного распределения использовали критерий Шапиро-Уилка [12], данные которого соответствовали результатам критерия Лиллиефорса. Изучение влияния продолжительности эксперимента и пола животных на рассматриваемый признак проводили с помощью параметрического двухфакторного дисперсионного анализа. При обработке данных параметрической статистикой о достоверности различий судили по t-критерию Стьюдента, а статистические данные представлены в виде средних и их соответствующих доверительных интервалов (M (95% ДИ: $j-q$)). При обработке данных непараметрической статистикой использовали U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значения 15-го и 85-го процентиля. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Морфологические и гистохимические особенности печени контрольных животных.

Печень белых крыс имеет следующие доли: левую боковую (самая большая), левую внутреннюю, правую внутреннюю, правую боковую, хвостатую, на которой имеется вдавление от почки, и добавочную. Масса печени составляет 4-6% от массы животного [13]. Белые крысы, в отличие от других грызунов, лишены желчного пузыря. Кроме того, у них имеются существенные особенности в образовании желчи, обмене билирубина, процессах регенерации печени. Крысы способны регидроксилировать литохоловую кислоту в ди- и тригидрокси-желчные кислоты, чего не наблюдается у людей. Результаты исследования показали, что относительная масса печени контрольных животных составила у самцов 3,23 (95% ДИ: 2,88-3,57), а у самок – 3,52 (95% ДИ: 3,28-3,75).

Печень белых крыс покрыта тонкой соединительнотканной глиссоновой капсулой, отдающей вглубь органа очень тонкие прослойки, которые разделяют ее на дольки. Эти прослойки выражены очень слабо и практически не выявляются. Границы печеночных долек определяются только по расположению

междольковых сосудов и желчных протоков, которые формируют триады. Непосредственно под капсулой лежит один ряд гепатоцитов, образующих наружную терминальную пластинку. Гепатоциты – основной вид клеток печени, выполняющий ее основные функции. Они организованы в печеночные балки, исходящие радиально от центральной вены. Границы клеток четкие, цитоплазма гомогенная (рис. 1).

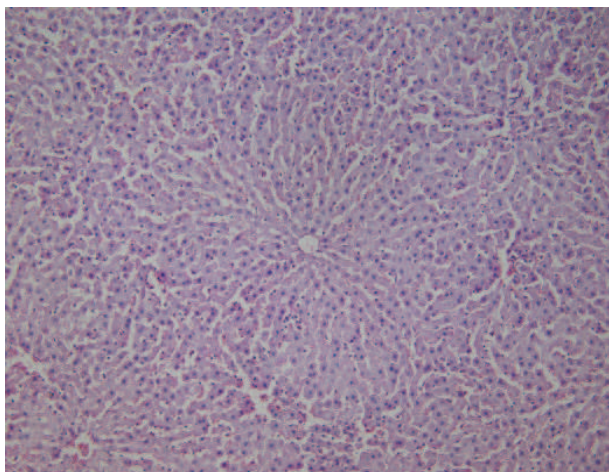


Рисунок 1 – Срез печени контрольных белых крыс. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

При проведении цитоморфометрических исследований выявлено, что средняя площадь гепатоцитов у самцов составила 498,86 (396,85; 553,83), а у самок – 422,09 (343,92; 505,01). Гепатоциты имеют одно или несколько ядер округлой формы. Расположены они в основном центрально. Средняя площадь ядер по результатам исследования составила у самцов 77,02 (95% ДИ: 73,26-80,77), а у самок – 66,57 (95% ДИ: 62,64-70,51). Ядерно-цитоплазматическое отношение у самцов было равно 0,18 (0,15; 0,24), а у самок – 0,18 (0,15; 0,22).

Содержание соединительной ткани в печени контрольных белых крыс невелико. Результаты исследования показали, что у животных процент относительной площади соединительной ткани от площади среза составил у самцов и самок 1,00 (1,00; 2,00). На гистологических препаратах она выявлялась в основном вокруг сосудов триад и, в меньшей степени, около вокругдольковых сосудов.

При окрашивании криостатных срезов смесью суданов липидные включения в гепатоцитах интактных животных практически не

выявлялись. Лишь иногда на отдельных срезах гистологических препаратов встречались гепатоциты, в цитоплазме которых обнаруживались единичные мелкие капли жира. Это связано с тем, что образующиеся в печени в условиях нормы триацилглицеролы не накапливаются в ней, а сразу же транспортируются из нее в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). При затруднении удаления жира из печени вследствие снижения синтеза или секреции ЛПОНП возникают условия для развития жирового гепатоза [14].

При изучении активности фермента внутренней мембраны митохондрий СДГ у контрольных крыс на препаратах отчетливо выявлялась максимальная активность фермента в гепатоцитах периферических отделов печеночных долек и вокруг сосудов. В то же время в центральных отделах дольки активность СДГ была значительно ниже, что подтверждает представления о структурно-функциональной гетерогенности гепатоцитов в печеночных дольках. В целом активность СДГ проявлялась в виде интенсивной диффузной сине-лиловой и сине-фиолетовой окраски цитоплазмы гепатоцитов и наличием в ней мелких, почти одинаковых по величине темно-синих гранул диформазана. Процент относительной площади активности СДГ от площади среза составил у самцов 47,50 (38,50; 50,00), а у самок – 43,50 (37,50; 50,00).

Активность фермента ЦХО в печени контрольных крыс была в основном равномерно распределена по цитоплазме гепатоцитов. Фермент выявлялся в виде мелких зерен коричневого цвета. Иногда на срезах встречались единичные клетки с более интенсивной, чем в остальных клетках, окраской зерен. Редко обнаруживались также гепатоциты с участками цитоплазмы, в которых активность фермента была значительно ниже, чем в остальных участках. По данным гистохимического исследования процент относительной площади активности ЦХО от площади среза составил у самцов и самок 37,00 (31,00; 47,00).

Полученные результаты морфометрического исследования позволили выявить статистически достоверные половые различия средней площади гепатоцитов ($p=0,002$, U-критерий Манна-Уитни) и их ядер ($p=0,000$, t-критерий Стьюдента) у самцов и самок. В то же время показатели ЯЦО не имели гендерных

различий ($p=0,446$, U-критерий Манна-Уитни). Установлена гетерогенность распределения фермента внутренней мембраны митохондрий СДГ по печеночной дольке. Вместе с тем, при гистохимическом изучении активности ЦХО гетерогенность распределения не выявлена. В гепатоцитах практически полностью отсутствуют липиды.

Динамика морфометрических изменений в паренхиме печени животных, подвергнутых воздействию четыреххлористого углерода и этанола. Исследование относительной массы печени экспериментальных животных показало,

что она была достоверно увеличена на всех этапах эксперимента по сравнению с группой контроля как у самцов так и у самок. Увеличение массового коэффициента печени свидетельствует о гемодинамических нарушениях в этом органе (рис. 2).

Гистологический анализ органа подопытных крыс показал развитие хронического патологического процесса, основным проявлением которого являлся цирроз печени. Морфометрически установлено достоверное увеличение средней площади гепатоцитов и ядер на всех этапах эксперимента по сравнению с группой контроля как у самцов, так и у

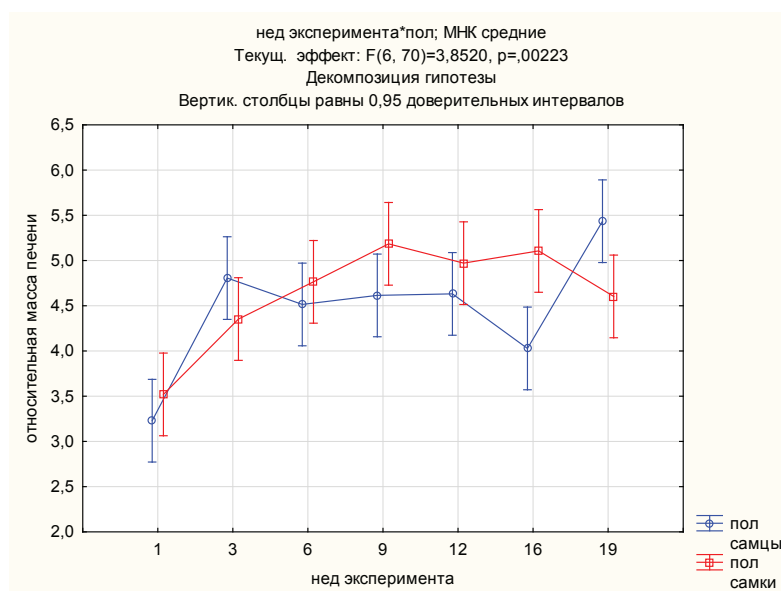


Рисунок 2 – Динамика изменения относительной массы печени крыс в различные сроки эксперимента.

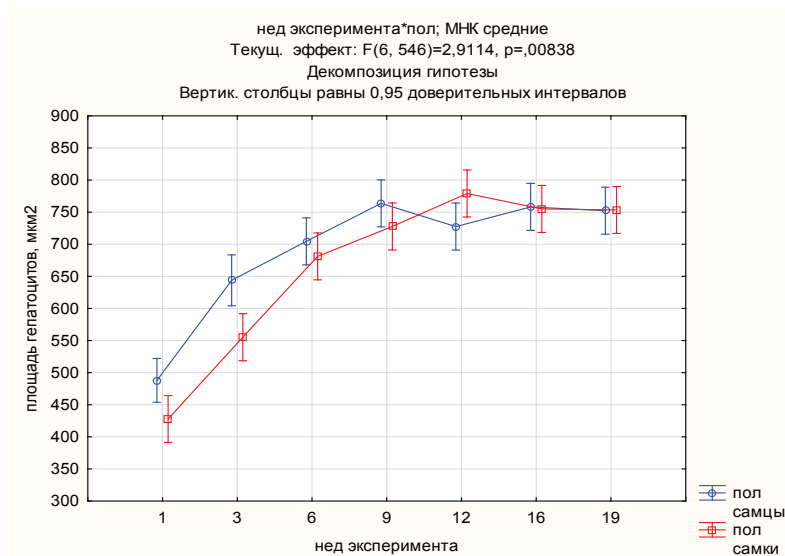


Рисунок 3 – Динамика изменения средней S_r в различные сроки эксперимента.

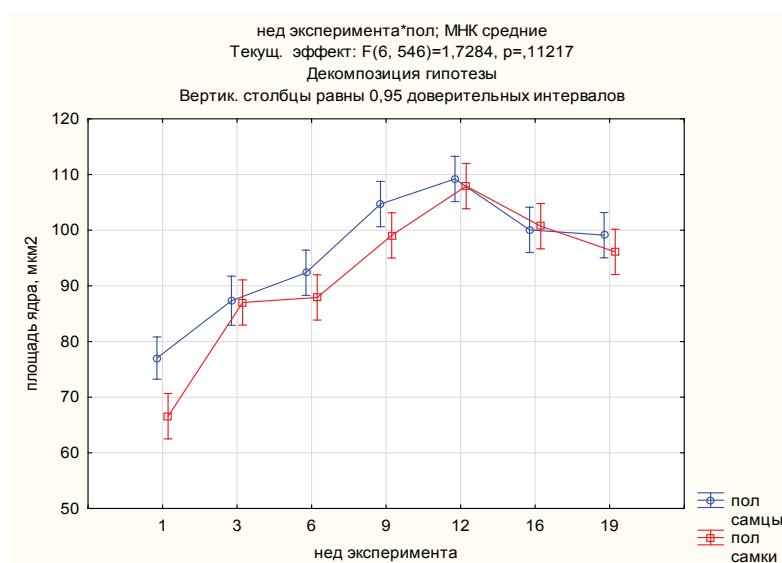


Рисунок 4 – Динамика изменения средней $S_{я}$ в различные сроки эксперимента.

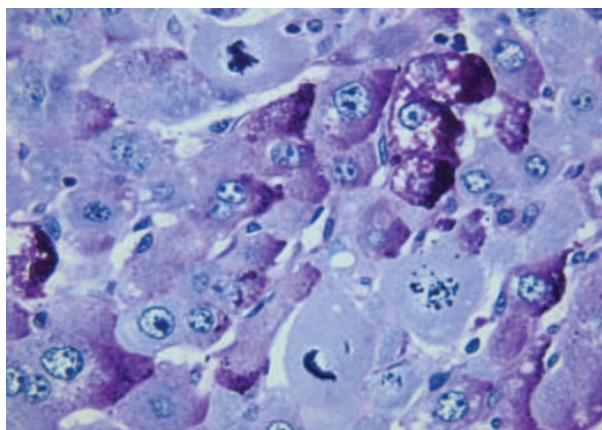


Рисунок 5 – Гигантские клетки и их ядра на срезе печени экспериментальных животных через 19 недель эксперимента. Окраска по методу Шабдаша $\times 1000$.

самок (рис. 3, 4). Гипертрофию гепатоцитов и их ядер можно рассматривать как адаптацию к повышенной функциональной нагрузке, в частности, к возрастанию дезинтоксикационной функции. Через 16 и 19 нед. эксперимента отмечалось некоторое снижение средних значений S_r и $S_{я}$.

Необходимо также отметить, что на всех этапах эксперимента на гистологических препаратах встречались клетки и ядра с площадью как наименьшего значения, так и наибольшего, а также гигантских размеров (рис. 5). При окраске по методу Шабдаша у отдельных ядер отмечалось утолщение оболочки.

Ядерно-цитоплазматическое отношение – это одна из важных морфологических ха-

рактеристик, позволяющая оценить уровень метаболизма, выявить проявление компенсаторных реакций в клетке [15]. На фоне гипертрофии клеток и ядер выявлено статистически достоверное волнообразное разнонаправленное изменение ЯЦО (рис. 6).

В результате исследования в печени установлено статистически достоверное увеличение площади соединительной ткани на всех этапах эксперимента (рис. 7). Основным путем прогрессирования хронических заболеваний печени, независимо от этиологического фактора, приводящего к его повреждению, – это процесс фиброгенеза. Общие вопросы структуры и функции соединительной ткани освещены в классических трудах авторов [15, 17]. Гораздо меньше работ по морфологии и биохимии соединительной ткани печени. Большинство таких работ выполнено при изучении фиброза, когда в результате действия патогенного фактора происходит избыточное разрастание соединительной ткани. Изучение механизмов фиброгенеза и возможности обратимости патологического состояния являются актуальной задачей как теоритической, так и практической медицины [18].

Через 3 нед. эксперимента наблюдалось степени выраженности околососудистой соединительной ткани. Эти изменения свидетельствуют о начале развития склеротических процессов. На фоне продолжающегося введения CCl_4 (через 6 нед.) на срезах гистологических препаратов появлялись тонкие септы соедини-

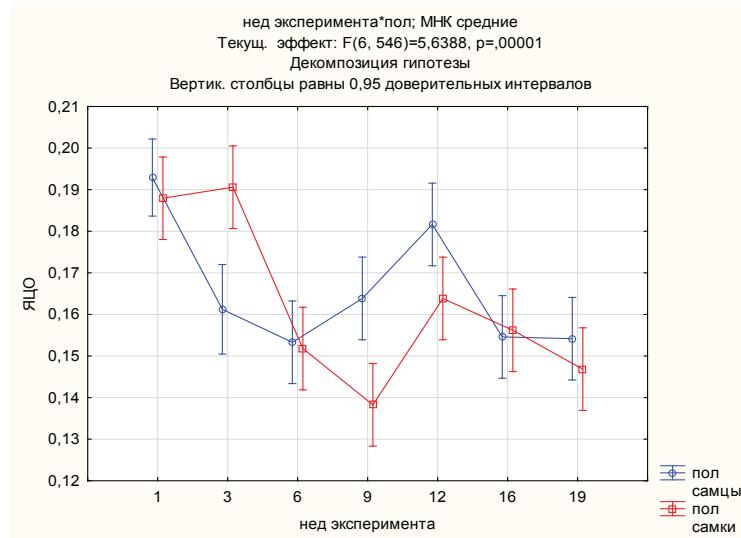


Рисунок 6 – Динамика изменения ЯЦО в различные сроки эксперимента.

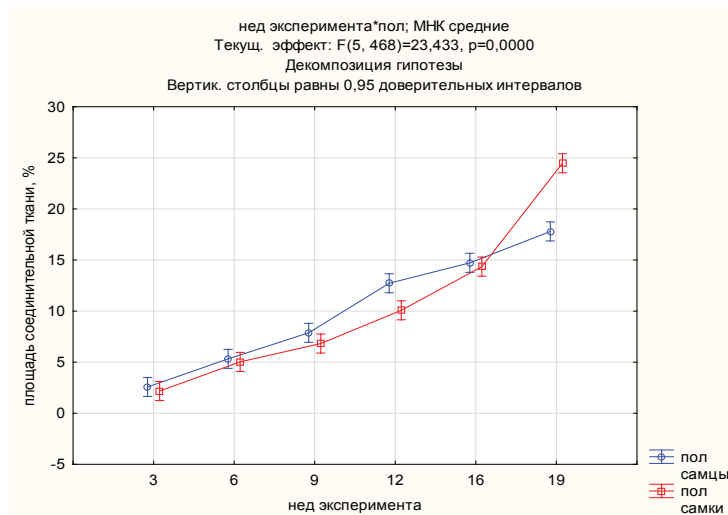


Рисунок 7 – Динамика изменения относительной площадь соединительной ткани от площади среза в различные сроки эксперимента.

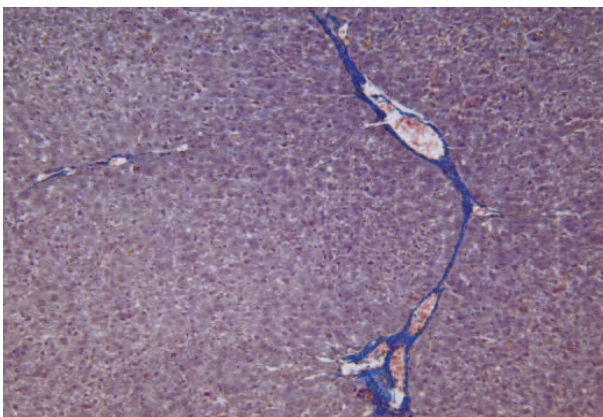


Рисунок 8 – Тонкие септы соединительной ткани соединяющие сосуды, на срезе печени экспериментальных крыс через 6 недель эксперимента. Окраска по методу Маллори в собственной модификации $\times 200$.

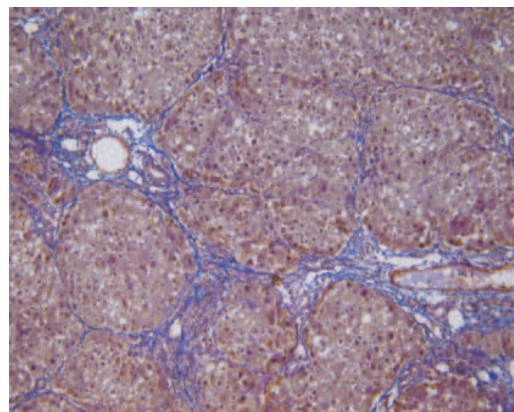


Рисунок 9 – Соединительная ткань, окружающая сформированные ложные дольки, на срезе печени экспериментальных крыс через 9 недель эксперимента. Окраска по методу Маллори в собственной модификации $\times 200$.

тельной ткани, соединяющие триады (рис. 8). Через 9 нед. эксперимента были сформированы ложные доли, окруженные незрелой соединительной тканью (рис. 9).

Таким образом, в результате цитоморфометрического исследования установлена сложная динамика изменения ЯЦО, значительное увеличение средней площади гепатоцитов и их ядер и плавный процесс склеротизации печени.

Динамика гистохимических показателей функциональной активности гепатоцитов животных, подвергнутых воздействию четыреххлористого углерода и этанола. Отравле-

ние белых крыс CCl_4 и этанолом обусловило развитие жировой дистрофии, что подтверждалось интенсивной окраской цитоплазмы многих гепатоцитов специфическими красителями суданами. При этом относительная площадь печени, окрашенная этими красителями, у самок через 6 нед. эксперимента была статистически достоверно ниже, чем у самцов, а на последующих этапах эксперимента – выше (рис. 10). После 9 нед. эксперимента выявлено достоверное снижение относительной площади срезов, окрашенной на липиды.

Одновременно с накоплением жира в цитоплазме через 3 нед. эксперимента наблюдалось резкое статистически достоверное сни-

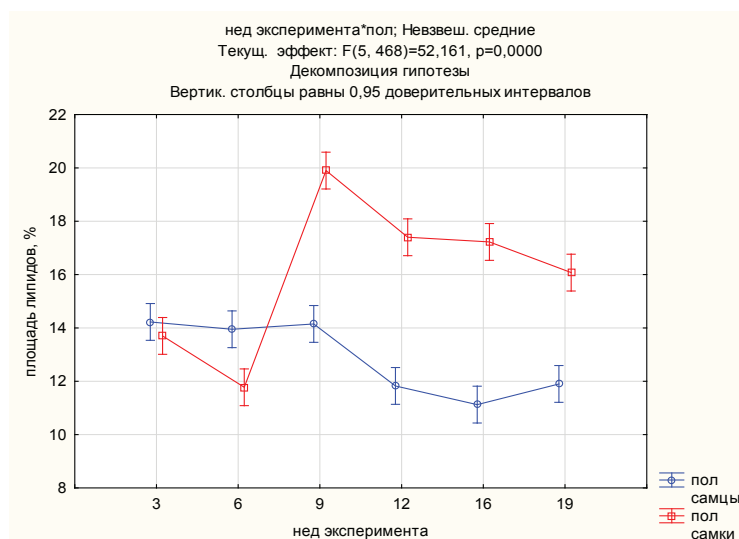


Рисунок 10 – Динамика изменения относительной площади липидов от площади среза в различные сроки эксперимента.

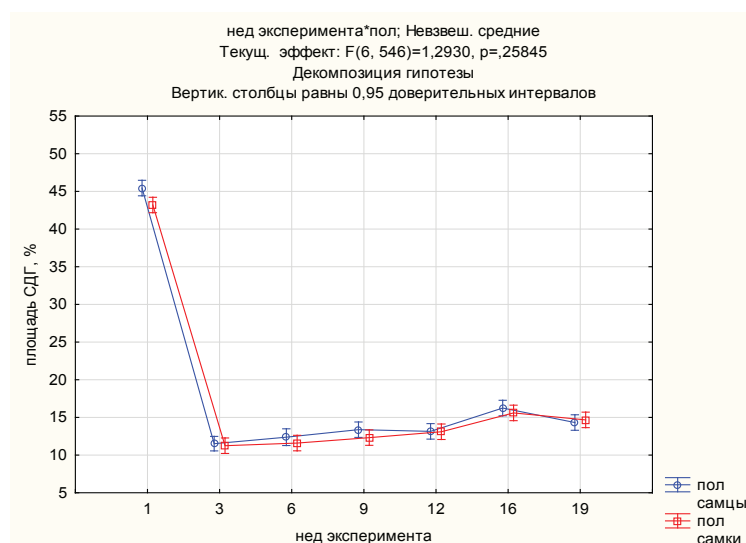


Рисунок 11 – Динамика изменения относительной площади активности СДГ от площади среза в различные сроки эксперимента.

жение площади, на которой выявлялась активность СДГ (рис. 11). На последующих этапах эксперимента происходило незначительное достоверное увеличение показателя по сравнению с 3 нед., но уровня контрольной группы он не достигал.

Можно предположить, что увеличение содержания СДГ в этих условиях было обусловлено повышенной проницаемостью мембран митохондрий и не отражало непосредственно активность ферментов цикла Кребса. Следует отметить, что на начальных этапах эксперимента на гистохимических препаратах обнаруживались более крупные гранулы и глыбки диформаза, причем эта комковатость встречалась в тех участках среза, где отсутствовало

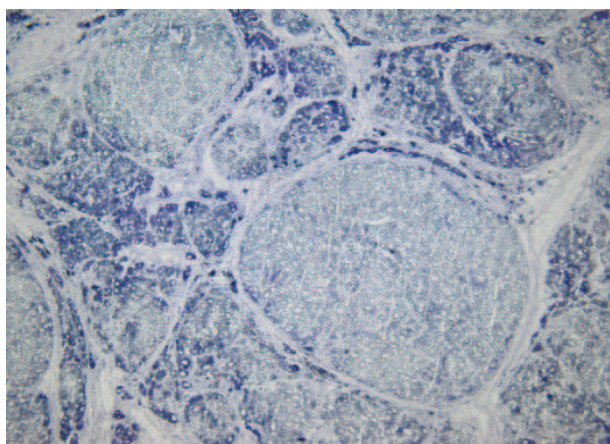


Рисунок 12 – Снижение площади активности СДГ в печени экспериментальных крыс через 19 недель эксперимента. Окраска по Нахласу $\times 100$.

сине-фиолетовое окрашивание. К 16-й и 19-й нед эксперимента размеры гранул практически не отличались от таковых в контроле (рис. 12). Мозаичное снижение активности фермента сохранялось на всех этапах эксперимента. Снижение активности СДГ можно рассматривать как стадию истощения адаптивной реакции системы энергопродукции. Она развивается, если компенсаторные механизмы не справляются с нарастающим расходом макроэргов, либо если перегружаются сервисные системы поставки субстратов и удаление продуктов реакций [19].

Важное место в энергетическом обеспечении клетки принадлежит цитохромоксидазе – конечному ферменту дыхательной цепи, который обеспечивает перенос электронов от цитохрома на кислород [20]. Проведенное исследование по изучению активности ЦХО указало на плавное статистически достоверное падение активности фермента во все сроки эксперимента (рис. 13). На всех этапах эксперимента наблюдалось равномерное распределение фермента. Выявлялся он в основном в виде гомогенного окрашивания коричневого и светло-коричневого цвета. Иногда на препаратах по периферии ложных долек и вокруг сосудов встречались небольшие группы клеток с темно-коричневой окраской фермента. В гепатоцитах, расположенных непосредственно под капсулой Глиссона (наружная терминальная пластинка), уровень гистохимической реакции ЦХО был выше.

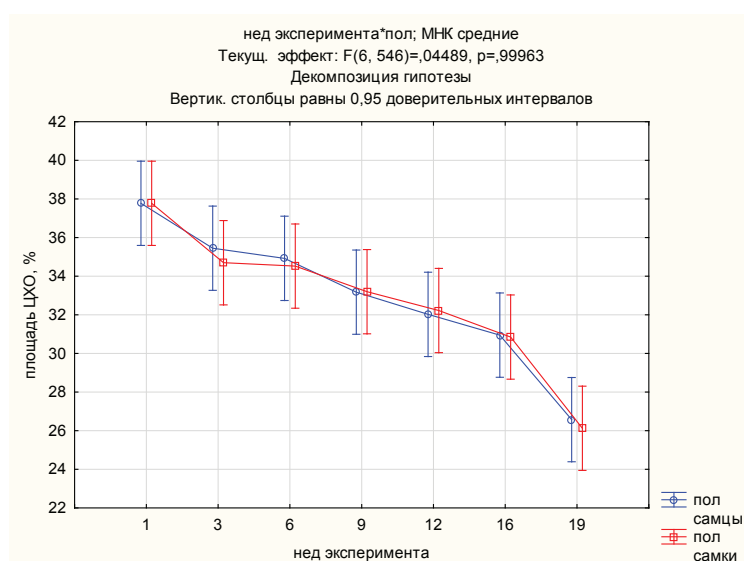


Рисунок 13 – Динамика изменения относительной площади активности ЦХО от площади среза в различные сроки эксперимента.

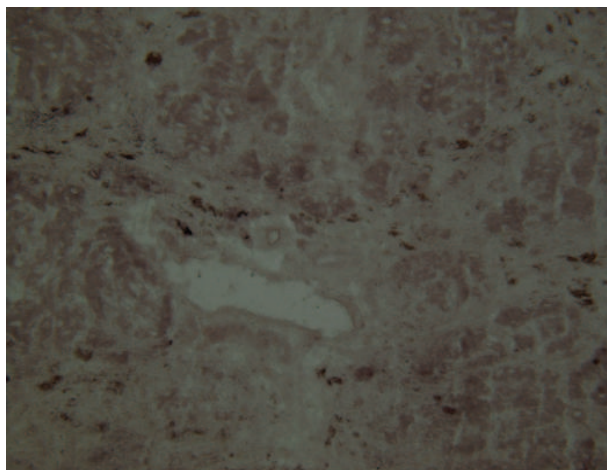


Рисунок 14 – Снижение площади активности ЦХО в печени экспериментальных крыс через 16 недель эксперимента. Окраска по Берстону $\times 200$.

Можно предположить, что уменьшение площади активности ЦХО связано со склеротическими изменениями органа (рис. 14).

Следует отметить, что данное исследование позволило выявить статистически достоверные половые различия в выраженности жировой дистрофии через 6 ($p=0,000$, U-критерий Манна-Уитни), 9 ($p=0,000$, t-критерий Стьюдента), 12 ($p=0,000$, U-критерий Манна-Уитни), 16 ($p=0,000$, U-критерий Манна-Уитни) и 19 ($p=0,000$, t-критерий Стьюдента) нед эксперимента. Жировой гепатоз был более выражен у самок. В то же время, половые различия активности СДГ и ЦХО отсутствовали. При гистохимическом изучении СДГ отмечалось мозаичное снижение активности фермента, чего не наблюдалось у ЦХО. Снижение уровня гистохимической реакции ферментов свидетельствует о нарушении процессов энергообеспечения гепатоцитов при развитии цирротического процесса.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование построено по принципу комплексного анализа гистологических и гистохимических показателей, отражающих токсическое поражение печени белых крыс. Полученные данные раскрывают некоторые стороны структурно-функциональных изменений при развитии токсического цирроза печени у животных и могут быть использованы при поиске путей их коррекции.

Литература

1. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени / С. А. Пышкин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 60–68.
2. Разводовский, Ю. Е. Экономическая доступность алкоголя и связанная с алкоголем смертность в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – 2013. – № 1. – С. 48–52.
3. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции / С. Н. Мехтиев [и др.] // *Фарматека*. – 2014. – № 6. – С. 80–87.
4. Состояние активности ядрышковых организаторов в гепатоцитах крыс после индукции четыреххлористым углеродом цирроза печени и лечения / В. Е. Рябинин [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 11. – С. 1055–1058.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
6. Роскин, Г. И. Микроскопическая техника / Г. И. Роскин. – М. : Советская наука, 1951. – 447 с.
7. Лебедева, Е. И. Модификация гистохимического метода окрашивания липидов в паренхиме печени / Е. И. Лебедева // *Минский консилиум – 2014 : сб. материалов республ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10-11 июня 2014 г.* – Минск : БелМАПО, 2014. – С. 143–145.
8. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 645 с.
9. Луппа, Х. Основы гистохимии / Х. Луппа ; под ред. Н. Т. Райхлина. – М. : Мир, 1980. – 343 с.
10. Лебедева, Е. И. Качественные и количественные показатели содержания гликогена в печени крыс в динамике развития токсического цирроза / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 1. – С. 31–35.
11. Лебедева, Е. И. Модификация метода окрашивания соединительной ткани в печени при ее фиброзах / Е. И. Лебедева // *Инновации в медицине и фармации – 2014 : материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых*. – Минск, 2014. – С. 389–394.
12. Океанов, А. Е. Применение статистических методов в биомедицинских исследованиях : (учеб.-метод. пособие) / А. Е. Океанов, И. В. Дардынская. – М. : Международный экологический университет, 2011. – 82 с.

13. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.]. – Киев : Вища школа, 1983. – 382 с.
14. Биохимия человека. В 2 т. Т. 1 / Р. Мари [и др.]. – М. : Мир, 1993. – 384 с.
15. Морфометрическая характеристика гепатоцитов при экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила / В. Н. Григорьева [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 1. – С. 52–54.
16. Серов, В. В. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.
17. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М. : Изд-во УДН, 1981. – 312 с.
18. Относительные показатели в оценке состояния паренхимы и соединительной ткани печени при различных экспериментальных условиях / А. А. Косых [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 28–32.
19. Хазанов, В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена / В. А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 4. – С. 61–64.
20. Олещук, А. М. Показатели системы оксида азота и морфофункционального состояния печени при экспериментальном циррозе / А. М. Олещук, А. З. Миколенко, С. В. Трач-Росоловская // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 26–30.

Поступила 27.04.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Лебедева Е.И. – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Лебедева Елена Ивановна.

© САТУРСКАЯ А.С., 2015

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИФфуЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА У КРЫС С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

САТУРСКАЯ А.С.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
Министерства здравоохранения Украины», Украина

Резюме.

В работе анализируются результаты экспериментального исследования особенностей изменений концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС) у крыс с разной устойчивостью к гипоксии. Эксперименты проведены на 96 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на экспериментальные группы с различной устойчивостью к экзогенной гипобарической гипоксии. Животным моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз. Выявлено, что при моделировании диффузного кардиосклероза содержание ФНО- α в сыворотке крови животных значительно возрастает на этапе наблюдения 7 суток диффузного кардиосклероза и удерживается на высоком уровне до следующих этапов наблюдения: 14 и 30 суток диффузного кардиосклероза. Выявлено, что интенсивность увеличения содержания ФНО- α в сыворотке крови животных в группах с различной устойчивостью к гипоксии неодинаковая: наибольшая – у низкоустойчивых к гипоксии животных и наименьшая – у высокоустойчивых к гипоксии животных, что играет решающую роль в развитии кардиосклероза у животных с различной резистентностью к гипоксии. Эта закономерность прослеживается на всех этапах наблюдения, но наиболее выражена в раннем периоде кардиосклеротического процесса. Полученные данные проанализированы с использованием новейших достижений науки в данной сфере.

Ключевые слова: гипоксия, диффузный кардиосклероз, фактор некроза опухолей-альфа.

Abstract.

The article presents the analysis of the results of an experimental study of the changes of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) concentration in the blood serum in the development of diffuse cardiosclerosis in rats with different resistance to hypoxia. The experiments were conducted on 96 experimental white male rats which were divided into experimental groups with different resistance to exogenous hypobaric hypoxia. The experimental model of diffuse cardiosclerosis (DCS) was simulated. Experimentally it has been proved that, in the development of DCS, TNF- α concentration in the blood serum of animals increases significantly after 7 days of modelling. TNF- α concentration in the blood serum is maintained at a high level throughout the next stages of observation: 14 days and 30 days of DCS. The study has shown that the intensity of TNF- α concentration increase in the blood serum of animals in the groups with different resistance to hypoxia varies: it is the greatest in animals with low resistance to hypoxia and the lowest in animals with high resistance to hypoxia. This pattern is observed at all stages of observation, being most clearly marked in the early period of cardiosclerotic process. The data obtained have been analyzed with the use of the latest scientific achievements in the given field.

Key words: hypoxia, diffuse cardiosclerosis, tumor necrosis factor-alpha.

В последнее время значительный интерес для ученых экспериментальной [1] и клинической [2-5] медицины представляет кардиосклероз как одна из клинических форм ишемической болезни сердца. В патогенезе многих сердечных заболеваний, в том числе и кардиосклероза, до сих пор остаются недостаточно изученными некото-

рые механизмы межклеточных взаимодействий, которые значительно влияют на дальнейшее развитие патологии и определяют исход болезни. Среди таких регуляторов значимую роль играют цитокины [6, 7], которые, благодаря регулирующей функции, обеспечивают основу для межклеточных взаимоотношений, ответствен-

ных за инициацию, поддержку и потенциальный характер иммунного ответа при развитии воспаления. В наших предыдущих работах мы уже изучали некоторые особенности изменения цитокинового профиля крови, а также особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии [8, 9], в то время как изменения содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) при данной патологии еще не изучено. Этот внеклеточный белок, являющийся многофункциональным провоспалительным цитокином, синтезируется в основном моноцитами и макрофагами как мембранный белок с молекулярной массой 26 кДа (233 аминокислоты). Эта форма цитокина не обладает активностью, но способна активироваться с помощью специфической металлопротеазы ADAM17, под действием которой мембрано-связывающий фрагмент отщепляется и образуется растворимый ФНО с молекулярной массой 17 кДа (157 аминокислот). Новейшие исследования в этой области показывают, что ADAM17 активируется зависимыми от гипоксии механизмами [10] с помощью EGFR / PI3K / Akt пути. Поскольку гипоксия является ведущим звеном в патогенезе изучаемой нами патологии [8, 9], это еще раз подтверждает необходимость изучения особенностей влияния цитокиновых механизмов, в том числе ФНО- α при кардиосклеротическом процессе у животных с разной резистентностью к гипоксии.

Целью нашего исследования является изучение особенностей изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови при диффузном кардиосклеротическом процессе, а также изучение влияния врожденной устойчивости к гипоксии на эти изменения.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 96 белых лабораторных крысах-самцах массой 190-250 г. Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария, получали сбалансированное питание. Эксперименты проводились с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), и Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001).

Используя методику В.Я. Березовского, животных разделили на экспериментальные группы, в зависимости от их устойчивости к гипоксии: низкоустойчивых (НГЖ), среднеустойчивых (СГЖ) и высокоустойчивых к гипоксии животных (ВГЖ). Данная методика базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели.

Животным основных групп моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз (ДКС) по методике М.Р. Хары, А.С. Сатурской [11] путем двукратного, с интервалом в 7 суток, введения раствора адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и введения 1,0 мл 5% раствора кальция глюконата в расчете на 100 г массы животного интраперитонеально.

Эвтаназию животных осуществляли путем тотального кровопускания под общей анестезией с помощью интраперитонеального введения тиопентала натрия (50 мг/кг), поэтапно выводя животных с эксперимента через 7, 14 и 30 суток после моделирования ДКС (по 8 особей каждой группы). В качестве объективного критерия эффективности экспериментальной модели использовали морфологическое исследование миокарда для выявления соединительнотканых элементов с помощью окраски гистологических препаратов по Масону [12] на этапе 30 суток ДКС.

В сыворотке крови определяли концентрацию ФНО- α [7] методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc» в соответствии с инструкциями фирмы-производителя на анализаторе STAT-FAX и выражали в нг/л.

Статистическая обработка результатов выполнена в отделе системных статистических исследований ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здраво-

охранения Украины» в программном пакете Statsoft STATISTICA 6.0. («Statsoft», США) с использованием непараметрических методов оценки полученных данных. Рассчитывали значение средней арифметической выборки (М) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения содержания ФНО- α в сыворотке крови крыс после моделирования ДКС показали, что концентрация исследуемого цитокина значительно увеличивалась. На начальном этапе наблюдения, через 7 суток после моделирования ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови животных возрастало (табл. 1), но с неодинаковой интенсивностью в группах с различной устойчивостью к гипоксии.

У низкоустойчивых к гипоксии животных этот показатель был в 3,2 раза больше ($p < 0,001$) на этапе наблюдения 7 суток ДКС, чем у контрольных крыс с низкой устойчивостью к гипоксии. Дальнейшее развитие кардиосклеротического процесса сопровождалось повышенной продукцией этого цитокина, и на этапе наблюдения 14 суток ДКС он был в 2,9 раза больше ($p < 0,001$), а на 30 суток ДКС – в 2,6 раза больше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе низкоустойчивых к гипоксии животных.

У крыс со средней устойчивостью к гипоксии изменения содержания ФНО- α в сыворотке крови были менее интенсивными. Через

7 суток после моделирования ДКС показатель был выше показателя контрольной группы в 2,3 раза ($p < 0,001$). На следующих этапах наблюдения показатель несколько снижался, но оставался на высоком уровне: через 14 суток ДКС – был в 2,1 раза ($p < 0,001$) выше, чем у контрольной группы СГЖ, а через 30 суток – соответственно в 1,9 раза ($p < 0,01$) выше.

Высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС среагировали наименее интенсивными изменениями содержания ФНО- α в сыворотке крови. Через 7 суток после моделирования ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови было на 53,0% ($p < 0,01$) больше, чем у контрольной группы ВГЖ, через 14 суток ДКС – на 44,0% ($p < 0,01$), а через 30 суток – на 39,0% ($p < 0,01$) больше, чем содержание ФНО- α в сыворотке крови контрольных животных с высокой устойчивостью к гипоксии.

Сопоставление концентрации ФНО- α в сыворотке крови в контрольных группах животных с различной устойчивостью к гипоксии показало, что достоверных отличий этого показателя до моделирования патологии не наблюдалось. При развитии экспериментального кардиосклероза, на этапе наблюдения 7 суток ДКС концентрация ФНО- α в сыворотке крови группы НГЖ была больше, чем у СГЖ на 45,1% ($p < 0,001$), а у ВГЖ этот показатель был на 40,1% ($p < 0,001$) меньше, чем у СГЖ (рис. 1). Различия между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии на данном этапе составляло 2,42 раза ($p < 0,001$). На этапе наблюдения 14 суток ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови у НГЖ было больше, чем животных со средней устойчивостью к гипоксии на 39,6% ($p < 0,001$). У животных с высокой устойчивостью к гипоксии этот показатель был ниже, чем в группе СГЖ на

Таблица 1 – Концентрация ФНО- α , нг/л, в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии на этапах развития диффузного кардиосклероза, ($M \pm m$)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС		
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)	30 суток (n=8)
Низкоустойчивые	1,44 $\pm$ 0,09	4,63 $\pm$ 0,11 $p < 0,001$	4,23 $\pm$ 0,19 $p < 0,001$	3,74 $\pm$ 0,14 $p < 0,001$
Среднеустойчивые	1,41 $\pm$ 0,11	3,19 $\pm$ 0,12 $p < 0,001$	3,03 $\pm$ 0,12 $p < 0,001$	2,86 $\pm$ 0,11 $p < 0,001$
Высокоустойчивые	1,25 $\pm$ 0,11	1,91 $\pm$ 0,15 $p < 0,01$	1,80 $\pm$ 0,12 $p < 0,01$	1,74 $\pm$ 0,17 $p < 0,01$

Примечание: p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю контрольной группы животных.

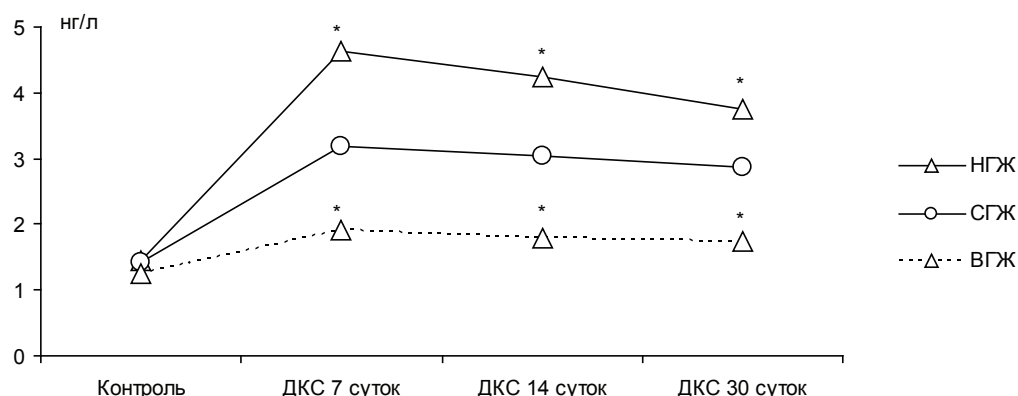


Рисунок 1 – Динамика концентрации ФНО-α в сыворотке крови у животных с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС):
* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к показателю группы среднеустойчивых к гипоксии животных на данном этапе наблюдения).

40,5% ($p < 0,001$). Различие между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии по показателю концентрации ФНО-α в сыворотке крови на данном этапе составляло 2,35 раза ($p < 0,001$), а к этапу наблюдения 30 суток ДКС – 2,1 раза ($p < 0,001$).

У НГЖ концентрация ФНО-α в сыворотке крови на этапе наблюдения 30 суток ДКС была больше, чем в группе СГЖ на 30,8% ($p < 0,01$). У животных с высокой устойчивостью к гипоксии этот показатель на данном этапе был меньше, чем показатель в группе среднеустойчивых к гипоксии животных на 39,2% ($p < 0,001$). В целом можно утверждать, что на всех этапах наблюдения при развитии диффузного кардиосклероза содержание ФНО-α в сыворотке крови у животных с низкой устойчивостью к гипоксии удерживалось выше, а у животных с высокой устойчивостью к гипоксии – ниже уровня показателя среднеустойчивых к гипоксии животных.

Обсуждение

Анализ полученных результатов по оценке содержания ФНО-α в сыворотке крови животных, которым моделировали ДКС, представляет значительный интерес, ввиду того, что этот цитокин является одним из центральных цитокинов, которые принимают участие в обеспечении патофизиологических механизмов при различных заболеваниях.

Экспрессия ФНО-α запускает каскад клеточных реакций, что в итоге приводит к продукции других цитокинов, необходимых для поддержания воспалительного процесса.

ФНО-α проявляет способность активировать тканевые и иммунные клетки, индуцируя экспрессию множества цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [13].

Активация продукции цитокинов под влиянием увеличения содержания ФНО-α в первую очередь регулирует развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани. Цитокины также способны воздействовать на иммунную систему, осуществляя взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций [13]. Среди очень большого разнообразия цитокинов, а сейчас известно уже более 100 веществ, относящихся к семейству цитокинов [13], именно ФНО-α уделяют до сих пор особое внимание в патогенезе развития множества заболеваний, как неспецифическому, но, иногда, решающему фактору. Известно, что цитокины, и в частности ФНО-α, могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней [14], а также индуцировать апоптоз и ремоделирование миокарда [15]. Сигнал к апоптозу проводится с участием специфического участка рецепторов группы ФНО, так называемого «домена смерти» (death domain). Дифференцировочный сигнал, приводящий к выбору пути развития либо терминальной дифференциров-

ки клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). G-белки участвуют в передаче сигнала от хемокинов, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток. Существует несколько вариантов проявления биологической активности в зависимости от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора, что связано с особенностями конкретных клеток-мишеней [16].

В полученных нами данных четко просматривается реакция увеличения содержания ФНО- α в ответ на инициацию повреждения кардиомиоцитов. В то же время, поддержание содержания ФНО- α на высоком уровне на всех этапах наблюдения, по нашему мнению, свидетельствует о продолжении ишемических и некротических изменений в миокарде. Это подтверждается полученными нами ранее данными о повышенном содержании первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , ИЛ-6 при моделировании ДКС [9]. ФНО- α может и сам быть причиной окислительного стресса, посредством активации фосфолипазы A2, которая стимулирует образование эйкозаноидов, ингибирующих фермент митохондриальную MnSOD. Этот фермент метаболизирует супероксид-анион, поэтому при его ингибировании происходит накопление супероксид-анионов и повреждение митохондриальной мембраны. Умеренное, но не чрезмерное, увеличение содержания ФНО- α и других провоспалительных цитокинов на начальном этапе развития патологии следует рассматривать как положительное явление, поскольку цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани [13]. Но полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении продукции ФНО- α при развитии ДКС на первом этапе наблюдения, особенно у низкоустойчивых к гипоксии животных. Продолжающаяся ишемия и вторичное повреждение ткани миокарда приводит к хронизации процесса, что подтверждается поддержанием продукции ФНО- α на высоком уровне при дальнейшем наблюдении. Результаты показали, что наименее интенсивная продукция ФНО- α при моделируемой патологии была у высокоустойчивых

к гипоксии животных. Ввиду того, что концентрация повреждающих агентов, используемых в данной модели, слишком велика, патологический процесс все же развивается. Учеными Caretti A., Morel S. и др. получены убедительные данные о значительном увеличении содержания гипоксия-индуцированного фактора (HIF) при экспериментальной гипоксии миокарда [17]. В условиях хронической гипоксии рост уровня HIF-1 α приводит к необратимому повреждению структур миокарда и развитию фиброза [17].

Гипоксические влияния также ведут к значительным кардиосклеротическим изменениям при старении организма. Исследования в этой области [18] показали, что возрастные изменения сопровождаются соответствующими изменениями в системе HIF, которые лежат в основе пониженной способности пожилых людей справляться с гипоксией. Есть также некоторые свидетельства того, что HIF функционально связан с самим процессом старения [18]. Основными точками воздействия HIF-1 α при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпитеально-мезангиальной трансформации, модуляция процессов воспаления [19].

Заключение

1. При моделировании ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови животных значительно возрастает до этапа наблюдения 7 суток ДКС и удерживается на высоком уровне на этапах наблюдения 14 и 30 суток ДКС.

2. Интенсивность увеличения содержания ФНО- α в сыворотке крови животных в группах с различной устойчивостью к гипоксии неодинаковая: наибольшая – у низкоустойчивых к гипоксии животных и наименьшая – у высокоустойчивых к гипоксии животных, что играет решающую роль в развитии кардиосклероза у животных с различной резистентностью к гипоксии.

Перспективы дальнейших исследований. Принимая во внимание то, что ФНО- α относится к группе факторов роста и дифференцировки Т и В лимфоцитов, полученные в экспериментальной работе результаты определяют дальнейший путь изучения данной патологии. Целесообразно изучить реакцию иммунной системы у животных с разной резистентностью к

гипоксии на этапах развития кардиосклеротического процесса.

Литература

1. Effects of telmisartan on inflammation and fibrosis after acute myocardial infarction in rats / Z. Song [et al.] // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2014 Sep. – Vol. 94, N 33. – P. 2628–2633.
2. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium / S. D. Iglezias [et al.] // *Virchows. Arch.* – 2008 Sep. – Vol. 453, N 3. – P. 233–241.
3. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients / V. M. C. Salemi [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 400–405.
4. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // J. Kuusisto [et al.] // *Heart.* – 2012 Jul. – Vol. 98, N 13. – P. 1007–1013.
5. Westermann, D. Does inflammation trigger fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a burning question? / D. Westermann // *Heart.* – 2012 Jul. – Vol. 98, N 13. – P. 965–966.
6. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian [et al.] // *Circ. Res.* – 2004 Jun. – Vol. 94, N 1. – P. 1543–1553.
7. Сенников, С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // *Цитокины и воспаление.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
8. Сатурская, А. С. Особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс в зависимости от их врожденной устойчивости к гипоксии [Электронный ресурс] / А. С. Сатурская // *Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал.* – 2015. – Т. 14, вып. 1. – Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-45-html/saturskaya/saturskaya.htm>
9. Сатурская, А. С. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / А. С. Сатурская, Ю. И. Бондаренко, В. Е. Пелых // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 66–78.
10. Wang, X. J. ADAM17 mediates hypoxia-induced drug resistance in hepatocellular carcinoma cells through activation of EGFR/PI3K/Akt pathway / X. J. Wang, C. W. Feng, M. Li // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013 Aug. – Vol. 380, N 1/2. – P. 57–66.
11. Пат. 66297 Украина, МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования диффузного кардиосклероза / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурская А. С., Пелых В. Е. ; заявитель и патентообладатель Терн. гос. мед. ун-т им. И. Я. Горбачевского. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
12. Меркулов, Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 424 с.
13. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – № 2. – С. 16–22.
14. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro / S. Neuhooff [et al.] // *Experimental Hematology.* – 2007 Jul. – Vol. 35, N 1. – P. 1119–1131.
15. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways / S. B. Haudek [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007 Sep. – Vol. 117, N 9. – P. 2692–2701.
16. Heim, M. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus / M. Heim // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1996 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 1–12.
17. Heart HIF-1 α and MAP kinases during hypoxia: are they associated in vivo? / A. Caretti [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2007 Jul. – Vol. 232, N 7. – P. 887–894.
18. Katschinski, D. M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? / D. M. Katschinski // *Exp. Gerontol.* – 2006 May. – Vol. 41, N 5. – P. 482–484.
19. HIF-1 α and HIF-2 α induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014 Oct. – Vol. 44, N 10. – P. 989–999.

Поступила 06.03.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Сатурская А.С. – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 46000, г. Тернополь, ул. Чехова, 3, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», кафедра патологической физиологии. E-mail: saturska.gs@gmail.com – Сатурская Анна Степановна.

© DELEVSKAYA V.Y., 2015

THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE ON EXTRACELLULAR MATRIX METABOLISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

DELEVSKAYA V.Y.

Kharkiv National Medical University, the Ukraine

Резюме.

Цель – изучение влияния блокады альдостероновых рецепторов на метаболизм экстрацеллюлярного матрикса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких II-III степени бронхообструкции. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа (41 больной) получала базисную терапию, вторая группа (39 пациентов) дополнительно получала спиронолактон в дозе 50 мг один раз в день в течение 3 месяцев. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови пациентов измеряли резорциновым методом, ММП-9 – иммуноферментным методом. Лабораторное исследование проводили всем пациентам до и после лечения. Результаты. Включение спиронолактона в базисную терапию пациентов с артериальной гипертензией и хроническим обструктивным заболеванием легких приводило к снижению уровня хондроитин-6-сульфатов и повышению уровня гепарансульфатов/кератансульфатов, что сопровождалось снижением уровня ММП-9 в сыворотке крови ($p < 0,05$). Побочных эффектов при применении спиронолактона у исследованных пациентов не наблюдалось.

Заключение. Добавление спиронолактона в базисную схему лечения хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией и хроническим обструктивным заболеванием легких приводит к положительным изменениям метаболизма экстрацеллюлярного матрикса и снижению активности процессов деградации в соединительной ткани, что может объяснять положительное влияние спиронолактона на сердечно-сосудистую систему и предупреждение прогрессирования сердечной недостаточности.

Ключевые слова: спиронолактон, гликозаминогликаны, матриксная металлопротеаза-9, хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия.

Abstract.

Objectives. To study the effect of aldosterone receptors blockade on extracellular matrix metabolism in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. A total of 80 patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease of II-III degree of airways obstruction were included in the study. All patients were divided into 2 groups. The first group (41 patients) received basic therapy and the second group (39 patients) additionally received spironolactone in a daily dose of 50 mg during 3 months. The level of glycosaminoglycans in the blood serum of patients was measured by resorcin method and MMP-9 – by enzyme-linked immunosorbent assay. All patients underwent laboratory investigation before and after the treatment.

Results. The obtained results have shown, that the addition of spironolactone to the basic treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease led to the decreased level of serum chondroitin-6-sulphates and the increased level of heparansulfates/keratansulfates, which was accompanied by the decrease of MMP-9 level in the blood serum ($p < 0,05$). No adverse effects while using spironolactone were registered in the studied patients.

Conclusions. The addition of spironolactone to the basic treatment of heart failure in the patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease results in positive changes of ECM metabolism and the reduction in the activity of connective tissue degradation processes, that might contribute to the positive effect of spironolactone on cardiovascular system and progression of heart failure.

Key words: spironolactone, glycosaminoglycans, matrix metalloprotease-9, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

Arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often coexist together and overburden the course of each disease. Thus, COPD was reported to adversely impact on prognosis of heart failure patients, being an independent predictor of mortality and hospitalization [1, 2]. Pathophysiology of heart failure in this cohort of patients remains to be determined. In recent years the attention of researchers has been focused on the role of extracellular matrix (ECM) metabolism in the progression of heart failure [3]. The effect of both AH and COPD on extracellular matrix metabolism up to date is a poorly understood issue.

It is known that ECM is altered in the airway walls of patients with COPD [4]. The ECM is a complex structured network of secreted macromolecules and matrix metalloproteases that provide the basis of cell-cell and cell-matrix interactions. In the lung ECM components fundamentally influence the structure and function of the airways. Glycosaminoglycans (GAGs) are one of the main representatives of ECM. GAGs due to the differences in the structure have been differentiated into chondroitin sulfates, dermatan sulfates, heparin, heparan sulfates, hyaluronic acid and keratan sulfates.

The role of GAGs in the development and progression of respiratory and heart failure is widely discussed. Thus, changes of specific GAGs levels with accumulation of their different fractions were reported in patients with AH by Cullman et al. Besides, excessive ECM turnover is considered to contribute to congestive heart failure [3].

On the other hand, it is well known, that ECM metabolism is strongly modulated by specific enzymes – matrix metalloproteases. Thus, alveolar wall degrading enzyme matrix metalloprotease-9 (MMP-9) has been found to be involved in COPD progression. It is considered to play a crucial role in the pathogenesis of tissue damage and fibrosis, stimulating the production of various collagens and ECM proteins. Moreover, MMP-9 is found to be associated with ischemic heart disease, acute coronary syndrome and AH [7, 8, 9]. The fact of strong relationships between MMP-9 and GAGs induces the search for therapeutic regulation of ECM degradation processes and activity of MMP-9 in order to reduce high level of mortality in patients with concomitant lung and heart pathologies.

In recent years aldosterone antagonists are prescribed to the patients with heart failure, and variety of studies have shown that these drugs reduce the risk of hospitalization and death from cardiovascular diseases [3, 10]. Hence the aim of the present study is to investigate the role of spironolactone on ECM turnover and MMP-9 activity as they are strongly involved in the pathogenesis of COPD and AH.

Material and methods

80 patients with II stage of AH and COPD of the 2nd - the 3rd degree of bronchial obstruction (GOLD 2-3) according to GOLD criteria were recruited in the study.

The diagnosis of COPD was made on the basis of typical symptoms, modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale, COPD Assessment Tool (CAT) and spirometry according to GOLD guidelines (GOLD 2014) [11]. Diagnosis of AH was made according to ESH/ESC criteria that consider the values of blood pressure over 140/90 mmHg as hypertension [12].

The criteria of exclusion from the study are: oncological diseases, tuberculosis, respiratory tract infections, strokes and myocardial infarctions in anamnesis.

The first group consisted of 41 patients with AH and GOLD 2-3 (24 males and 17 females, their mean age was $64,31 \pm 1,74$) treated with standard therapy of COPD and AH with using β_2 -agonists, corticosteroids, anticholinergics, ACE inhibitors and diuretics. The second group consisted of 39 patients (23 males and 16 females, their mean age was $61,42 \pm 2,5$) with AH and GOLD 2-3, who in addition to standard therapy received spironolactone in a dose of 50 mg per day for 3 months.

All the patients underwent general clinical and biochemical investigations and spirometry. Isolation and fractionation of serum GAGs was performed by means of resorcin method [13]. The first fraction included chondroitin-6-sulphates, the second one – chondroitin-4-sulphates/dermatansulfates and the third one – heparansulfates/keratansulfates. Serum glycoproteins were measured by a modified Steinberg-Dotsenko method [14]. The investigation of serum chondroitinsulfates was performed by Nemeth-Csoka method in Sluczki L. I. modification [15].

Serum MMP-9 concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, using antibody-coated microwell plate kit for in vitro diagnosis (eBioscience, Vienna, Austria) according to the manufacture instructions.

Statistical analysis was performed by the software Statistica for Windows 10.0. Data are presented as mean values and standard error of mean ($M \pm m$). The comparison of data was performed by Mann-Whitney criterion. Valid values were considered at the level of $p < 0,05$.

Results

The investigation of parameters of ECM metabolism in patients with AH and COPD showed some changes after the basic therapy. Thus, patients with AH and GOLD 2 demonstrated decrease of glycoproteins level by 8,1% and chondroitin-6-sulfates level – by 2,8% ($p < 0,05$), indicating the slight reduction of inflammation in the connective tissue after traditional drug therapy (Table 1). Whereas no statistically significant differences in the levels of MMP-9, total GAGs, chondroitinsulfates, chondroitin-4-sulfates / dermatansulfates and heparansulfates / keratansulfates were observed.

While analyzing the data of patients with AH and GOLD 3, who received basic therapy, we observed only the decrease of glycoproteins by 4,1% ($p < 0,05$), while serum levels of different GAGs fractions remained unchanged (Table 2).

According to our previous study [16] the altered fractional GAGs composition and high

levels of serum MMP-9 indicate a significant ECM degradation with connective tissue turnover and intensification of systemic inflammation in patients with AH and COPD, associated with significant worsening of their structural and functional echocardiographic characteristics and increased risk of cardiovascular events.

Since basic therapy of AH and GOLD 3 does not affect the altered GAGs composition and intensity of ECM degradation and does not improve life prognosis of the studied patients, there is a necessity of the study of the additional therapy.

Thus, different results were obtained in spironolactone-treated patients with AH and GOLD 2. Comparing to the data before treatment the patients demonstrated a significant decrease of glycoproteins by 26,6% and chondroitinsulfates by 28,5% ($p < 0,05$). They also showed an improvement in the altered fractional composition of GAGs, characterized by decreased serum chondroitin-6-sulfates (by 8,4%) and increased chondroitin-4-sulfates / dermatansulfates (by 9%) and heparansulfates / keratansulfates (by 16,6%) ($p < 0,05$).

Since there is evidence that MMP-9 promotes ECM reorganization, it was important to analyze its dynamics after the treatment with aldosterone antagonist. Thus, it was found that serum MMP-9 concentration decreased by 18,4% ($p < 0,05$).

MMP-9 is known to play an important role in cardiovascular and lung pathology. Thus, Tayebjee M. H., Jasmin W. S., Yabluchanskiy A. et al. showed that patients with AH had higher

Table 1 – Dynamics of serum MMP-9 and ECM metabolism biomarkers in patients with AH combined with GOLD 2 after basic therapy with and without spironolactone, ($M \pm m$)

Parameter	Basic therapy (n=20)		Basic therapy + spironolactone (n=19)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Total GAGs (g/l)	0,111 $\pm$ 0,001	0,111 $\pm$ 0,001	0,112 $\pm$ 0,001	0,107 $\pm$ 0,001
Chondroitin-6-sulfates (g/l)	0,070 $\pm$ 0,001	0,068 $\pm$ 0,001*	0,071 $\pm$ 0,001	0,065 $\pm$ 0,001*
Chondroitin-4-sulfates/ dermatan-sulfates (g/l)	0,023 $\pm$ 0,001	0,023 $\pm$ 0,001	0,022 $\pm$ 0,001	0,024 $\pm$ 0,001*
Heparansulfates/ keratansulfates (g/l)	0,013 $\pm$ 0,001	0,019 $\pm$ 0,001	0,018 $\pm$ 0,001	0,021 $\pm$ 0,001*
Chondroitinsulfates (g/l)	0,29 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,01	0,28 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,01*
Glycoproteins (g/l)	0,61 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,01*	0,60 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,01*
MMP-9 (ng/ml)	12,25 $\pm$ 0,82	12,01 $\pm$ 0,67	10,40 $\pm$ 0,51	8,48 $\pm$ 0,45*

Note: * - $p < 0,05$.

Table 2 – Dynamics of serum MMP-9 and ECM metabolism biomarkers in patients with AH combined with GOLD 3 after basic therapy with and without spironolactone, ($M \pm m$)

Parameter	Basic therapy (n=21)		Basic therapy + spironolactone (n=20)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Total GAGs (g/l)	0,111 $\pm$ 0,001	0,110 $\pm$ 0,001	0,112 $\pm$ 0,001	0,111 $\pm$ 0,001
Chondroitin-6-sulfates (g/l)	0,073 $\pm$ 0,001	0,072 $\pm$ 0,001	0,074 $\pm$ 0,001	0,068 $\pm$ 0,001*
Chondroitin-4-sulfates/ dermatan-sulfates (g/l)	0,022 $\pm$ 0,001	0,021 $\pm$ 0,001	0,021 $\pm$ 0,001	0,022 $\pm$ 0,001
Heparansulfates/ keratansulfates (g/l)	0,016 $\pm$ 0,001	0,017 $\pm$ 0,001	0,017 $\pm$ 0,001	0,020 $\pm$ 0,001*
Chondroitinsulfates (g/l)	0,22 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,01
Glycoproteins (g/l)	0,72 $\pm$ 0,01	0,69 $\pm$ 0,01*	0,74 $\pm$ 0,01	0,63 $\pm$ 0,01*
MMP-9 (ng/ml)	13,34 $\pm$ 0,74	13,10 $\pm$ 0,62	14,60 $\pm$ 0,78	12,62 $\pm$ 0,65*

Note: * - $p < 0,05$.

levels of MMP-9 comparing with those with normal blood pressure [7, 9, 17]. Zervoudaki A. et al. reported a relationship between the level of MMP-9 and MMP-9 gene in patients with AH [18]. Moreover, the expression of serum MMP-9 was found to be increased in patients with acute coronary syndrome [19]. Study of Kalela A. et al. in patients with coronary atherosclerosis revealed that serum concentrations of MMP-9 were gradually increased according to the number of affected arteries and remained statistically significant after adjusting for age, sex and diabetes [20]. Furthermore, Blankenberg S. et al. according to the study, which included 1127 individuals with coronary artery atherosclerosis, suggested the use of MMP-9 as a new additional predictor of cardiovascular mortality [21]. The results of this study showed that average concentration of MMP-9 in the coronary sinus of patients who died of cardiovascular events was significantly higher than that of patients without fatal cardiovascular events. Apart from that, the study of Zhong-Xuan Ye. et al., which included 91 patients with ischemic heart disease with confirmed coronary atherosclerosis and further revascularization showed that the initial level of serum MMP-9 was an independent predictor of adverse cardiovascular events after revascularization and even more significant than C-reactive protein [22].

Thus, the evidence of MMP-9 as a marker of vascular and coagulation hemostasis disorders, leading to the increased risk of cardiovascular complications [8], suggests the necessity of MMP-9 decrease in patients with high cardiovascular risk.

No surprise, that Onal I. K. and colleagues even chose for the subject of their research the dynamics of MMP-9 as a criterion for efficacy of antihypertensive therapy in patients with AH [23]. Therefore, we consider the observed in the present study decrease of MMP-9 by addition of spironolactone as a favorable change in ECM turnover.

Up to date, the ability of spironolactone to modulate the activity of matrix metalloproteinases has been reported only concerning MMP-2 [24]. Taking into account the studies of foreign researchers, who mentioned the ability of aldosterone to activate MMP-9, the decrease of MMP-9 in patients with AH and COPD by aldosterone antagonist spironolactone is pathogenetically explained [25].

The addition of spironolactone to the basic therapy in patients with AH and GOLD 2 compared with basically-treated patients showed lower levels of glycoproteins by 21,1%, chondroitinsulfates – by 23% chondroitin-6-sulfates – by 4,4%, MMP-9 – by 29,3% and higher levels of heparansulfates / keratansulfates by 10,5% ($p < 0,05$). Spironolactone-induced restoring of the balance of GAGs fractional composition, associated with inhibition of MMP-9, contributes to the prevention of further ECM degradation and excessive growth of connective tissue in the inflammatory foci and hence possibly lead to the improvement of significant structural and functional changes in myocardium and bronchopulmonary tree inherent to both AH and COPD.

Spironolactone-treated patients with AH and GOLD 3 comparing with the data before

the treatment revealed a significant decrease of glycoproteins by 14,8%, chondroitin-6-sulfates by 7,4%, MMP-9 by 13,5% and increase of heparansulfates / keratansulfates by 17,6% ($p<0,05$).

Comparing with basically-treated patients spironolactone-treated patients demonstrated lower levels of glycoproteins by 8,6%, chondroitinsulfates – by 13,8%, chondroitin-6-sulfates – by 4,1% and increase of heparansulfates / keratansulfates by 17,6% ($p<0,05$).

Thus, aldosterone blockade exhibited a beneficial effect on connective tissue metabolism in patients with AH and COPD, as evidenced by the redistribution of GAGs fractional composition with the decrease of nonsulfated GAGs and increase of highsulfated ones.

Moreover, patients with AH and GOLD 3, who received spironolactone, comparing with those who received basic treatment, showed a significant decrease of MMP-9 level – by 3,6% ($p<0,05$), that might have a positive effect on reducing the risk of cardiovascular complications.

Conclusions

Therefore, the obtained results confirm the cardioprotective properties of spironolactone. The present study lightened the evidence of beneficial effects of spironolactone on ECM metabolism and may explain its ability to improve survival prognosis and reduce hospitalizations in heart failure patients. Prescribed even in small doses, spironolactone is also beneficial for pharmacoeconomic criteria, simple dosing and good tolerability.

References

1. Rutten, F. H. Diagnosis and management of heart failure in COPD / F. H. Rutten // *Eur. Respir. Monogr.* – 2013. – N 59. – C. 50–63.
2. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure / D. Rusinaru [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008 Feb. – Vol. 101, N 3. – P. 353–358.
3. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999 Sep. – Vol. 341, N 10. – P. 709–717.
4. Extracellular matrix composition in COPD / R. Annoni [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 201 Dec. – Vol. 40, N 6. – P. 1362–1373.
5. Cullmann D., Burgard G., inventors. Use of Hyaluronidase for the Prevention or Treatment of Arterial Hypertension or Cardiac Insufficiency. US patent 2010/0092450 A1 Apr 15.
6. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression / B. Brajer [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2008 Dec. – Vol. 59, N 6. – P. 145–152.
7. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity are Associated with Systolic Hypertension and Arterial Stiffness / W. S. Yasmin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 372.
8. Increases in Interleukin-6 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Infarct-Related Coronary Artery of Acute Myocardial Infarction / H. Funayama [et al.] // *Circ. J.* – 2004 May. – Vol. 68, N 5. – P. 451–454.
9. Tissue inhibitor of MMP-1 and MMP-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation / M. H. Tayebjee [et al.] // *AJH.* – 2004 Sep. – Vol. 17, N 9. – P. 770–774.
10. Effects of spironolactone treatment in elderly women with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / K. M. Kurrelmeyer [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2014 Aug. – Vol. 20, N 8. – P. 560–568.
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. – Available from: <http://www.goldcopd.org>.
12. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
13. Patent UA 29198 MPC (2006) G 01N 33/48. Method of determination of fractions of sulfated hexosaminoglycans / State Institution «Prof. M. I. Sytenko Institute of Pathology of Spine and Joints of NAMCU» Kharkov State Zooveterynary Academy; F. S. Leontyeva [et al.]. – № u 200708505; request data 24.07.2007; publ. data 26.11.2007. – Bull. № 20.
14. Горячковский, А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – 2-е изд., испр. и доп. – Одесса : Астропринт, 1998. – 608 с.
15. Біохімічні методи дослідження крові хворих : методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України /

- В. І. Левченко [та ін.]. – Київ : Райдуга, 2004. – 104 с.
16. Делевська, В. Ю. Фактори фіброзу та деградації екстрацелюлярного матрикса в ремоделюванні міокарда лівого шлуночка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з артеріальною гіпертензією / В. Ю. Делевська // Вісник морської медицини. – 2014. – № 3/4. – С. 25–31.
 17. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease / A. Yabluchanskiy [et al.] // Physiology (Bethesda). – 2013 Nov. – Vol. 28, N 6. – P. 391–403.
 18. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. Zervoudaki [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2003 Feb. – Vol. 17, N 2. – P. 119–124.
 19. Phatharajaree, W. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction / W. Phatharajaree, A. Phrommintikul, N. Chattipakorn // Can. J. Cardiol. – 2007 Jul. – Vol. 23, N 9. – P. 727–733.
 20. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease / A. Kalela [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2002. – Vol. 62, N 5. – P. 337–342.
 21. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg [et al.] // Circulation. – 2003 Apr. – Vol. 107, N 12. – P. 1579–1585.
 22. Baseline serum matrix metalloproteinase-9 level predicts long term prognosis after coronary revascularizations in stable coronary artery disease / Z-X. Ye [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2008 Mar. – Vol. 41, N 4/5. – P. 292–298.
 23. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment / I. K. Onal [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2009 Jul. – Vol. 20, N 4. – P. 369–372.
 24. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension / C. S. Ceron [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2010 May. – Vol. 160, N 1. – P. 77–87.
 25. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes / M. K. Rude [et al.] // Hypertension. – 2005 Sep. – Vol. 46, N 3. – P. 555–561.

Поступила 30.03.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Делевская В.Ю. – аспирант кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61018, г. Харьков, ул. Балакирева, д. 23, кв. 10. E-mail: valentinka_1987@ukr.net – Делевская Валентина Юрьевна.

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНОЙ АНГИОАРХИТЕКТониКИ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ

ЛУЦЕНКО Н.С., ОЛЕЙНИК Н.С., ЕВТЕРЕВА И.А., ШАПОВАЛ О.С., ПОТЕБНЯ В.Ю.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», Украина

Резюме.

Цель. Ультразвуковая диагностика в настоящее время является одним из ведущих методов исследования при лейомиоме матки. В данной статье представлены данные комплексного ультразвукового исследования артерий матки при лейомиоме матки с помощью трансвагинальной эхографии в сочетании с доплерометрией.

Материалы и методы. Проведено обследование 30 здоровых пациенток и 45 с лейомиомой матки. Комплексное ультразвуковое исследование проводили на аппарате Voluson E8 (Великобритания) с трансвагинальным датчиком с частотой 3,5-9 МГц с функцией цветового доплеровского картирования (ЦДК). Анализ кривых скоростей кровотока производили в маточных сосудах и в доминирующем миоматозном узле с определением максимальной систолической скорости кровотока (МССК), индекса резистентности (ИР) и типа ангиоархитектоники узла.

Результаты. По данным доплерометрического исследования нами выявлены 4 типа ангиоархитектоники миоматозного узла: аваскулярный, периферический, смешанный и центральный. В зависимости от типа кровоснабжения узла проведена оценка индекса роста лейомиомы матки. Наиболее значимые показатели индекса роста матки отмечались при центральном и смешанном типах кровоснабжения миоматозного узла. Представлены значения объемов матки, доминирующих миоматозных узлов, МССК и ИР в маточных и опухолевых сосудах при различных типах лейомиомы матки. Полученные данные позволяют определять характер морфологического строения лейомиомы матки, интенсивность ее роста при различных типах ангиоархитектоники матки, тем самым обеспечивая дифференцированный подход к лечебной тактике.

Заключение. Допплерометрия при лейомиоме матки является неинвазивным и информативным методом оценки гемодинамических изменений, сопровождающих эту патологию.

Ключевые слова: лейомиома матки, доплерометрия, маточные сосуды.

Abstract.

Objectives. Ultrasound diagnosis is currently one of the leading investigation methods in uterine leiomyoma. This article presents the data of the integrated ultrasound examination of uterine arteries in uterine leiomyoma by means of transvaginal sonography combined with Dopplerometry.

Material and methods. The study involved 30 healthy subjects and 45 female patients with uterine leiomyoma. Integrated ultrasound examination was performed on the apparatus Voluson E8 (UK) with a transvaginal probe with the frequency of 3,5-9 MHz with the function of color Doppler mapping. The analysis of the blood flow velocities was made in the uterine vessels and in the dominant myoma node with the definition of maximum systolic circulation rate (MSCR), index of resistance (IR) and the type of angioarchitecture of the node.

Results. According to the data of Doppler research, we identified 4 types of angioarchitecture of the myoma node: avascular, peripheral, central and mixed. Depending on the type of node perfusion the evaluation of the growth index of uterine leiomyoma was made. The most significant indicators of the growth index of the uterus were registered in the central and mixed types of blood supply to the myoma node. The values of the uterine volumes, dominant myoma nodes, MSCR and IR in uterine and tumor vessels in different types of uterine leiomyoma are presented. The obtained data enable the definition of the nature of the morphological structure of uterine leiomyoma, the intensity of its growth in different types of angioarchitecture of the uterus, thereby providing for a differentiated approach to the treatment strategy.

Conclusion. Dopplerometry in uterine leiomyoma is a non-invasive and informative method of assessment of hemodynamic changes that accompany this pathology.

Key words: uterine leiomyoma, dopplerometry, uterine vessels.

Лейомиома матки (ЛМ) - это доброкачественная опухоль матки, которая клинически проявляется у значительной части женщин репродуктивного возраста различными симптомами: гиперполименорея, дисменорея, межменструальные кровотечения, хронические тазовые боли и симптомы сдавления. Кроме того, ЛМ может поставить под угрозу репродуктивную функцию женщины, возможно, способствуя ее снижению, выкидышам на ранних сроках, поздними осложнениями беременности. Несмотря на распространенность этого состояния, ЛМ исследуется недостаточно по сравнению с другими доброкачественными заболеваниями. Ультразвуковая диагностика в настоящее время является одним из ведущих методов исследования при лейомиоме матки, позволяющим оценить размеры, локализацию и структуру миоматозных узлов, визуализировать мелкие узлы даже у пациенток с ожирением. Повышение информативности УЗИ при лейомиоме матки стало возможным благодаря внедрению доплерографии. Однако диагностическое значение цветового доплеровского картирования (ЦДК) зачастую недооценивают. Этот метод позволяет не только по-новому подойти к проблеме с позиции оценки органного и внутриопухолевого кровотока, но и дает возможность прогнозировать клиническое течение лейомиомы матки [1, 2]. При проведении ЦДК возможна визуализация всех движущихся жидкостей организма с дальнейшей их оценкой. При анализе скоростей кровотока основными являются следующие параметры: максимальная систолическая скорость кровотока (МССК), которая отражает сократительную функцию сердца и эластичность стенок исследуемого сосуда, и конечная диастолическая скорость кровотока (КДСК), которая определяется сопротивлением периферического сосудистого русла. По ним рассчитываются «углонезависимые» индексы: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систолодиастолическое отношение (СДО). При увеличении сопротивления периферической части сосудистого русла уменьшается диастолический компонент кровотока, что приводит к повышению перечисленных индексов [3, 4]. Однако для комплексной оценки кровоснабжения узла необходимо оценивать как углонезависимые, так и углозависимые показатели, а

также типы ангиоархитектоники узла [1, 5].

Целью работы явилось изучение особенностей ангиоархитектоники при лейомиоме матки.

Материал и методы

Было обследовано 45 женщин в возрасте 30-55 лет (средний возраст $43,3 \pm 0,58$ лет) с лейомиомой матки без патологии эндометрия. В контрольную группу вошли 34 пациентки без патологии матки и придатков. Медиана объема матки в этой группе составила $57,9 \text{ см}^3$. Комплексное ультразвуковое исследование проводили на аппарате Voluson E8 (Великобритания) с трансвагинальным датчиком с частотой 3,5-9 МГц с функцией ЦДК. Анализ кривых скоростей кровотока производили в маточных сосудах и в доминирующем миоматозном узле с определением МССК, ИР и типа ангиоархитектоники узла. Статистический анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики при помощи программы Statistica (версия 6.0; Statsoft, США). Все данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (медианы), Q25 и Q75 процентилей. При сопоставлении двух независимых выборок использовался точный критерий Фишера (двухсторонний тест). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По данным доплерометрического исследования нами выявлены 4 типа ангиоархитектоники миоматозного узла:

1 тип - аваскулярные узлы (отсутствие кровотока в самом узле и по периферии);

2 тип - узлы с периферической васкуляризацией (наличие огибающих сосудов по периферии узла);

3 тип - узлы со смешанной васкуляризацией (наличие как огибающих, так и внутриузловых сосудов);

4 тип - узлы с центральной васкуляризацией (наличие только внутриузловых сосудов) [1, 6, 7].

У 22,2% пациенток зарегистрирован периферический кровоток при отсутствии центрального (периферический тип ангиоархи-

тектоники). Эти наблюдения расценены как простая форма лейомиомы матки. В 66,7% отмечались низкая и в 33,3% высокая скорости внутриопухолевого артериального кровотока. Индексы резистентности при данном типе были как средние, так и высокие (по 50%) [1, 5, 8].

У 38,9% женщин зарегистрирован выраженный внутриопухолевый кровоток. У этих пациенток отмечался интенсивный периферический и центральный кровоток в миоматозных узлах (центральный и смешанный типы). Эти случаи были расценены как пролиферирующая форма лейомиомы матки и требовали дальнейшего дообследования и лечения. При пролиферирующей форме в 28,6% случаев отмечались средние и в 71,4% высокие скорости артериального кровотока. В 100% наблюдений резистентность была низкая [1, 5, 8].

В 22,2% случаев выявлены аваскулярные миоматозные узлы (аваскулярный тип). Эти пациентки планированы для дальнейшего динамического наблюдения.

В зависимости от различных типов кровоснабжения узлов проводилась оценка темпа роста миомы. С этой целью использовали усовершенствованную профессором Косей Н.В. (2009) формулу расчета индекса роста миомы Тихомирова А.Л. (2006):

$$U = \frac{V - 50}{T},$$

где U – эхографический индекс роста ЛМ (см³ в месяц), V – объем матки по данным эхографии, T – весь период зарегистрированного ее существования (годы), 50 (см³) – средний

объем неизменной матки в активном репродуктивном возрасте [V]. При условии показателя индекса роста более 25 см³/мес можно считать миому матки быстрорастущей [9].

Отмечены существенные различия индекса роста миомы матки при различных типах ангиоархитектоники матки. Наиболее значимые показатели индекса роста матки отмечались при центральном и смешанном типах кровоснабжения миоматозного узла. По отношению к периферическому типу достоверность составила $p=0,0007$ и $p=0,01$ соответственно, а к аваскулярному- $p=0,000005$ и $p=0,0001$ (рис. 1). Учитывая, что ЛМ с быстрым ростом характеризуются более выраженной симптоматикой и пролиферативной активностью, наличие смешанного и центрального типа кровотока требует более активного подхода к тактике ведения пациенток. При наличии периферического типа ангиоархитектоники возможна коррекция консервативными методами терапии.

Полученные данные подтверждаются также при измерении объемов матки и доминирующего миоматозного узла. Так, минимальными оказались размеры матки и узлов при аваскулярном типе кровотока. Достоверно не отличались от аваскулярного типа узлы с периферическим кровотоком. Наибольшие показатели матки и узлов выявлены при смешанном и центральных типах ангиоархитектоники ($p<0,05$), что может свидетельствовать о выраженном пролиферативном потенциале миометрия при данных типах ангиоархитектоники матки (табл. 1).

Индексы периферического сопротив-

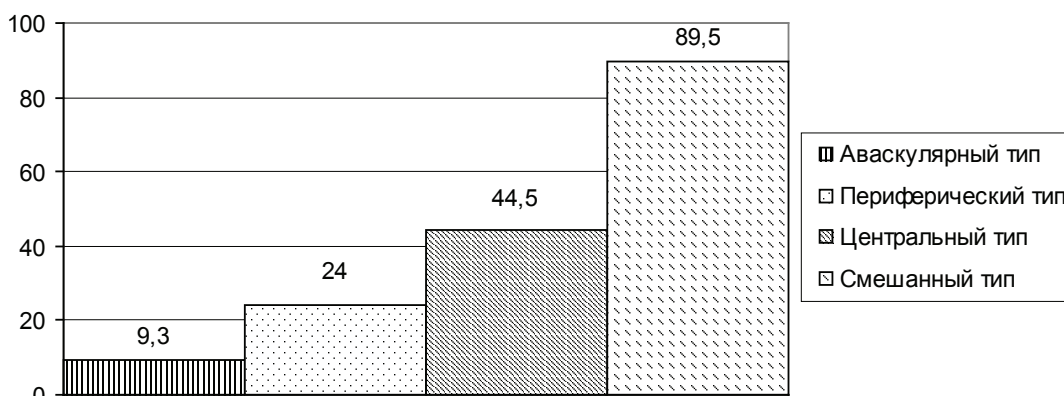


Рисунок 1 – Индекс роста лейомиомы матки в зависимости от типа кровотока в миоматозном узле: $p<0,05$ между группами.

Таблица 1 – Объем матки и диаметр доминирующего узла при различных типах ангиоархитектоники матки, Ме (Q25-Q75)

Объем матки и диаметр доминирующего узла	Тип ангиоархитектоники матки			
	аваскулярный тип (n=12)	периферический тип (n=12)	смешанный тип (n=15)	центральный тип (n=6)
V матки, см ³	87,9 (63; 103)	109 (65,5; 323)	198,5* (155; 276)	314,5* (131; 495)
d узла, мм	13 (10,5; 18,5)	25,5 (18,5; 65)	62* (54; 70)	62* (57; 73)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к периферическому и аваскулярному типам.

ления в маточных артериях при лейомиоме матки, в сравнении с аналогичными параметрами у здоровых женщин, оказались достоверно ниже ($p=0,000001$). Полученные показатели согласуются с литературными данными (ИР в норме по разным источникам составляет в среднем 0,65-0,98) [9, 10]. Показатели же МССК в маточных артериях при лейомиоме матки значительно выше, чем в контрольной группе, что говорит об усиленном кровоснабжении матки при наличии опухоли ($p=0,000001$) (табл. 2).

Проведя анализ данных клинических и

доплерометрических исследований кровотока, можно предположить, что ИР в маточных артериях зависит от гистологического строения миоматозного узла и говорит о степени пролиферации лейомиомы, что также дает возможность прогнозировать интенсивность роста опухоли. Так, при простой лейомиоме (периферический тип ангиоархитектоники) матки в репродуктивном возрасте медиана ИР в маточных артериях составила 0,78, тогда как при пролиферирующей (смешанный и центральный тип ангиоархитектоники) лейомиоме = 0,71 ($p=0,05$), а медиана внутрипу-

Таблица 2 – Показатели кровотока в маточных артериях и миоматозном узле у обследованных женщин, Ме (Q25-Q75)

Показатели кровотока	Лейомиома матки (n=34)		Контроль (n=34)	p
	Маточные артерии	Миоматозный узел	Маточные артерии	
МССК, см/с	48,7 * (39,8; 60,5)	47,3 (34,1; 79,1)	38,4 (31,8; 42,9)	$p=0,000001$
ИР	0,76 * (0,69; 0,82)	0,56 (0,51; 0,61)	0,84 (0,80; 0,86)	$p=0,000001$

Примечание: * – достоверность по отношению к контролю.

Таблица 3 – Показатели кровотока в маточных артериях в зависимости от типа кровоснабжения узла, Ме (Q25-Q75)

Тип ангиоархитектоники узла	Показатели кровотока		
	МССК, см/с	ИР	p
Аваскулярный тип (n=12)	44,1 (35,5; 48,9)	0,80 (0,78; 0,82)	* $p=0,4$
Периферический тип (n=12)	48,7 (43,4; 55,9)	0,78 (0,72; 0,83)	* $p=0,0009$
Смешанный и центральный тип (n=21)	49,1 (38,6; 68,1)	0,71 (0,67; 0,82)	* $p=0$
Контрольная группа (n=34)	38,4 (31,8; 42,9)	0,84 (0,80; 0,86)	

Примечание: * – достоверность по отношению к контролю.

Таблица 4 – Показатели кровотока в доминирующем миоматозном узле в зависимости от типа его ангиоархитектоники, Ме (Q25-Q75)

Тип ангиоархитектоники в доминирующем миоматозном узле	Показатели кровотока	
	МССК, см/с	ИР
Периферический тип (n=12)	28,7 (19,9; 46,7)	0,68 (0,62; 0,79)
Центральный тип (n=6)	79,1* (24,1; 89)	0,55* (0,54; 0,57)
Смешанный тип (n=18)	46,9* (35,9; 90,8)	0,55* (0,49; 0,59)

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к периферическому типу.

холевого кровотока составила - 0,68 и 0,55 соответственно ($p=0,005$) (табл. 3) [2].

По данным анализа значений индекса резистентности в маточных артериях в зависимости от васкуляризации миоматозного узла отмечены также достоверные различия: так, при васкуляризированных миоматозных узлах (с периферическим, смешанным и центральным типами ангиоархитектоники) медиана ИР в среднем составила 0,76 (0,69; 0,82), а при аваскулярной лейомиоме матки - 0,80 ($p=0,03$), что, в последнем случае, не имеет достоверных отличий от простой лейомиомы матки с периферическим типом ангиоархитектоники ($p=0,4$) (табл. 4).

Заключение

1. Выявлены 4 типа кровотока в опухолевых сосудах при лейомиоме матки: центральный, смешанный, периферический и аваскулярный. Тип и скорость кровотока в матке и ее узлах определяют темп роста лейомиомы матки.

2. Определение индекса роста ЛМ методом ультразвуковой диагностики может использоваться для оценки размеров матки и динамики роста опухоли с целью выбора индивидуальной тактики лечения.

3. При выборе тактики ведения пациенток с лейомиомой матки необходимо учитывать, что пациентки с аваскулярными миоматозными узлами не имеют динамики роста матки и узла и подлежат дальнейшему наблюдению. При смешанном и центральном типах кровотока (наиболее прогностически неблагоприятные), при которых имеется тенденция к более быстрому росту объемов как

миоматозных узлов, так и матки, требуется активная тактика врача.

Литература

1. Значение дополнительных методов диагностики в выборе метода лечения миомы матки / Н. С. Луценко [и др.] // Научная дискуссия: инновации в современном мире : сб. ст. по материалам XXIV междунар. науч.-практ. конф. - Москва, 2014. - № 4 (24). - С. 150-153.
2. Допплерография в гинекологии : рук. для врачей / под ред. Б. И. Зыкина, М. В. Медведева. - М. : Реальное время, 2000. - 152 с.
3. Петракова, С. А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки / С. А. Петракова, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 2. - С. 35-38.
4. Ионова, Е. А. Ультразвуковое исследование на этапах хирургического лечения узловой патологии щитовидной железы : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.19 / Е. А. Ионова. - Москва, 2008. - 304 с.
5. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология : курс лекций : в 3 т. Т. 2 / М. Н. Буланов. - М. : Видар, 2010. - 306 с.
6. Капустина, И. Н. Значение цветового доплерографического картирования в оценке типа миомы матки / И. Н. Капустина, И. С. Сидорова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2001. - № 1. - С. 27-32.
7. Эмболизация маточных артерий: новые технологии в лечении миомы матки / Н. С. Луценко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16, № 2, ч. 1. - С. 134-136.
8. Бабкина, А. В. Алгоритм дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки на основании данных ультразвукового исследования / А. В. Бабкина, А. В. Крутова, Н. В. Наумова // Фундаментальные

- исследования. - 2013. - № 11. - С. 17-21.
9. Косей, Н. В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Н. В. Косей. - Київ, 2009. - 466 с.
10. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – Москва ; Иваново : Изд-во МИК, 2004. - 496 с.

Поступила 16.02.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Луценко Н.С. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина;

Олейник Н.С. – соискатель кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина;

Евтерева И.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина;

Шаповал О.С. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина;

Потебня В.Ю. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 69096, г.Запорожье, ул. Чуйкова, д.24, кв. 101. E-mail: natalioleynik@yandex.ru – Олейник Наталья Сергеевна.

© СЮСЮКА В.Г., 2015

ОЦЕНКА РОЛИ ДЕГИДРОЭПИНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

СЮСЮКА В.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Резюме.

Цель исследования – дать оценку роли дегидроэпандростерона сульфата в механизмах адаптации беременных с нарушением психоэмоционального состояния.

Материал и методы. Обследовано 65 беременных сроком гестации 26-32 недели. Средний возраст обследуемых женщин составил $26,9 \pm 0,95$ лет. Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов. Количественную оценку концентрации дегидроэпандростерона сульфата (мкг/мл) и кортизола (нг/мл) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG (США).

Результаты. При оценке взаимосвязи исследуемых гормонов с уровнем тревожности установлена положительная корреляция ситуативной тревожности с уровнем К ($r=+0,695$, $p<0,05$) и с дегидроэпандростероном (ДГЭАС) ($r=+0,317$, $p<0,05$). Также отмечена высокая положительная связь личностной тревожности с уровнем ДГЭАС ($r=+0,632$, $p<0,05$) и низкая с уровнем К ($r=+0,267$, $p<0,05$).

Характеризуя уровень К и ДГЭАС у беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности ($481,0 \pm 44,98$ нг/мл и $1,59 \pm 0,25$ мкг/мл, соответственно); мы установили статистически достоверное ($p<0,05$) преобладание над соответствующими показателями среди беременных с уровнем тревоги 30 баллов и ниже ($337,0 \pm 25,14$ нг/мл и $1,21 \pm 0,32$ мкг/мл, соответственно).

Заключение. Оценка соотношения ДГЭАС и К не позволила установить статистически достоверной ($p>0,05$) разницы между показателем основной ($0,0034 \pm 0,0005$) и контрольной ($0,0035 \pm 0,0008$) групп, что дает возможность предположить компенсаторную роль уровня ДГЭАС по отношению к уровню К и его возможному повреждающему влиянию. Однако более низкие показатели корреляции в основной группе ДГЭАС с уровнем К по сравнению с показателями контрольной группы могут свидетельствовать о нарушении процессов адаптации беременных, связанном с увеличением уровня тревожности.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, тревожность, адаптация, кортизол и дегидроэпандростерона сульфат.

Abstract.

Objectives. To estimate the role of dehydroepiandrosterol sulfate in adaptation mechanisms of the pregnant women with psychoemotional state disorders.

Material and methods. 65 pregnant women with gestation term of 26-32 weeks were examined. The average age of the examined women made up $26,9 \pm 0,95$ years. Psychoemotional state of the pregnant women was estimated on the basis of the structured interview, questionnairing and psychological tests. Quantitative estimation of dehydroepiandrosterol sulfate (mkg/ml) and cortisol (ng/ml) in blood plasma was carried out with the method of immune-enzyme analysis by means of «SIRIO S» device using DRG test system (USA).

Results. During the estimation of interrelation of the investigated hormones with anxiety level the positive correlation of the state anxiety with C level ($r=+0,695$, $p<0,05$) and DHEAS ($r=+0,317$, $p<0,05$) was determined and we also noticed high positive relation of the trait anxiety with the level of DHEAS ($r=+0,632$, $p<0,05$) and low positive relation with C level ($r=+0,267$, $p<0,05$).

Characterizing C level and DHEAS in the pregnant women with middle and high level of state anxiety ($481,0 \pm 44,98$ ng/ml and $1,59 \pm 0,25$ mkg/ml, correspondingly) statistically reliable prevalence ($p<0,05$) over the correspondent indices among the pregnant women with anxiety level of 30 points and less ($337,0 \pm 25,14$ ng/ml and $1,21 \pm 0,32$ mkg/ml, correspondingly) was found.

Conclusion. The estimation of DHEAS and C ratio did not permit us to determine any statistically reliable difference ($p>0,05$) between the index of the main ($0,0034\pm0,0005$) and the control ($0,0035\pm0,0008$) groups and it enables us to suppose compensatory role of DHEAS level with respect to C level and its possible destructive effect

Key words: pregnancy, psychoemotional state, anxiety, adaptation, cortisol and dehydroepiandrosterol sulfate.

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что здоровье новорожденного в значительной степени зависит от состояния здоровья матери. Пренатальные негативные воздействия обладают наиболее сильным повреждающим влиянием. Если мать во время беременности испытывала сильный стресс, интенсивную тревогу или депрессию, либо получала глюкокортикоиды, то все это может привести к снижению веса и размеров тела плода при рождении, уменьшению размеров гиппокампа, клеточным нарушениям в мозге [1]. Тревожность является психическим выражением стрессового состояния и представляет временную отрицательную эмоцию. В этом случае тревога выражается неприятным эмоциональным состоянием, которое характеризуется субъективным ощущением напряжения и ожидания неблагоприятного развития событий [2].

Пренатальный стресс у матери и стрессовые гормоны изменяют функционирование регуляторных систем при стрессе у потомства независимо от послеродовых воздействий, что может играть роль в потенциальном механизме программирования у плода поздних психических расстройств [3]. Ребенок на гормональном уровне переживает все состояния матери. Каждая волна материнских гормонов резко выводит ребенка из его обычного состояния и предоставляет ему обостренную чувствительность [4]. Плацента проницаема для кортикостероидов как материнского, так и плодового происхождения [5]. Так, повышение в крови матери концентрации основного гормона стресса (кортизола) приводит к тому, что разрушающий его фермент в плаценте уже не справляется с нагрузкой и материнский кортизол попадает в кровь плода. Возникает искусственно созданное состояние стресса [6]. Повышение концентрации кортизола является опасным для организма, т.к. кортизол связывается со специфическим ре-

цепторным белком, который представлен во всех видах тканей и клеток, включая нервную ткань [1]. Одним из гормонов, который обладает антиглюкокортикоидными свойствами, оказывая нейропротективное и стрессопротективное действие, является дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Он также регулирует отрицательное действие кортизола на мозг [7, 8]. Экспериментальные данные предполагают, что ДГЭА защищает нейроны гиппокампа, по крайней мере частично [9]. Кроме этого, эксперименты на животных и клинические исследования доказали, что ДГЭА имеет ряд функциональных действий в нервной системе, в том числе нейротрофические и нейрозащитные эффекты [10]. Как известно, ДГЭА и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) обладают очень слабой андрогенной активностью. Во время гестации в плаценте усилена конверсия ДГЭАС в эстрогены под действием сульфатазы, и соотношение ДГЭА/ДГЭАС в периферической крови существенно меняется в пользу первого. Однако ДГЭА обладает коротким периодом полувыведения, а ДГЭАС значительно более стабилен, и его содержание в периферической крови постоянно. [11]. Уровни основных андрогенов (андростендион, ДГЭА, ДГЭАС), продуцируемых корой надпочечников, существенно изменяются в зависимости от метаболических изменений, наблюдаемых при беременности: уровни андростерона и общего тестостерона увеличиваются, а уровни ДГЭАС и свободного тестостерона снижаются [12]. Учитывая клинические и экспериментальные данные о роли андрогенов (ДГЭА и ДГЭАС) как стресс-лимитирующих гормонов, интересным является изучение их баланса и роли у беременных с учетом их психоэмоционального состояния.

Цель исследования – дать оценку роли дегидроэпиандростерона сульфата в механизмах адаптации беременных с нарушением психоэмоционального состояния.

Материал и методы

Обследовано 65 беременных сроком гестации 26-32 недели. Средний возраст обследованных женщин составил $26,9 \pm 0,95$ лет. В основную группу вошли 45 беременных с умеренным (средним) и высоким уровнем ситуативной тревожности (СТ). Контрольная группа представлена 20 беременными с уровнем тревоги 30 баллов и ниже, что характеризует низкий уровень СТ. Такое разделение обусловлено тем фактом, что именно тревожное состояние сопровождается переживанием эмоционального дискомфорта, связанного с ожиданием неблагоприятия, предчувствия грозящей опасности. При этом состояние стресса всегда характеризуется повышением уровня тревожности [2, 6].

Психоземotionalное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов: шкалы Ч.Д. Спилбергера, которая адаптирована Ю.Л. Ханиным; индивидуально-типологического опросника (ИТО) Л.Н. Собчик; опросника EPQ Айзенка и САН (самочувствие, активность, настроение) [4, 13, 15]. Оценку типа отношения к болезни проводили с помощью Личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) [14]. На основании опросника женщины с дисгармоничным типом отношения к соматической болезни в группу исследования не включались. Критерием исключения были заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и эндокринная патология.

Количественную оценку концентрации дегидроэпиандростерона сульфата (мкг/мл) и кортизола (нг/мл) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG (США). Забор крови проводили в день психологического тестирования. Исследования проводились в учебном медико-лабораторном центре (УМЛЦ) ЗГМУ (начальник УМЛЦ – профессор А.В. Абрамов).

С каждой беременной была проведена беседа о целесообразности дополнительных методов исследования и получено согласие на их проведение.

Данные исследования соответствуют современным требованиям морально-этических норм относительно правил ICH / GCP, Хель-

синкской декларации (1964), Конференции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также положениям законодательных актов Украины. Данная работа является фрагментом диссертации и научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета на тему «Научное обоснование влияния немедикаментозных и медикаментозных методов лечения беременных на снижение акушерских и перинатальных осложнений» (№ госрегистрации 0110U000909).

Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с применением лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 6.0»: порядковые описательные статистики, корреляция Спирмена, критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни (лицензионный номер AXXR712D833214FAN5).

Результаты и обсуждение

По результатам самооценки уровня СТ беременных по шкале Спилбергера-Ханина установлено, что более чем в 2 раза имело место преобладание его среднего и высокого уровня (69,2%) над низким (30,8%). Характеризуя уровень личностной тревожности (ЛТ) отмечено, что в каждом третьем случае он был высоким, а у 5 (7,7%) беременных – низким (рис. 1).

Установлено, что ЛТ имеет положительную корреляционную связь с показателями тревожности по данным ИТО ($r=+0,422$, $p<0,05$) и уровнем нейротизма ($r=+0,586$, $p<0,05$), а также отрицательную корреляцию с самочувствием ($r=-0,399$, $p<0,05$). Как известно, людям с высоким уровнем нейротизма свойственны сверхчувствительные реакции, напряженность, тревожность, ригидность, недовольство собой и окружающим миром.

Отрицательное влияние на самочувствие и настроение имеет и рост уровня СТ, что подтверждается наличием между ними отрицательной корреляции ($r=-0,449$, $p<0,05$; $r=-0,533$, $p<0,05$, соответственно).

При оценке ДГЭАС, уровень которого представлен на рисунке 2, установлено, что его показатель находился в пределах 0,4-4,64 мкг / мл.

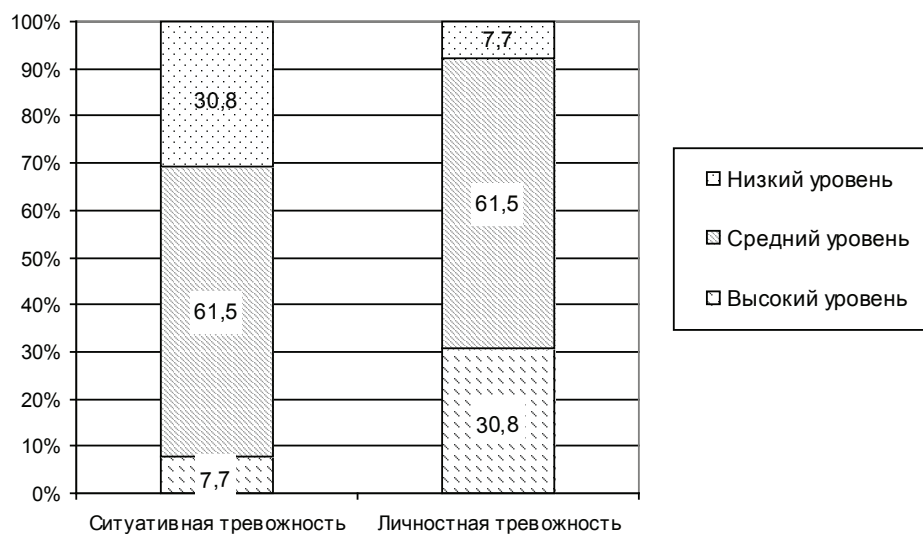


Рисунок 1 – Уровень тревожности у беременных группы исследования.

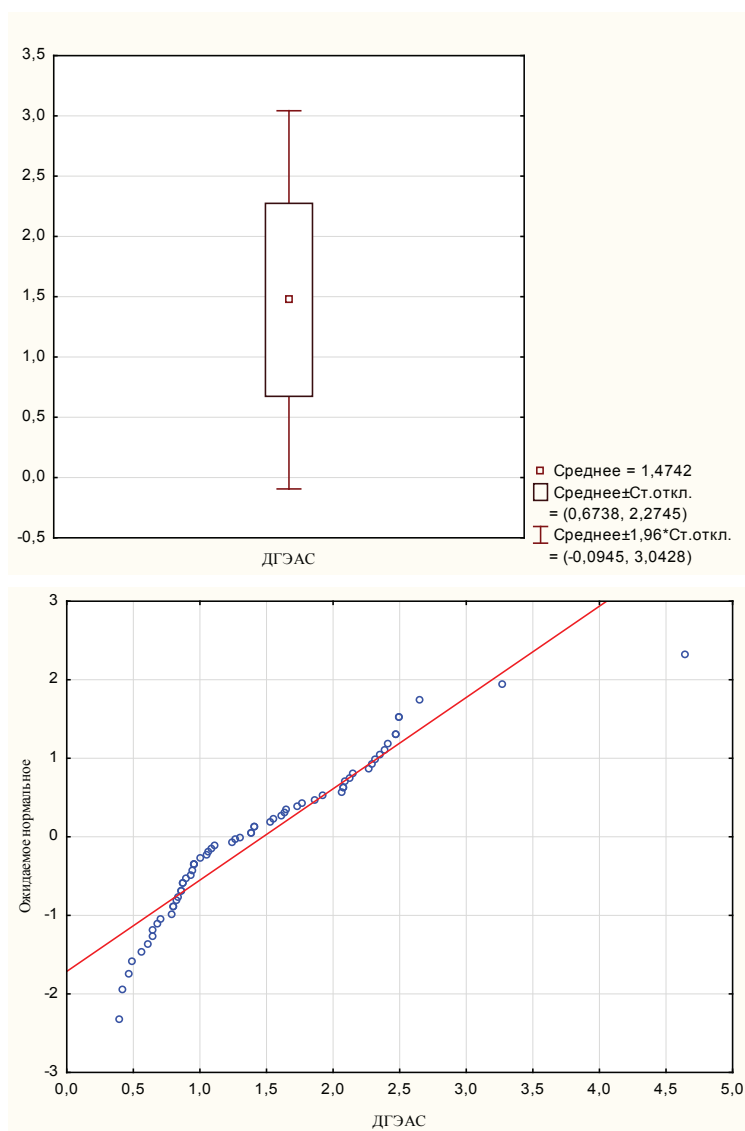


Рисунок 2 – Уровень ДГЭАС в плазме крови обследованных беременных.

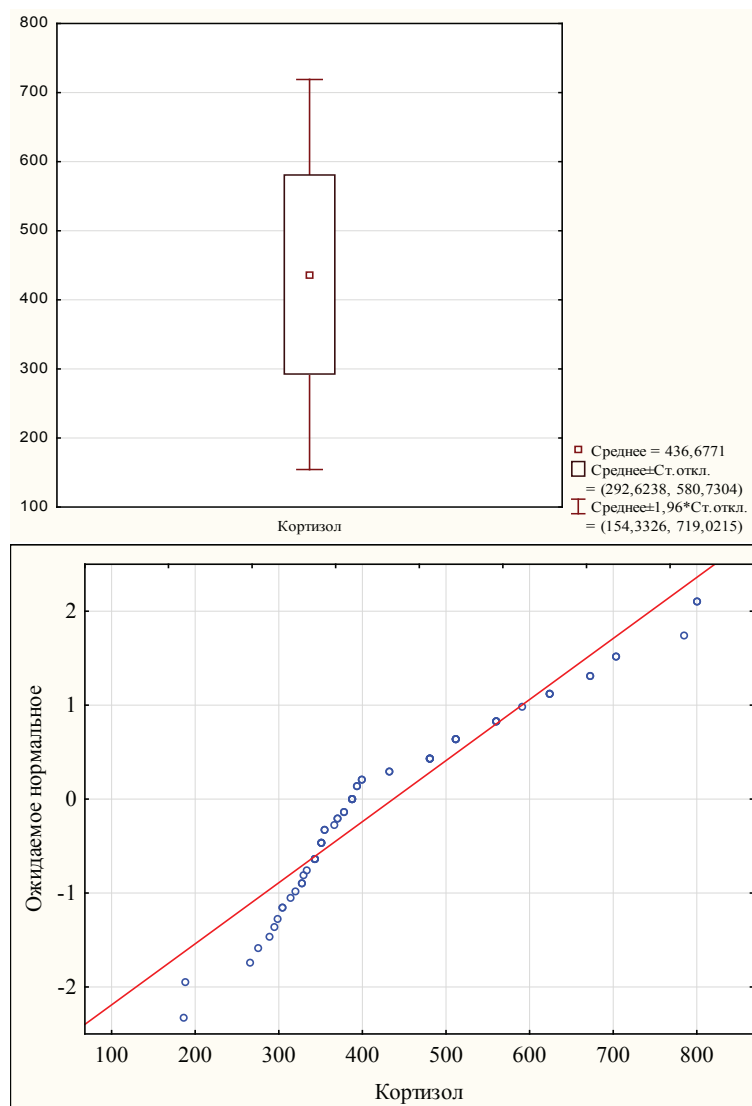


Рисунок 3 – Уровень кортизола в плазме крови обследованных беременных.

По результатам определения концентрации кортизола (К) установлено, что его уровень находился в пределах 186,9 – 800,0 нг / мл (рис. 3).

При оценке уровня тревожности в группах исследования установлена статистически достоверная ($p < 0,05$) разница по уровню СТ, которая в основной группе составила $38,67 \pm 2,17$ балла, в контрольной – $25,45 \pm 1,66$ балла. Такая же ситуация имела место и при оценке уровня ЛТ ($42,16 \pm 2,24$ балла и $36,65 \pm 2,53$ балла, соответственно). По результатам как ИТО, так и опросника EPQ Айзенка отмечена статистически достоверная ($p < 0,05$) разница показателей интроверсии, которые в основной группе составили $4,73 \pm 0,65$ балла и $12,72 \pm 1,34$ балла соответственно, в группе

контроля – $3,33 \pm 0,93$ балла и $15,50 \pm 1,67$ балла соответственно. Показатели, характеризующие самочувствие ($4,97 \pm 0,29$ баллов) и настроение ($5,81 \pm 0,58$ баллов), оценивались по шкале САН, и в основной группе были статистически достоверно ($p < 0,05$) более низкие, в отличие от соответствующих показателей в контрольной группе ($5,91 \pm 0,21$ балла и $6,44 \pm 0,20$ балла). Соответственно полученные данные свидетельствуют о преобладании средне-высокого уровня СТ среди интравертов, характеризующихся замкнутостью, сдержанностью, пассивным и необщительным поведением, а также влиянии тревожности на показатели САН.

При анализе взаимосвязи исследуемых гормонов с уровнем тревожности установлена положительная корреляции СТ, уровень ко-

торой рассматривают как показатель эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию, с уровнем К ($r=+0,695$, $p<0,05$) и в меньшей степени с ДГЭАС ($r=+0,317$, $p<0,05$). Противоположная картина имела место при сравнении ЛТ, которая характеризует прошлый опыт индивида, т.е. насколько часто ему приходилось испытывать СТ. Так, отмечена высокая положительная связь ЛТ с уровнем ДГЭАС ($r=+0,632$, $p<0,05$), и низкая – с уровнем К ($r=+0,267$, $p<0,05$).

Характеризуя уровень К и ДГЭАС (рис. 4) у беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности ($481,0\pm44,98$ нг/мл и $1,59\pm0,25$ мкг/мл соответственно), мы установили статистически достоверное ($p<0,05$) их преобладание над соответствующими пока-

зателями у беременных с уровнем тревоги 30 баллов и ниже ($337,0\pm25,14$ нг/мл и $1,21\pm0,32$ мкг/мл соответственно).

Взаимосвязь уровня К и СТ у беременных с высоким и средним ее уровнями подтверждается также наличием корреляционной связи ($r=+0,692$, $p<0,05$). У беременных с низким уровнем СТ таких связей не установлено. Взаимосвязь между уровнем ДГЭАС и СТ в группах исследования не установлена. Однако, следует отметить, что уровень ДГЭАС положительно коррелировал с ЛТ как в основной ($r=+0,513$, $p<0,05$), так и в контрольной группах ($r=+0,760$, $p<0,05$).

Соотношение исследуемых гормонов является важным критерием деятельности этих двух стероидов. Такой баланс может свиде-

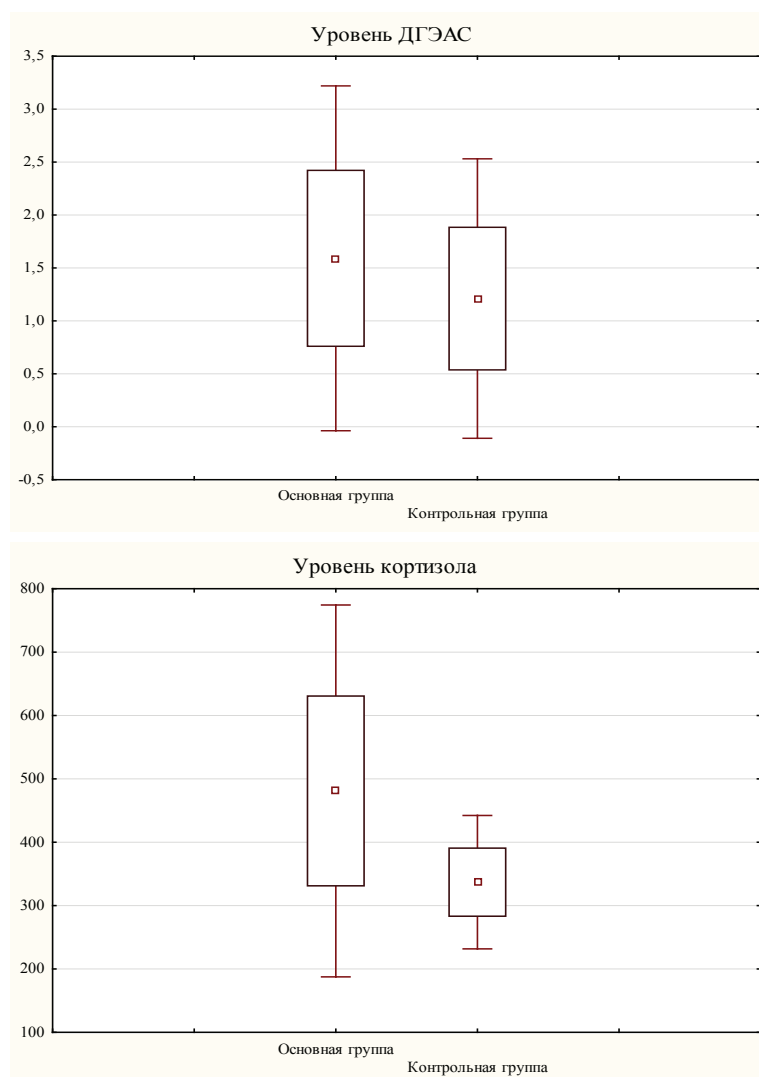


Рисунок 4 – Уровень ДГЭАС и кортизола в плазме крови беременных в группах исследования с учетом уровня СТ.

тествовать о механизме повреждающего влияния К у беременных. Учитывая наличие положительной корреляции между уровнями ДГЭАС и К в основной ($r=+0,300$, $p<0,05$) и контрольной ($r=+0,495$, $p<0,05$) группах, одним из показательных моментов адаптации может быть оценка баланса ДГЭАС/К. При сравнении соотношения ДГЭАС и К статистически достоверной ($p>0,05$) разницы между показателем в основной ($0,0034\pm0,0005$) и контрольной ($0,0035\pm0,0008$) группах установлено не было. Это позволяет предположить компенсаторную роль уровня ДГЭАС по отношению к уровню К у беременных. Однако следует отметить, что более низкие показатели корреляции в основной группе ДГЭАС с уровнем К и тревожности, а также высокая корреляция между СТ и уровнем К по сравнению с контрольной группой могут свидетельствовать о нарушении процессов адаптации у беременных основной группы.

Заключение

1. В период беременности преобладают женщины со средне-высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности, которая указывает на их самочувствие и настроение.

2. Установлены положительная корреляция ситуативной тревожности с уровнем К ($r=+0,695$, $p<0,05$) и с ДГЭАС ($r=+0,317$, $p<0,05$), высокая положительная связь личностной тревожности с уровнем ДГЭАС ($r=+0,632$, $p<0,05$) и низкая – с уровнем К ($r=+0,267$, $p<0,05$).

3. У беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности ($481,0\pm44,98$ нг/мл и $1,59\pm0,25$ мкг/мл, соответственно), отмечается статистически достоверное ($p<0,05$) преобладание содержания К и ДГЭАС над соответствующими показателями у беременных с уровнем тревоги 30 баллов и ниже ($337,0\pm25,14$ нг/мл и $1,21\pm0,32$ мкг/мл, соответственно).

4. Отсутствие статистически достоверной ($p>0,05$) разницы между соотношением ДГЭАС и К в основной ($0,0034\pm0,0005$) и контрольной ($0,0035\pm0,0008$) группах может свидетельствовать о компенсаторной роли ДГЭАС по отношению к К и его возможному повреждающему влиянию. Однако более низкие показатели корреляции ДГЭАС с уровнем

К ($r=+0,300$, $p<0,05$) и личностной тревожностью ($r=+0,513$, $p<0,05$) в основной группе по сравнению с показателями контрольной группы ($r=+0,495$, $p<0,05$, $r=+0,760$, $p<0,05$, соответственно), а также высокая корреляция между ситуативной тревожностью и уровнем К ($r=+0,632$, $p<0,05$), могут свидетельствовать о нарушении процессов адаптации у данного контингента беременных, связанном с увеличением уровня тревожности.

Литература

1. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, №1. – С. 79-86.
2. Субботина, Л. Ю. Психологическая защита и стресс / Л. Ю. Субботина. – Х. : Гуманитарный Центр, 2013. – 300 с.
3. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E. P. Davis [et al.] // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 2011 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 119-129.
4. Муханова, И. Ф. Психология беременной женщины / И. Ф. Муханова, С. В. Игнатова, В. Е. Лунев. – Макеевка : Полипресс, 2009. – 434 с.
5. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 304 с.
6. Полякова, О. Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / О. Н. Полякова ; под ред. А. С. Батуева. – СПб. : Речь, 2008. – 144 с.
7. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures / V. G. Kimonides [et al.] // Neuroscience. – 1999 Mar. – Vol. 89, N 2. – P. 429-436.
8. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology / I. M. Goodyer [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2001 Sep. – Vol. 179. – P. 243-249.
9. Cardounel, A. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action / A. Cardounel, W. Regelson, M. Kalimi // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1999 Nov. – Vol. 222, N 2. – P. 145-149.
10. Functions and mechanisms of dehydroepiandrosterone in nervous system / L. Xie [et al.] // Sheng. Li. Ke. Xue. Jin. Zhan. – 2006 Oct. – Vol. 37, N 4. – P. 335-338.
11. Применение глюкокортикоидов во время беременности / Г. А. Мельниченко [и др.] // Вестник

- репродуктивного здоровья. – 2008. - № 1/2. – С. 7-17.
12. Сидельникова, В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
13. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / сост.: В. М. Астахов, И. В. Бацылева, И. В. Пузь ; под ред. В. М. Астахова. – Донецк : Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
14. Менделевич, В. Д. Клиническая и медицинская психология : учеб. пособие / В. Д. Менделевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
15. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учеб. пособие / ред.-сост. Д. Я. Райгородский. – Самара : Бахрах-М, 2002. – 672 с.

Поступила 23.03.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Сюсюка В.Г. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, Запорожский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: svg.zp@i.ua – Сюсюка Владимир Григорьевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАРКОЗНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ ОПЕРАЦИЯМИ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

ОСМОЛОВСКИЙ А.Н.*, ШЕВЦОВА В.В.***, АНТОНЕНКО Р.В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

**УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Республика Беларусь

Резюме.

Компенсаторные и приспособительные механизмы в постнаркозном периоде в ряде случаев оказываются настолько недостаточными, что принимают патологический характер, приводя к развитию осложнений со стороны различных систем организма. Критериями адекватности и скорости восстановления организма после анестезии являются стабильность показателей важнейших физиологических функций, восстановление защитных рефлексов, мышечного тонуса и способности выполнять команды.

Целью исследования явилось определение основных показателей восстановления деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной систем у пациентов с обширными операциями на органах брюшной полости в постнаркозном периоде.

Обследовано 178 пациентов с обширными операциями на органах брюшной полости. Все пациенты были разделены на 3 группы. I – 76 пациентов, которым проводили комбинированную анестезию (изофлюран, фентанил, пипекуроний); II – 50 пациентов с внутривенной анестезией на основе кетамина; III – 52 пациента с внутривенной анестезией на основе пропофола. Все оперативные вмешательства проводили в условиях искусственной вентиляции легких. В постнаркозном периоде изучали состояние гемодинамики, достаточность респираторной поддержки, показатели кислотно-основного равновесия (КОР), проводили оценку сознания и мышечного тонуса.

Установлено, что у пациентов, перенесших операции в условиях комбинированной анестезии и внутривенной анестезии на основе пропофола, наступает более быстрое посленаркозное восстановление функций. При комбинированной анестезии и внутривенной анестезии на основе пропофола лимитирующим фактором восстановления является остаточная миоплегия, а после внутривенной анестезии на основе кетамина – замедленное пробуждение.

Ключевые слова: постнаркозный период, анестезия.

Abstract.

Compensatory and adaptive mechanisms in the postanesthetic period in some cases turn out to be inadequate to such an extent that lead to the development of complications of various systems of the body. The criteria of adequacy and recovery from anesthesia are stable indices of vital physiological functions, the restoration of protective reflexes, muscle tone and the ability to exercise commands.

The aim of the research was to identify key indicators of the restoration of the cardiovascular, respiratory, central nervous system functions in patients with extensive abdominal operations in the postanesthetic period.

178 patients with extensive abdominal operations were examined. All patients were divided into 3 groups. The first group included 76 patients who received combined anaesthesia (fentanyl, izoflûran, pipercuronium bromide); the second group consisted of 50 patients with intravenous anesthesia with ketamine; the third group comprised 52 patients with intravenous anesthesia with propofol. All surgical interventions were performed under conditions of artificial lung ventilation.

In the postanesthetic period hemodynamics, respiratory support, acid-base equilibrium indices were studied, the state of the consciousness and muscle tone was evaluated. It has been found that in patients having undergone the operation under the combined anesthesia and the intravenous one with propofol the fastest postanesthetic functions restoration is observed. In case of the combined anesthesia and the intravenous one with propofol the remaining myoplegia is the limiting factor of the restoration and after intravenous anesthesia by means of ketamine - slow awakening.

Key words: postanesthetic period, anesthesia.

Несмотря на высокий технический уровень абдоминальных оперативных вмешательств и анестезиологических пособий, зачастую крайне сложно контролировать их стрессорное воздействие на организм пациента. Мобилизованные компенсаторные и приспособительные механизмы в постнаркозном периоде в ряде случаев становятся недейственными, и развиваются послеоперационные осложнения [1, 2, 3] со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной и других систем. Самая значительная частота осложнений в постнаркозном периоде (до 25%) регистрируется у пациентов с обширными абдоминальными операциями, с высоким баллом по ASA и продолжительностью анестезии более 4 часов.

По мере усложнения оперативных вмешательств и увеличения частоты тяжелой сопутствующей патологии период посленаркозного восстановления может продолжаться от нескольких часов до суток и более. Основными причинами замедленного восстановления после анестезии является остаточное действие препаратов, используемых во время анестезии, обострение сопутствующей патологии и ранние хирургические осложнения.

На сегодняшний день критериями восстановления после анестезии являются стабильные показатели жизненно важных функций, восстановление защитных рефлексов, мышечного тонуса и способности реагировать и выполнять команды анестезиолога.

Целью исследования явилось определение основных показателей восстановления деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной систем у пациентов с обширными операциями на органах брюшной полости в постнаркозном периоде.

Материал и методы

Обследовано 178 пациентов с обширными операциями на органах брюшной полости, в том числе 110 мужчин и 68 женщин в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем $48 \pm 8,1$ лет). У 54 пациентов оперативное вмешательство проводилось по поводу острой кишечной непроходимости, у 14 – прободе-

ния язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, у 8 – травматических повреждений органов брюшной полости, у 19 – мезентериального тромбоза, у 21 – ущемленной грыжи (паховой, бедренной, пупочной и др.), у 24 – заболеваний поджелудочной железы и у 38 – заболеваний желчного пузыря и желчных протоков.

В зависимости от вида анестезии все пациенты были разделены на 3 группы. В первую (I) группу вошли 76 пациентов, которым проводили комбинированную анестезию (изофлюран $0,70 \pm 0,2$ МАК, фентанил $6,4 \pm 1,6$ мкг/кг/час, пипекуроний $0,02 \pm 0,008$ мг/кг/час). Во вторую (II) – 50 пациентов с внутривенной анестезией на основе кетамин (кетамин $1,8 \pm 0,3$ мг/кг/час, фентанил $6,2 \pm 1,1$ мкг/кг/час, диазепам $0,03 \pm 0,0015$ мг/кг/час, пипекуроний $0,02 \pm 0,007$ мг/кг/час). В третью (III) – 52 пациента с внутривенной анестезией на основе пропофола (пропофол $2,6 \pm 0,2$ мг/кг/час, фентанил $6,3 \pm 1,8$ мкг/кг/час, диазепам $0,03 \pm 0,0014$ мг/кг/час, пипекуроний $0,02 \pm 0,008$ мг/кг/час).

При оценке скорости восстановления сознания и самостоятельного дыхания использовали временные показатели: время анестезии, период с момента окончания операции до экстубации трахеи.

В постнаркозном периоде изучали состояние гемодинамики, для чего регистрировали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее артериальное давление (СрАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Оценивали показатели КОР (рН, pO_2 , pCO_2 , АВ, SBE, лактат), гликемию капиллярной крови. Исследование показателей КОР выполняли на аппарате ABL 800 Flex, Radiometer, Дания.

Все оперативные вмешательства проводили в условиях искусственной вентиляции легких.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) всем пациентам осуществляли на аппарате ИВЛ Inspiration, Event Medical, Ирландия, с возможностью непрерывного мониторинга дыхательного объема (ДО), минутного объема дыхания (МОД), частоты дыхания (ЧД) и фракции O_2 во вдыхаемой смеси (FiO_2).

Выход из анестезии оценивали в три этапа: пробуждение, восстановление сознания и полное восстановление психомоторных функций.

Оценку сознания осуществляли с помощью тестов для оценки посленаркозного пробуждения OAA/S – observer's assessment of alertness/sedation и Bidway (табл. 1), шкалы ком Глазго, оценку мышечного тонуса – субъективно по общепринятой методике в баллах (1-5) по силе сжатия руки.

пакета компьютерной прикладной программы STATISTICA 6.0, а также пакета анализа статистических данных, встроенного в Microsoft Excel XP®. Использовали методы описательной статистики. Если распределение признака соответствовало нормальному, то применяли параметрические методы описательной статистики и сравнения средних величин (t-критерий Стьюдента); результаты исследования представляли в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Таблица 1 – Тесты оценки постнаркозного пробуждения

OAA/S	5 баллов – пациент отвечает на вопросы без задержки, нормальным голосом; 4 балла – пациент на вопросы отвечает с задержкой; 3 балла – пациент с трудом открывает глаза, на вопросы отвечает с задержкой измененным голосом; 2 балла – пациент отвечает на вопросы с задержкой только после «встряски»; 1 балл – нет продуктивного контакта с пациентом; 0 баллов – нет продуктивного контакта с пациентом, не отвечает на болевые раздражители.
Bidway	4 балла – пациент не отвечает на словесную команду и болевую стимуляцию; 3 балла – пациент реагирует на болевую стимуляцию, но не вступает в контакт; 2 балла – пациент отвечает на словесную команду и болевую стимуляцию, но не ориентируется в пространстве и времени; 1 балл – пациент отвечает на все формы стимуляции, хорошо ориентируется в пространстве и времени; 0 – пациент хорошо ориентируется в пространстве и времени, отсутствует сонливость.

Определяли время до экстубации трахеи – показатель, характеризующий восстановление всех жизненно важных функций.

Экстубацию трахеи в посленаркозном периоде производили по следующим показаниям:

- 1) восстановление сознания (0-1 балл по шкале Bidway, 4-5 баллов по шкале OAA/S, 14-15 баллов по шкале Глазго);
- 2) восстановление мышечного тонуса;
- 3) адекватность частоты дыхания (ЧДД) в диапазоне 10-25 в 1 мин;
- 4) адекватный газообмен (PaO_2 более 80 мм рт. ст. при FiO_2 0,3-0,4; PCO_2 30-50 мм рт. ст.);
- 5) стабильная гемодинамика;
- 6) отсутствие выраженных нарушений кислотно-основного равновесия и водно-электролитного обмена;
- 7) отсутствие гипотермии или лихорадки.

Обработку полученных данных осуществляли по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием

При аномальном распределении изучаемого признака отклонение от распределения Гаусса характеризовали медианой (Med), межквартильным расстоянием (25%...75%) и размахом (Min-Max). При этом статистическую достоверность различий между признаками оценивали по критерию Краскелла-Уоллиса и Данна. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливали на уровне 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе установлено, что длительность оперативного вмешательства была примерно одинакова во всех сравниваемых группах и в среднем составляла - 265 ± 57 минут. В то же время длительность анестезии была достоверно большей в группе с комбинированной анестезией - 338 ± 36 минут (табл. 2).

Что касается длительности посленаркозной ИВЛ, то наилучшие показатели на-

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов

Группы пациентов	Длительность операции, мин.	Длительность анестезии, мин.	Длительность ИВЛ, мин.	Время до экстубации, мин.
I (n=76) Комбинированная	262 ±65	338±36	190±34	210±48
II (n=50) Кетамин	270±68	301±41	280±48	280±54
III (n=52) Пропофол	268±70	315±32	188±52	296±50

блюдались в группах с комбинированной анестезией и внутривенной анестезией на основе пропофола: 190±34 минуты и 188±52 минуты, соответственно. Но это не повлияло на время до экстубации трахеи в группе с внутривенной анестезией на основе пропофола - 296±50 минут. Оптимальное время длительности ИВЛ - 190±34 минуты и время до экстубации трахеи - 210±48 минут - определили в группе с комбинированной анестезией ($p=0,01$). В группе с внутривенной анестезией на основе кетамина длительность ИВЛ и время до экстубации трахеи были практически равны: 280±48 минут и 280±54 минуты соответственно.

Для перевода пациента на спонтанное дыхание и экстубации трахеи необходимо полное восстановление мышечного тонуса и сознания. Результаты анализа длительности времени до полного восстановления этих показателей представлены в таблице 3.

ности действия. Ввиду того, что различные группы мышц обладают неодинаковой чувствительностью к действию пипекурония, препарат эффективен в виде прекураризации для обеспечения быстрой и безопасной интубации трахеи, а затем для поддержания нейромышечного блока в течение многокомпонентной анестезии. Пипекуроний безопасен в применении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с возможным отягощенным аллергологическим анамнезом. По качеству миоплегии он не уступает ардуану, что ставит его в один ряд препаратов «золотого стандарта» [3].

Ни в одном случае мы не наблюдали длительной неконтролируемой миорелаксации, которая потребовала бы специальной терапии и стала бы причиной продления ИВЛ.

Восстановление сознания в группах с комбинированной анестезией и трансвенозной анестезией на основе пропофола проис-

Таблица 3 – Длительность восстановления сознания и мышечного тонуса

Группы пациентов	Время восстановления сознания, мин	Время восстановления мышечного тонуса, мин
I (n=76) Комбинированная	200±11,6**	180±22,6
II (n=50) Кетамин	340±15,8	175±30,4
III (n=52) Пропофол	120±18,4*	182±23,8

Время восстановления мышечного тонуса не различалось в сравниваемых группах и составляло в среднем 180 минут. Это обусловлено использованием для миорелаксации в течение анестезии одного и того же лекарственного средства - пипекурония. Пипекуроний – недеполяризующий миорелаксант средней и длительной продолжитель-

ходило достаточно быстро: 200±11,6 минут и 120±18,4 минуты, соответственно, в среднем за 160 минут ($p=0,004$). Показатель теста Bidway в этих группах в среднем составил 1,1 балла: пациенты отвечали на все формы стимуляции, хорошо ориентировались в пространстве и во времени с сохранением незначительной сонливости.

В группе, где в качестве анестетика использовался кетамин, сознание восстанавливалось в несколько раз дольше, чем в первых 2-х группах - $340 \pm 15,8$ минуты. Средняя оценка теста Bidway составила 1,9 балла: пациенты слабо ориентировались в пространстве, сохранялась значительная сонливость, слабая ориентация в пространстве и во времени.

Отличительной особенностью кетаминowego наркоза является отсутствие угнетения дыхания, сохранение нормальных глоточных и гортанных рефлексов (ларинго- и бронхоспазма кетамин не вызывает). В постнаркозном периоде могут быть галлюцинации и психомоторное возбуждение [4]. Необходимо отметить ряд неблагоприятных последствий применения кетамина, таких как появление галлюцинаций и возбуждения в раннем послеоперационном периоде, тошноты, рвоты, судорог, нарушений зрительной аккомодации, пространственной дезориентации. В целом подобные явления

возникают в 15-20% случаев при использовании препарата в чистом виде [5].

В отличие от кетамина пропофол обладает своеобразной фармакокинетикой и имеет более совершенные фармакодинамические показатели [4, 6]. Положительные свойства пропофола выгодно отличают его от других внутривенных анестетиков, в частности - быстрое наступление наркотического сна и предсказуемое, без остаточного седативного действия пробуждение пациентов [7].

Частота дыхания, объем минутной вентиляции и дыхательный объем (табл. 4) у пациентов, находящихся на ИВЛ, подбирались индивидуально с коррекцией, основанной на данных газового состава артериальной крови и пульсоксиметрии. Перевод на спонтанное дыхание осуществлялся только после исчезновения эффектов препаратов, применяемых в течение анестезии. Поэтому достоверных различий по показателям внешнего дыхания между группами не наблюдалось.

Во всех группах при анализе динамики

Таблица 4 - Показатели внешнего дыхания в сравниваемых группах

Группы пациентов	ЧДД, мин	МОД, мл/кг	ДО, мл/кг	FiO ₂ , %
I (n=76) Комбинированная	15±2,2	128,2±10,8	9,5±2,3	40±2,5
II (n=50) Кетамин	14±2,6	132±10,3	9±2,8	40±2,5
III (n=52) Пропофол	15±2,6	138±12,6	9±2,5	40±2,5

Таблица 5 - Показатели КОС и газообмена

Группы пациентов	pH (a)	pCO ₂ (a), мм рт.ст.	pO ₂ (a), мм рт.ст.	BEstd (a), моль/л	HCO ₃ std (a), моль/л
На момент поступления из операционной					
I (n=76) Комбинированная	7,358±0,002	39,7±1,4	146±17,4	-2,5±-0,9	21,4±1,2
II (n=50) Кетамин	7,357±0,001	35,9±1,2	168±19,2	-3,2±-1,1	21,5±1,1
III (n=52) Пропофол	7,350±0,001	38,7±1,4	156,5±19,6	-3,7±-1,18	21,4±0,9
После экстубации трахеи					
I (n=76) Комбинированная	7,396±0,001	37,9±1,6	94,4±14,8	-0,5±0,08	23,7±0,2
II (n=50) Кетамин	7,394±0,002	38,7±1,9	128,2±11,7	-0,3±-0,05	24,1±0,8
III (n=52) Пропофол	7,388±0,001	41,4±1,6	100,6±17,9	-1,1±-0,4	23,5±0,2

сатурации кислородом нами выявлен удовлетворительный уровень SpO_2 , который находился в пределах 95-99%.

Для всех сравниваемых групп на момент поступления из операционной было характерно наличие компенсированного метаболического ацидоза (дефицит оснований менее -2,5 ммоль/л при нормальном pH), который полностью нивелировался после экстубации трахеи, то есть к концу 1-х суток посленаркозного периода (табл. 5).

При поступлении из операционной нормальные показатели гемодинамики и кислородный гомеостаз наблюдались только в группе пациентов, подвергавшихся комбинированной анестезии.

В показателях крови пациентов, включенных в группы с внутривенной анестезией на основе пропофола и на основе кетамина, баланс между доставкой и потреблением кислорода был незначительно нарушен, возможно, за счет сниженного сердечного выброса на фоне анемии, скорее всего связанной с интраоперационной кровопотерей.

Современная концепция постнаркозного восстановления предусматривает выделение некоторых проблем в зависимости от этапа наблюдения. Так, в первые 1-2 часа наблюдения чаще встречается респираторная и циркуляторная недостаточность, депрессия сознания, а также синдром озноба и мышечной дрожи. При 24-часовом наблюдении особую актуальность приобретают нарушения температурного гомеостаза и метаболизма [8, 9, 10]. По мере усложнения оперативных вмешательств и утяжеления сопутствующих заболеваний период раннего постнаркозного восстановления может продолжаться от нескольких часов до нескольких суток (на каждое 30-минутное увеличение продолжительности операции восстановление увеличивается приблизительно на 9%) [5, 10]. В то же время клиническая практика показывает, исход критического состояния зависит от адекватной и своевременной компенсации нарушенных функций и, прежде всего, функции транспорта кислорода [11, 12, 13].

Заключение

У пациентов, перенесших операции в условиях комбинированной анестезии и вну-

тривенной анестезии на основе пропофола, отмечено более быстрое посленаркозное восстановление.

При проведении комбинированной анестезии и внутривенной анестезии на основе пропофола лимитирующим фактором восстановления является остаточная миоплегия.

При проведении внутривенной анестезии на основе кетамина лимитирующим фактором восстановления является замедленное пробуждение.

Литература

1. Раннее постнаркозное восстановление / А. И. Салтанов [и др.]. – Москва : ВИТАР-М, 2000. – 127 с.
2. Бунятян, А. А. Анестезиология и реаниматология / А. А. Бунятян, Г. А. Рябов, А. З. Маневич. – Москва : Медицина, 2002. – 510 с.
3. Бараш, П. Д. Клиническая анестезиология / П. Д. Бараш, Б. Ф. Куллен, Р. К. Стэлтинг. – Москва : Медицинская литература, 2004. – 592 с.
4. Рациональная фармакоанестезиология : рук. для практикующих врачей / А. А. Бунятян [и др.]. – Москва : Литтерра, 2006. – 800 с.
5. Тотальная внутривенная анестезия при оперативных вмешательствах в абдоминальной хирургии / Г. С. Кичев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 4, прил. – С. 22-23.
6. Atallah, M. M. Ketamine-midazolam total intravenous anaesthesia for prolonged abdominal surgery / M. M. Atallah, H. A. el-Mohayman, R. E. el-Metwally // European journal of anaesthesiology. – 2001 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 29-35.
7. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. Т. 2 / Б. Г. Катцунг. – Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2000. – 670 с.
8. Клинико-диагностические критерии для экстубации больных после кардиохирургических вмешательств / И. М. Маркушин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 2. – С. 79-82.
9. Atlee, J. L. Complications in anesthesia / J. L. Atlee. – 2nd edition. – Saunders, 2007.
10. Заболотских, И. Б. Оптимизация анестезиологического обеспечения сложных длительных операций в брюшнополостной хирургии : (пособие для врачей) / И. Б. Заболотских, Ю. П. Малышев. – Краснодар, 1996. – 25 с.
11. Зильбер, Э. К. Послеоперационная дыхатель-

- ная недостаточность: респираторный индекс риска, ранняя диагностика и реабилитация / Э. К. Зильбер, А. И. Богданец // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 4. – С. 17-22.
12. Клиническая оценка кислородного долга у больных с полиорганной недостаточностью / В. В. Мороз [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 29-34.
13. Левитэ, Е. М. Методы коррекции артериальной гипоксемии в раннем послеоперационном периоде / Е. М. Левитэ, И. Г. Бобринская, А. Н. Уклонский // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 10-12.

Поступила 27.04.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Осмоловский А.Н. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Шевцова В.В. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;

Антоненко Р.В. – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: Lariza_1970@mail.ru – Осмоловский Александр Николаевич.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

КОТОВА О.А.*, ТЕСЛОВА О.А.**, КУБРАКОВ К.М.***

*У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны», Республика Беларусь

**УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – изучить особенности психоэмоциональных реакций в восприятии боли у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму.

Материал и методы. В исследование включено 130 человек. Основную группу (1) составили 80 пациентов трудоспособного возраста, перенесших позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ) в возрасте 30 [25-37] лет. Группу сравнения (2) составили 50 человек без травматического повреждения позвоночника и спинного мозга, выбранные случайным образом из популяции. Половозрастная структура контрольной выборки соответствовала основной группе.

Болевые ощущения оценивались по визуальной аналоговой шкалой боли (ВАШ) и опроснику нейропатических болей DN4. Для диагностики уровня тревоги и депрессии были применены тест тревожности Тейлора и опросник депрессии Монгюмери-Айсберга (MADRS). Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6,1» (StatSoft, Tulsa, USA).

Результаты. По итогам анализа клинических характеристик пациентов с ПСМТ не установлено зависимости восприятия боли и нейропатического характера болей от давности травмы, уровня повреждения позвоночника и степени неврологических нарушений. Только при травме шейного отдела позвоночника отмечался более низкий порог нейропатических болей ($H=6,92$, $p=0,031$). Установлены статистически значимые различия пациентов 1 и 2 групп по ВАШ ($Z=5,51$, $p<0,00001$) и DN4 ($Z=5,37$, $p<0,00001$) и сильная положительная ассоциация DN4 и ВАШ ($r=0,5663$, $p=0,000000002$). Выявлена связь тревоги ($R_s=0,22$, $p<0,02$) и депрессии ($R_s=0,32$, $p<0,0005$) со степенью выраженности болевых ощущений. Нейропатические боли усиливают имеющиеся проявления депрессивных реакций ($R_s=0,32$, $p<0,0004$).

Заключение. Пациенты, перенесшие ПСМТ, испытывают постоянный болевой синдром и нейропатические боли, наличие которых отражается на эмоциональном состоянии. Отмечается появление тревожных и депрессивных реакций, сопутствующих болевому синдрому. Кроме того, нейропатические боли усиливают имеющиеся депрессивные проявления.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, нейропатическая боль, тревога, депрессия.

Abstract.

Objectives. To study the peculiarities of psychoemotional reactions in the sensation of pain in patients who have sustained spinal injury.

Material and methods. The study included 130 persons. The main group (1) consisted of 80 able-bodied patients who had sustained spinal cord injury at the age of 30 [25-37] years. The comparison group (2) was composed of 50 people without spinal injury, selected at random from the population. Age and sex structure of the control sample corresponded to that of the main group.

Pain sensations were assessed by means of visual analog scale of pain (VAS), and neuropathic pains questionnaire DN4. For anxiety and depression level diagnosis Taylor anxiety test and Montgomery-Aisberg depression scale (MADRS) were used. Statistical processing of data was performed with the help of software package «Statistica 6,1» (StatSoft, Tulsa, USA).

Results. After analyzing the clinical characteristics of patients with spinal injury we found no correlations between the sensation of pain and neuropathic character of pains and the remoteness of injury, its vertebral level and the degree of neurological disorders. Only in case of injuries, localized in the cervical part of the spine, there was a

lower neuropathic pains threshold ($H=6,92$, $p=0,031$). Statistically significant differences of patients of the 1st and the 2nd groups according to VAS ($Z=5,51$, $p<0,00001$) and DN4 ($Z=5,37$, $p<0,00001$) and a strong positive association between DN4 and VAS ($r=0,5663$, $p=0,000000002$) were found. The association of both anxiety ($R_s=0,22$, $p<0,02$) and depression ($R_s=0,32$, $p<0,0005$) with pain sensations was determined. Neuropathic pains intensify the existing manifestations of depressive reactions ($R_s=0,32$, $p<0,0004$).

Conclusion. Patients who have had spinal injuries, experience constant pain syndrome and neuropathic pains, the presence of which affects their emotional state. The appearance of anxiety and depressive reactions accompanying pain is observed. In addition, neuropathic pains intensify the existing depressive symptoms.

Key words: *spinal cord injury, neuropathic pain, anxiety, depression.*

Международная ассоциация по изучению боли определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, обусловленное существующими или возможными повреждениями ткани, либо описываемое в терминах такого повреждения» [1].

Хроническая боль является серьезной проблемой для многих лиц, перенесших позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ) [2, 3]. Около 65-85% людей с такого рода повреждениями испытывают постоянные боли и около одной трети из них страдают от сильной боли [4]. Боль после ПСМТ хорошо документирована, литературные данные указывают на наличие боли у 81% пациентов в течение первого года после травмы, а в более поздние сроки ее распространенность составляет от 11% до 94% [2, 5].

У лиц, перенесших ПСМТ, обычно развиваются парезы или параличи конечностей, и сопровождающие их нейропатические и спастические боли [2]. Нейропатические боли инициируются первичным повреждением нервной системы и включают в себя такие патологические ощущения, как жжение, удары током и онемения, нарушения чувствительности к прикосновению и аллодиния. Часто такие типы болей пациенты с ПСМТ описывают как тяжелые или мучительные. Кроме того, большинство людей после травмы позвоночника описывают несколько типов нейропатической боли одновременно [4]. Несмотря на наличие других проблем, которые мешают повседневной жизни пациентам с ПСМТ, такого рода боли представляются наиболее сложными в управлении, что является сильным препятствием для эффективной реабилитации. В настоящее время понимание механизмов, лежащих в основе хронической нейропатической боли, еще не завершено, и ни один из доступных в настоящее время методов лечения

(фармакотерапия, физические методы, хирургические вмешательства) не позволяет облегчить боль у большинства пациентов с ПСМТ [4].

В последнее время, в литературе, посвященной болевым синдромам [3-6] подчеркивается важность психологических факторов в восприятии боли. Тем не менее, только недавно исследователи начали углубленно изучать эти аспекты [3]. Установлено, что психологическое состояние пациентов оказывает существенное влияние на субъективное восприятие ими болевых ощущений. Очевидно и влияние болевого синдрома на психологическое состояние пациентов. Это может проявляться в усилении психологической дезадаптации с ростом интенсивности боли [6]. В свою очередь, степень психологической дезадаптации пациентов оказывает влияние на интенсивность и длительность болевого синдрома [7]. Результаты ряда исследований (D. Candenas, 2006, M. Jensen, 2006, К. Мелкумова, 2009) показали, что хроническая боль тесно связана с развитием депрессии, тревожных состояний, ограничением повседневной активности, что значительно снижает качество жизни пациентов, отражается на мотивации к реабилитации и психологической адаптации к травме [2, 3, 8].

Кроме того, развитию болевого синдрома способствуют такие личностные особенности пациентов, как отсутствие уверенности в себе, чрезмерное стремление к заботе со стороны окружающих, постоянное чувство напряженности, личностной непривлекательности и приниженности по сравнению с другими, ригидность и упрямство, внушаемость, подверженность влиянию людей или обстоятельств, театральность и преувеличенное выражение эмоций [7]. Тем не менее, единичные пациенты с сильной болью в настоящее время обращаются за помощью к психотерапевту [2].

В свою очередь, психологические вмешательства для борьбы с болями также являются редкими [4], так как только недавно исследователи начали изучать предположительные ассоциации между психосоциальными факторами и интенсивностью боли в функционировании пациентов с ограниченными возможностями. Такие исследования важны, потому что дают нам понимание важности психологического фактора в целом. В настоящее время исследователями рассматривается полезность биопсихосоциальной модели хронической боли и связанными с болью факторами: убеждениями, способами преодоления боли и принятием социальной поддержки [5].

Особый интерес представляют отрицательные самооценки в ответ на боль, которые связаны с увеличением интенсивности боли, подавленным настроением, снижением активности. Копинг ответы на боль, в том числе отвлечение от боли, носят задачу самосохранения и положительного разговора с самим собой [5]. Эти выводы позволяют предположить, что психологическое вмешательство может быть полезно для улучшения качества жизни людей, страдающих от последствий ПСМТ.

Цель исследования – изучить особенности психоэмоциональных реакций в восприятии боли у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму.

Материал и методы

В исследование включено 130 человек. Основную группу (1) составили 80 пациентов трудоспособного возраста, перенесших травму ПСМТ и проходивших курс стационарного лечения в отделении медицинской реабилитации пациентов травматологического профиля учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ» с ноября 2011 по апрель 2013 года. Группу сравнения (2) составили 50 жителей трудоспособного возраста без ПСМТ, выбранные случайным образом из популяции в пропорции, сравнимой с основной группой.

В качестве инструментов исследования использовался набор опросников. Субъективное восприятие боли оценивалось визуальной аналоговой шкалой боли (ВАШ), которая является универсальной и при этом максимально простой методикой определения интенсив-

ности боли [9]. Для оценки нейропатических болей был использован опросник нейропатической боли DN4 [10]. Для диагностики уровня тревоги и депрессии были применены тест тревожности Тейлора и опросник депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) [11, 12]. Все исследуемые дали информированное согласие на сбор данных.

Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6,1» (StatSoft, Tulsa, USA). Для сопоставления двух и более независимых групп по количественным признакам, которые не соответствовали закону нормального распределения, использовались критерии Манна-Уитни (Z) и Крускала-Уоллиса (H). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля), в формате Me [25%; 75%]. Связь количественных признаков между собой установлена методом ранговой корреляции Спирмена (RS).

Результаты

Возрастной диапазон пациентов, перенесших ПСМТ, составил от 18 до 47 лет, средний возраст 30 [25-37] лет, из них 12 женщин, в возрасте 24,5 [21,5-35,5] года и 68 мужчин 30,5 [26-37] лет. Из них 45% (n=36) были оперированы вследствие травмы, у 70% (n=56) отмечалось наличие таких осложнений как нарушение функций тазовых органов. Группу сравнения составили мужчины (n=42) и женщины (n=8) без травмы, в возрасте 30 [25-36,5] лет. В основной группе высшее образование имеют 18,7% (n=15), в контрольной 44% (n=22) исследуемых. Семейный анамнез пациентов, перенесших ПСМТ, показал что 81,25% (n=65) исследуемых – холосты или разведены, 18,7% состоят в браке (n=15). Исследуемые группы сравнения 46% (23) и 54% (n=27) соответственно.

Пациенты, перенесшие позвоночно-спинномозговую травму, были проанализированы с учетом клинических характеристик (табл. 1). В результате исследования не было выявлено зависимости субъективного восприятия боли и нейропатического характера болей от давности нарушений, локализации и формы повреждений, а также тяжести травмы.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов, перенесших ПСМТ

Признаки	N	P±s, %
Локализация поражения		
шейный	37	46,25±5,57
грудной	25	31,25±5,18
поясничный	18	22,5±4,66
Форма закрытых повреждений (Бабиченко Е.И., 1994)		
повреждения связочного аппарата	4	5±2,4
перелом тела позвонков	31	39±5,4
перелом заднего полукольца позвонков	-	-
переломо-вывихи и вывихи позвонков, сопровождающиеся их смещением и деформацией позвоночного канала	45	56,25±5,5
множественные повреждения позвоночника, сочетающиеся друг с другом	-	-
Травматический спондилолистез	-	-
Тяжесть травмы спинного мозга (ASIA, IMSOP)		
A (полное нарушение проводимости) - отсутствие сенсорных и моторных функций в сегментах S4-S5	-	-
B (неполное нарушение) - наличие ниже уровня поражения (в том числе в сегментах S4-S5) чувствительности при отсутствии движений	10	12,5±3,7
C (неполное нарушение) - наличие ниже уровня поражения движений при силе большинства ключевых мышц менее 3-х баллов	47	59±5,5
D (неполное нарушение) - наличие ниже уровня поражения движений при силе большинства ключевых мышц 3 балла и более	19	24±4,7
Давность неврологических нарушений		
до 3-х месяцев	12	15±4,0
от 3 месяцев до 1 года	15	19±4,4
1-5 лет	19	24±4,75
6-10 лет	19	24±4,75
более 10 лет	15	19±4,4

При сравнении пациентов 1 и 2 групп выявлены различия на статистически значимом уровне по результатам ВАШ ($Z=5,51$, $p<0,00001$) и DN4 ($Z=5,37$, $p<0,00001$). Кроме того, отмечается сильная положительная ассоциация нейропатических болей у пациентов с ПСМТ и степени выраженности болевого синдрома.

Нейропатические боли отметили 89% ($n=71$) пациентов с ПСМТ. Наиболее часто были отмечены такие ощущения, как пониженная чувствительность к прикосновению - 62,5% ($n=50$), пощипывание и/или ощущение ползания мурашек - 45% ($n=36$), ощущение жжения - 39% ($n=31$), онемение - 35% ($n=28$), реже покалывание - 25% ($n=20$) и ощущение как от удара током - 19% ($n=15$), в единичных случаях описаны зуд - 2,5% ($n=2$) и возможность усилить боль в области локализации,

проведа по ней кисточкой - 6,2% ($n=5$).

При анализе наличия боли в зависимости от уровня повреждения позвоночника были установлены наиболее частые нейропатические проявления у пациентов с повреждением на грудном и поясничном уровнях (рис. 1).

Далее нами было произведено исследование основных эмоциональных реакций (тревога, депрессия) при болевых ощущениях. Была установлена связь как тревоги ($R_s=0,22$, $p<0,02$) так и депрессии ($R_s=0,32$, $p<0,0005$) с ощущением боли, что представлено на рисунках 2 и 3.

Также нами было установлено, что появление болевого синдрома и сопутствующих нейропатических болей значимо усиливает ($R_s=0,32$, $p<0,0004$) проявления депрессивных реакций (рис. 4).

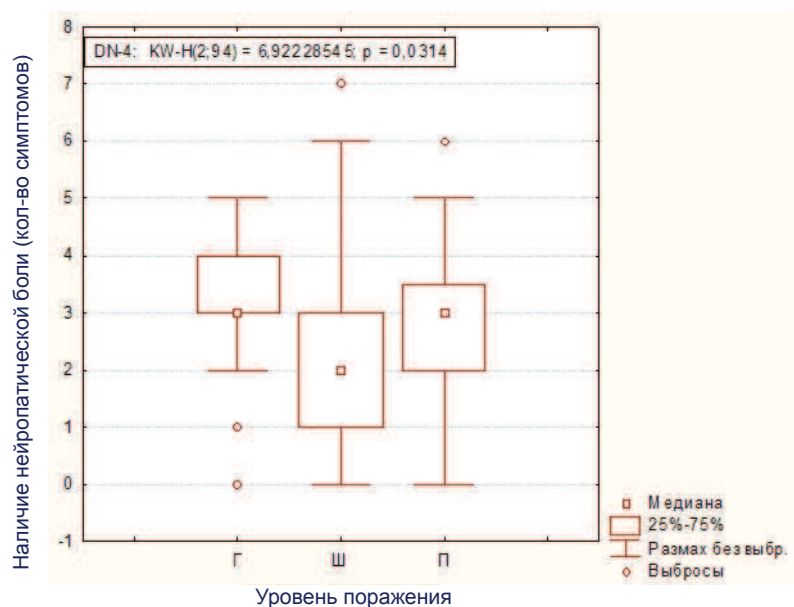


Рисунок 1 – Наличие нейропатической боли в зависимости от уровня ПСМТ:
Г – грудной, Ш – шейный, П – поясничный.

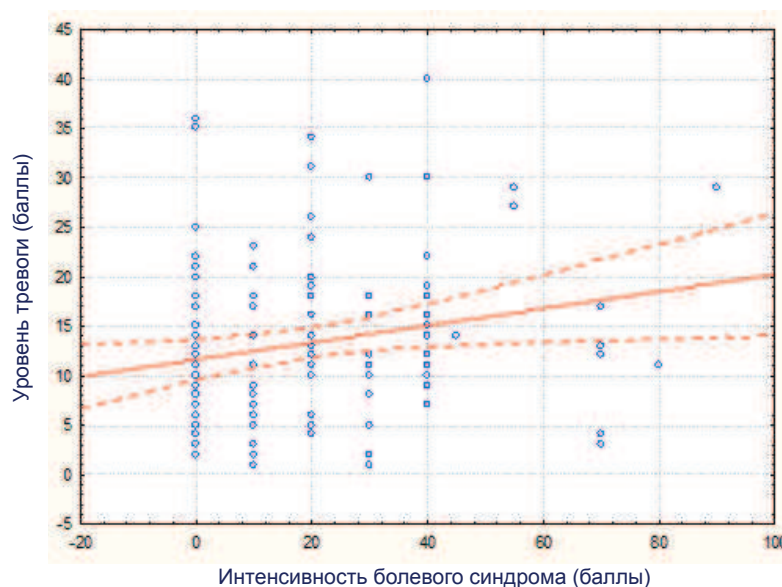


Рисунок 2 – Зависимость уровня тревоги у пациента с ПСМТ от интенсивности болевого синдрома.

Обсуждение

Очевидно, что большинство пациентов, перенесших ПСМТ, страдают от постоянных болей разнообразного характера. Применение валидизированных методов определения депрессии, тревоги и болевого синдрома позволило выделить основные характеристики группы.

В результате выполненного анализа установлено, что пациенты, перенесшие ПСМТ, страдают от болевого синдрома. Нейропатические проявления чаще встречаются при повреждении позвоночника на грудном и поясничном уровнях по сравнению с шейным.

Патологическим ощущениям боли сопутствуют эмоциональные переживания тревоги и депрессии. Кроме того, установлено, что чем ярче проявления нейропатических болей, тем выше субъективное восприятие болевого синдрома и усиливаются депрессивные переживания.

Диагностика вышеописанных состояний не является обязательной для врача-интерни-

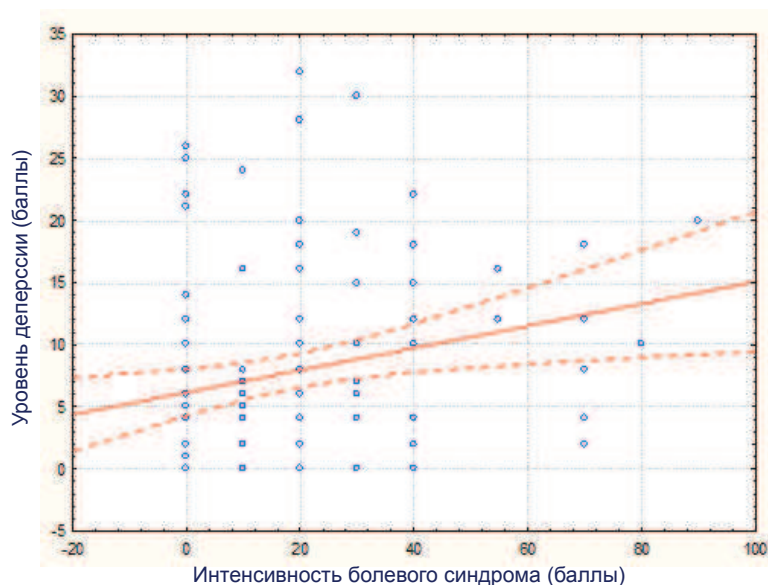


Рисунок 3 – Зависимость уровня депрессии у пациентов с ПСМТ от интенсивности болевого синдрома.

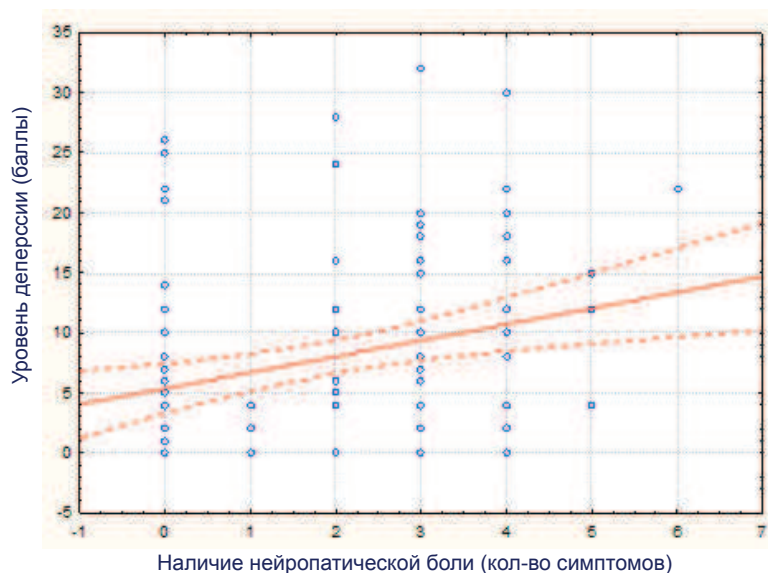


Рисунок 4 – Зависимость уровня депрессии у пациента с ПСМТ от наличия нейропатической боли.

ста, однако позволяет глубже понять выявленные тенденции и разработать стратегию ведения реабилитационного периода, включая психофармакотерапию и/или психотерапию для коррекции расстройств аффективного спектра.

Заключение

Большинство пациентов, перенесших ПСМТ, испытывают постоянный болевой синдром, включая нейропатические боли. Использование тестов ВАШ и опросника DN4 является простым методом, отражающим тя-

жесть и особенности болевого синдрома.

Наличие постоянного болевого синдрома отражается на эмоциональном состоянии пациентов, в частности отмечается появление сопутствующих боли тревожных и депрессивных реакций.

Использование психотерапии может быть успешно применено в реабилитации в рамках междисциплинарной программы лечения боли. Целью ее можно определить не только снижение интенсивности, но и изменение дисфункциональных когнитивных установок по отношению к боли в образовательном и психологическом аспектах.

Литература

1. Merskey, H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms [Electronic resource] / H. Merskey. Seattle : IASP Press, 1994. – Mode of access: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>. – Data of access: 30.07.2012.
2. Cardenas, D. Treatments for chronic pain in persons with spinal cord injury: a survey study / D. Cardenas, M. Jensen // J. Spinal. Cord. Med. – 2006. – Vol. 29, N 2. – P. 109–117.
3. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review / M. Jensen [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2011 Jan. – Vol. 92, N 1. – P. 146–160.
4. A multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic pain following spinal cord injury: the protocol of the CONECSE trial [Electronic resource] / M. Heutink [et al.] // BMC Neurology. – 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984384/>. – Data of access: 30.07.2012.
5. Cognitions, Coping and Social Environment Predict Adjustment to Pain in Spinal Cord Injury / K. A. Raichle [et al.] // J. Pain. – 2007 Sep. – Vol. 8, N 9. – P. 718–729.
6. Байкова, И. А. Боль. Методы терапии боли : учеб.-метод. пособие / И. А. Байкова. – Минск : БелМАПО, 2004. – 24 с.
7. Святогор, М. В. Распространенность и клиническая характеристика психогенных болевых расстройств / М. В. Святогор, Л. Н. Касимова // Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли : тез. докл. Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Н. Новгород, 2003. – С. 44–46.
8. Мелкумова, К. А. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине / К. А. Мелкумова, Е. В. Подчуфарова, Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 11. – С. 20–24.
9. Huskisson, E. C. Measurement of pain / E. C. Huskisson // Lancet. – 1974. – Vol. 304, N 7889. – P. 1127–1231.
10. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira [et al.] // Pain. – 2005 Mar. – Vol. 114, N 1/2. – P. 29–36.
11. Taylor, J. A. A personality scale of manifest anxiety [Electronic resource] / J. A. Taylor // Journal of Abnormal & Social Psychology. – 1953. – Vol. 48, N 2. – Mode of access: http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285_apsoma. – Data of access: 22.11.12.
12. Montgomery, S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Asberg // Br. J. Psychiatry. – 1979 Apr. – N 134. – P. 382–389.

Поступила 12.03.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Котова О.А. – заведующая психотерапевтическим кабинетом У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ»;

Теслова О.А. – к.м.н., главный специалист лечебного отдела управления здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета, ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»;

Кубраков К.М. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246006, г. Гомель, ул. Ильича, 228А, У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны». Тел.моб.: +375 (29) 357-56-06, e-mail: OKotova@tut.by, – Котова Ольга Александровна.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГОРМОНО-РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОГНОЗОМ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

КРЫЛОВ Ю.В.*, ЛЕСНИЧАЯ О.В.***, КРЫЛОВ А.Ю.***, КРЫЛОВ Е.Ю.**

*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

***ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», Республика Беларусь

Резюме.

Представлены данные о стоимости иммуногистохимической (ИГХ) диагностики гормоно-рецепторного статуса и охвата им женщин, оперированных по поводу рака молочной железы (РМЖ) в регионах Республики Беларусь. За 2008–2013 гг. процент охвата исследованиями гормоно-рецепторного статуса пациентов с РМЖ составил: по Брестской области – 85,1%, по Витебской – 61,9%, по Могилевской – 88,1%, по Гомельской – 98,6%. Проведенный фармакоэкономический анализ гормоно-рецепторного статуса РМЖ показал, что эти исследования составляют значительный объем ИГХ нагрузки областных патологоанатомических бюро, стоят дешевле, чем определение HER2/neu. В то же время они позволяют выявить довольно значительную группу пациентов с РМЖ с более благоприятным прогнозом, для которой требуется менее затратная гормональная терапия. В 2014 г., согласно канцер-регистру, в Витебской области было выявлено 500 случаев РМЖ. В отделении онкоморфологии проведено 425 исследований гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu. Рецепторы эстрогена и прогестерона в опухоли иммуногистохимически определялись в 54,1% случаев, отсутствовали – в 34,1%. При этом выявлено 82 случая тройного негативного рака, что составило 20% от общего количества инвазивного РМЖ. Полученные данные с учетом процента гиперэкспрессии HER2/neu позволяют определить удельный вес женщин, нуждающихся в гормональной, таргетной и цитостатической терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическая диагностика гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu, фармакоэкономический анализ.

Abstract.

The data on the cost of immunohistochemical diagnosing of the hormone-receptor status and the diagnostic coverage of the women operated for breast carcinoma (BC) in the regions of the Republic of Belarus are presented. During 2008–2013 the percentage of hormone-receptor examination coverage of the BC patients was as follows: Brest region – 85,1%, Vitebsk region – 61,9%, Mogilev region – 88,1%, Gomel region – 98,6%. The made pharmacoeconomic analysis of the hormone-receptor status of BC has shown that these examinations constitute a significant part of all IHC examinations in the regional pathoanatomical bureaus and are lower in cost than the analysis of HER2/neu. At the same time, the hormone-receptor status analysis helps to define a considerable group of patients with BC, who have a more favourable prognosis, which requires less expensive hormone therapy. According to the Cancer Registry of the Vitebsk region 500 cases of breast cancer were diagnosed in 2014. The hormone-receptor status and HER2/neu analyses were made in the oncomorphology department in 425 cases. Estrogen and progesterone receptors were immunohistochemically revealed in 54,1% of cases, and the reaction was negative in 34,1% of cases. At the same time 82 cases were characterized by triple negative cancer, which constituted 20% of the total number of invasive breast cancer. The obtained data with the percentage of HER2/neu hyperexpression taken into account help to determine the proportion of women requiring hormonal, targeted and cytostatic therapies.

Key words: breast carcinoma, immunohistochemical diagnosing of hormone-receptor status and HER2/neu, pharmacoeconomic analysis.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологической патологии у женщин, при этом доля его в структуре всей онкопатологии в мире составляет около 21% по заболеваемости и 14% по смертности [1]. По данным белорусского канцер-регистра, в последние годы наблюдается рост заболеваемости раком молочной железы [2].

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям последних десятилетий стали известны ключевые звенья канцерогенеза, что позволило создать таргетные лекарственные средства, имеющие точную мишень воздействия. Также, благодаря открытию в клетках опухолей репродуктивных органов рецепторов стероидных гормонов, осуществляющих избирательное, специфическое связывание гормонального лекарственного средства в органах-мишенях, разработаны методы оценки возможной чувствительности этих новообразований к данному виду лечения, что, соответственно, повышает его эффективность. Поэтому для успешного гормонального лечения рака молочной железы в настоящее время исследование рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) является обязательным. Самой успешной методикой определения гормоно-рецепторного статуса РМЖ является иммуногистохимическая методика, с помощью которой он определяется в клетках опухолей, фиксированных в формалине и залитых в парафин. Успех иммуногистохимической методики заключается в относительной простоте как самого метода, так и интерпретации полученных данных. Экспрессия рецепторов ER и PR оценивается в ядрах опухолевых клеток.

Наличие в опухолевых клетках рецепторов эстрогенов и прогестерона относится к факторам благоприятного прогноза, а также является показанием к назначению гормональной терапии. Так, показано, что эстроген-позитивные опухоли сопровождалась лучшей общей и безрецидивной выживаемостью – данные показатели увеличивались на 10–15% [3]. Близкие результаты были получены и в отношении прогестерон-позитивных новообразований. Более выраженную роль рецепторы гормонов играют в предсказании эффективности эндокринной терапии рака молочной железы: при эстроген- и прогестерон-позитивных опухолях непосредственные положительные результаты лечения получены

у 70% пациентов, а пятилетняя безрецидивная выживаемость возросла на 20–30% [4]. В то же время прогноз ER и PR-негативных опухолей неблагоприятный [5].

Иммуногистохимическое (ИГХ) определение рецепторов эстрогена и прогестерона, также как и HER2/neu, можно отнести к фармакодиагностике, так как на основании результатов их определения назначается соответствующая лекарственная терапия.

К гормональным лекарственным средствам, применяемым при лечении РМЖ, относят антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, релизинг-гормоны, прогестины.

В связи с относительно небольшой стоимостью, малой токсичностью и высокой эффективностью показания к назначению гормонотерапии в последнее время расширились [6]. Так, например, согласно последним рекомендациям эндокринотерапия должна использоваться у всех пациентов, опухоли которых имеют любую определяемую (т.е. >1% клеток) экспрессию рецепторов эстрогенов [7]. Также необходимо отметить, что эндокринотерапия является универсальной первой линией лечения распространенного РМЖ вне зависимости от экспрессии HER2/neu [8, 9].

Целью нашего исследования явился анализ иммуногистохимической диагностики рецепторов ER и PR в РМЖ в различных регионах РБ за 2008 – 2013 гг. с оценкой затрат на иммуногистохимическую диагностику гормоно-рецепторного статуса.

Материал и методы

Проанализированы результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования гормоно-рецепторного статуса (ER и PR) рака молочной железы, которое выполнялось в Витебской, Могилевской, Гродненской и Гомельской областях в период с 2008 по 2013 гг. с частичным пересмотром гистологических препаратов, а также данные по определению ER и PR, Ki67 и HER2/neu в отделении онкоморфологии ВОКПАБ в 2014 г.

Экспрессию ER и PR оценивали при увеличении объектива микроскопа x10 как положительную при окрашивании ядер в инвазивных участках РМЖ более чем в 1% опухолевых клеток. Опухоль считалась негативной при экспрессии рецепторов гормонов менее чем в

1% ядер опухолевых клеток. Расчет стоимости химреактивов и лекарственных средств для таргетной терапии рассчитывался по курсу на 01.01.2012 г.: евро – 10800 белорусских рублей, доллар – 8350 белорусских рублей.

Результаты и обсуждение

Охват иммуногистохимическим исследованием рецепторов эстрогена и прогестерона в различных регионах Республики Беларусь представлен в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что охват иммуногистохимическим скринингом РМЖ в областных патологоанатомических бюро в 2008–2013 гг. был достаточно высоким и составил: по Гродненской области – 85,1%, по Витебской области – 61,9%, Могилевской области – 88,1%, по Гомельской области – 98,6%

Стоимость одного определения рецепторов эстрогена и прогестерона составила: по Гродненской области – 4,2 евро, по Витебской области – 4,5 евро, по Могилевской области – 6,2 евро, т.е. была значительно ниже, чем одно определение HER2/neu (89 евро по данным на 01.01.2012 г.) [10].

Результаты определения рецепторов эстрогена и прогестерона в 2014г. в Витебской области представлены в таблице 2. В данном году благодаря получению спонсорской помощи и достаточному финансированию удалось выполнить весь спектр ИГХ исследований, рекомендуемых при РМЖ.

Анализ представленных в таблице 2 данных показал, что рецепторы эстрогена и прогестерона в опухоли иммуногистохимически определялись в 54,1% случаев, отсутствовали – в 34,1%. Рецепторы эстрогена при отсутствии рецепторов прогестерона наблюдались в 8,5% случаев. Неопределенные результаты были получены в случаях отсутствия в опухоли инвазивного компонента (3,3%). Полученные результаты исследования согласуются с данными литературы [11].

Большое прогностическое значение имеет и отсутствие рецепторов на опухолевых клетках, особенно когда это касается всех трех рецепторов (тройной негативный фенотип опухоли). Данные литературы говорят о плохом прогнозе для таких женщин и необходимости более агрессивной химиотерапии цитостатиками [12-16]. Существенное значе-

Таблица 1 – Количество ИГХ исследований рецепторов эстрогена и прогестерона в Гродненской, Витебской, Могилевской, Гомельской областях Республики Беларусь

Год	Гродненская область		Витебская область		Могилевская область		Гомельская область	
	Кол-во ER и PR	Кол-во пациенток, ¹ (%) ²	Кол-во ER и PR	Кол-во пациенток, ¹ (%) ²	Кол-во ER и PR	Кол-во пациенток, ¹ (%) ²	Кол-во ER и PR	Кол-во пациенток, ¹ (%) ²
2008	338	381 (88,7%)	149	500 (29,8%)	378	393 (96,2%)	529	537 (98,5%)
2009	337	439 (76,8%)	328	509 (64,4%)	245	383 (64%)	533	543 (98,2%)
2010	377	460 (82%)	366	511 (71,6%)	381	423 (90,1%)	542	615 (88,1%)
2011	354	429 (82,5%)	377	538 (70,1%)	430	443 (97,1%)	668	609 (109,7%)
2012	367	413 (88,8%)	336	519 (64,7%)	466	560 (83,2%)	575	588 (97,8%)
2013	409	441 (92,7%)	333	475 (70,1%)	379	386 (98,2%)	561	563 (99,6%)
Всего	2182	2563 (85,1%)	1889	3052 (61,9%)	2279	2588 (88,1%)	3408	3455 (98,6%)

Примечания: ¹ – количество пациенток по данным канцер-регистра; ² – процент охвата заболевших РМЖ ИГХ исследованием гормоно-рецепторного статуса.

Таблица 2 – Результаты определения рецепторов эстрогена и прогестерона в отделении онкоморфологии УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» в 2014 г.

Er- Pg-	Er+ Pg+	Er+ Pg-	Результаты не определены
145	230	36	14
34,1%	54,1%	8,5%	3,3%

ние придается и пролиферативной активности опухолевых клеток, определяемой иммуногистохимически с помощью Ki67 [16-19].

В 2014 г., согласно канцер-регистру, в Витебской области было выявлено 500 случаев рака молочной железы. В отделении онкоморфологии проведено 425 исследований гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu. При этом выявлено 82 случая тройного негативного рака. К тройному негативному раку были отнесены опухоли с показателями HER2/neu 0 и 1+, а также с отрицательными результатами определения рецепторов эстрогена и прогестерона. Такие новообразования составили 20% от общего количества инвазивного РМЖ. В 56 случаях HER2/neu определялся как 0 и в 26 – как 1+. Анализ пролиферативной активности данных опухолей с исследованием фактора пролиферации Ki-67, который с высокой точностью позволяет выявлять пул пролиферирующих клеток, показал преобладание опухолей с высокой степенью его экспрессии. При этом в значительной части новообразований (32%) этой группы он превышал 40%. Умеренная степень злокачественности (Грейд 2) имела место в 24 тройных негативных карциномах (29%), высокая степень злокачественности – в 58 (71%), что свидетельствует о значительном преобладании высокозлокачественных опухолей среди раков с тройным негативным фенотипом. Гистологически данные опухоли были преимущественно представлены инвазивным раком неспецифического типа (инвазивным протоковым раком) – 60 случаев (73%). Инвазивный дольковый рак имел место в 17 случаях (21%), муцинозный рак – в 3 случаях (4%), медуллярный – в 1 случае (1%), аденоплоскоклеточный – в 1 случае (1%).

Возраст пациентов с тройным негативным раком представлен в таблице 3.

Анализ данных таблицы 3 показывает, что тройной негативный РМЖ чаще встречается в возрасте 41–70 лет (76,3%).

Проведенный фармакоэкономический анализ гормоно-рецепторного статуса РМЖ

показал, что эти исследования составляют значительный объем ИГХ нагрузки областных патологоанатомических бюро, стоят дешевле, чем определение HER2/neu. В то же время они позволяют выявить довольно значительную группу пациентов РМЖ с более благоприятным прогнозом, для которой требуется более дешевая гормональная терапия. Учитывая это обстоятельство, а также значительно более дешёвую стоимость определения гормоно-рецепторного статуса по сравнению с HER2/neu, очевидно, что в условиях дефицита финансовых средств эти исследования должны выполняться в первую очередь, определение в последующем гиперэкспрессии HER2/neu у гормоно-рецепторно-положительных пациенток будет служить основанием для дополнительного назначения трастузумаба. Совместное определение гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu позволяет выделить прогностически неблагоприятную группу тройного негативного рака молочной железы (20%), при которой терапия трастузумабом и гормонотерапия неэффективны, а требуются агрессивная терапия цитостатиками (рис. 1).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком охвате ИГХ диагностикой гормоно-рецепторного статуса при РМЖ в регионах Республики Беларусь и позволяют, учитывая степень гиперэкспрессии HER2/neu, определить удельный вес женщин, нуждающихся в гормональной, таргетной (трастузумабом) или их сочетании, а также цитостатической терапии.

Статья выполнена в рамках гранта Президента Республики Беларусь на разработку и внедрение в практическое здравоохранение клинико-морфологического анализа фармакодиагностики злокачественных образований подлежащих таргетной терапии. Данный анализ поможет внедрить новые подходы к оценке иммуногистохимической экспрессии опухолевых

Таблица 3 – Возраст пациентов с тройным негативным раком

Возраст, лет	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Старше 80	всего
Количество	5	20	26	23	6	2	82
%	6	25	32	28	7	2	

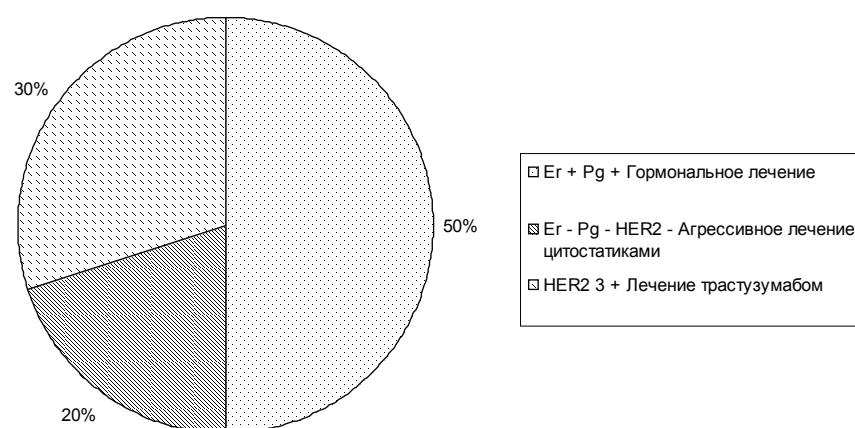


Рисунок 1 – Прогноз основных направлений противоопухолевой лекарственной терапии РМЖ по данным ИГХ исследований УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» в 2014 году.

маркеров, на основании которой назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия.

Литература

1. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / под ред.: М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева. – М. : Медицина, 2009. – 384 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / под ред.: О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.
3. Пожариский, К. М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К. М. Пожариский, Е. Е. Леенман // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 5. – С. 3–11.
4. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D. C. Allred [et al.] // Mod. Pathol. – 1998 Feb. – Vol. 11, N 2. – P. 155–168.
5. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B. D. Lehmann [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011 Jul. – Vol. 121, N 7. – P. 2750–2767.
6. Letrozole suppresses tissue and plasma estradiol, estrone and estrone sulfate more effectively compared to anastrozole / J. Geisler [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 100, N 1. – P. 23.
7. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary of early breast cancer 2007 / A. Goldhirsh [et al.] // Ann. Oncol. – 2007 Jul. – Vol. 18, N 7. – P. 1133–1144.
8. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / J. Corti [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012 May. – Vol. 30, N 14. – P. 1594–1600.
9. Phase II Trial of Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy / J. Baselga [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010 Mar. – Vol. 28, N 7. – P. 1138–1144.
10. Крылов, Ю. В. Анализ задач и подходов к рациональному использованию средств для иммуногистохимической диагностики в Республике Беларусь / Ю. В. Крылов, Е. Ю. Крылов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 55–62.
11. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial / L. Cataliotti [et al.] // Cancer. – 2006 May. – Vol. 106, N 10. – P. 2095–2103.
12. Суханов, С. А. Патоморфологическая характеристика рака молочной железы в Удмуртии / С. А. Суханов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 85–88.
13. Возможности прогнозирования гематогенного метастазирования при разных гистогенетических типах рака молочной железы / М. В. Завьялова [и др.] // Актуальные вопросы пато-

- логоанатомической практики / под ред. Е. Л. Казачкова. – Челябинск, 2013. – С. 32–34.
14. Cetin, I. Triple Negative Breast Cancer / I. Cetin, M. Topcul // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2014. – Vol. 15, N. 6. – P. 2427–2431.
 15. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status / N. Howlader [et al.] // Natl. Cancer. Inst. – 2014 Apr. – Vol. 106, N 5.
 16. Triple-negative breast cancer – towards a new entity / L. Miron [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2008 Jan–Mar. – Vol. 112, N 1. – P. 51–58.
 17. Histological profile and age at diagnosis of breast cancer and ovarian tumors: A register-based study in Espirito Santo, Brazil / E. Vargas Wolfgramm [et al.] // Mol. Clin. Oncol. – 2013 Mar. – Vol. 1, N 2. – P. 353–358.
 18. Estrogen receptor-negative breast ductal carcinoma: clinicopathological features and MIB-1 (Ki-67) proliferative index association / N. Mdpaiman [et al.] // PLoS One. – 2014 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. e89172.
 19. The prognostic relevance of estimates of proliferative activity in early breast cancer / B. V. Offersen [et al.] // Histopathology. – 2003 Dec. – Vol. 43, N 6. – P. 573–582.

Поступила 22.05.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Крылов Ю.В. – д.м.н., начальник УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», профессор кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Крылов Е.Ю. – аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Крылов А.Ю. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом лабораторных исследований вещественных доказательств ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.

УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА И КОМПЛЕКСНЫХ ОЦЕНОК

ВАСЮТА В.А.

ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Украина

Резюме.

Цель работы - анализ основных факторов риска развития АЗН, разработка организационных мероприятий системной и индивидуальной профилактики.

Материал и методы. Основой популяционного исследования стало сравнение распространенности определенных факторов в группах с АЗН и без АЗН (анализ случай-контроль) и оценка относительного риска.

Результаты. Установлено, что среди экологических факторов риска при существенном превышении гранично допустимой концентрации (ГДК) по уровню загрязняющих веществ в воздухе ведущую роль в развитии АЗН имеют следующие факторы: металлы и их соединения, формальдегид, аммиак, фтор. Среди социальных факторов риска преобладают проживание в условиях промышленных городов и низкий образовательный ценз. Медицинскими факторами риска АЗН являются наличие у больного ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета II типа, атеросклероза. Системный подход и комплексные оценки факторов риска развития АЗН позволяют определить основные механизмы управления факторами риска на разных уровнях их реализации (государственном, индивидуальном). На государственном уровне необходимо: 1) совершенствование системы управления и нормативно-правового регулирования в сфере охраны окружающей среды и экологической безопасности; 2) государственный контроль за соблюдением требований природоохранного законодательства; 3) выполнение государственных целевых экологических программ и другие. На индивидуальном уровне: пропаганда здорового образа жизни, отказ от курения, наркотиков и злоупотребления алкоголем. Рассмотрены основные меры личной и общественной профилактики АЗН.

Заключение. Проведенный комплексный анализ факторов риска развития АЗН позволяет определить основные механизмы управления факторами риска АЗН на разных уровнях их реализации.

Ключевые слова: зрительный нерв, атрофия, факторы, риск, профилактика.

Abstract.

Objectives. To analyze the main risk factors for optic nerve atrophy (ONA) development, to elaborate the organizational measures of systemic and individual prevention.

Material and methods. The basis for population study was the comparison of the prevalence of certain factors in the groups with and without ONA (case-control analysis) and the relative risk estimation.

Results. It has been determined that among environmental risk factors on significant excess of border-line permissible concentration (BPC) of pollutants in the air the leading role in the development of ONA belongs to the following factors: metals and their compounds, formaldehyde, ammonia, fluorine. Among the social risk factors the following ones prevail: living in the industrial cities and low educational qualification. Medical risk factors for ONA are the presence of coronary heart disease, hypertension, type II diabetes mellitus, atherosclerosis in the patients. System approach and integrated assessment of risk factors for ONA development can enable the determination of the basic mechanisms of risk factors management at different levels of their implementation (national, individual). At the state level, it is necessary: 1) to improve the management system and normative-legal regulation in the field of environmental protection and ecological safety; 2) to exercise state control over the observance of requirements of environmental legislation; 3) to implement state environmental programs, etc. At the individual level: the promotion of healthy life style, giving up smoking, drugs and alcohol abuse are necessary. The main measures of personal and social prevention of ONA have been also considered.

Conclusion. The made comprehensive analysis of risk factors for ONA development helps to determine the basic mechanisms of these risk factors management at different implementation levels.

Key words: optic nerve atrophy, factors, risk, prevention.

К наиболее актуальным проблемам современной офтальмологии относится изучение влияния медико-социальных, гигиенических факторов на развитие глазной патологии [1].

Загрязнение окружающей среды и увеличение экологически обусловленных нарушений здоровья населения связано в большой мере с влиянием факторов индустриального и сельскохозяйственного загрязнения, а также профессиональными вредностями. В многочисленных эпидемиологических исследованиях в Украине и за рубежом показано негативное влияние различных факторов окружающей среды на здоровье населения [2, 3, 4]. Проведены исследования причин и распространенности офтальмологических заболеваний у жителей промышленных городов. Выявлено увеличение частоты офтальмологической заболеваемости по сравнению с контрольными районами с относительно благоприятными экологическими условиями [5]. Доказано также влияние экономических, популяционно-генетических и организационных факторов на развитие заболеваний органа зрения [6-9]. На основе данных исследований формируются ключевые направления профилактики заболеваний органа зрения на популяционном уровне.

Особое место среди офтальмологической патологии занимает атрофия зрительных нервов (АЗН), что связано с тяжестью заболевания и высоким процентом снижения трудоспособности и инвалидности. В последнее десятилетие заболевания зрительного нерва в структуре первичной инвалидности занимают третье ранговое место, составляя 11%. За последние годы инвалидность вследствие АЗН увеличилась в 2 раза [10]. Исследование возрастного состава выявило превалирование среди больных людей наиболее трудоспособного возраста – 70,3% (30 – 54 лет среди женщин и 30 – 59 лет среди мужчин). Инвалидов в возрасте до 30 лет и пенсионного возраста выявляется в 2 раза меньше – 29,7% [11]. Из-за значительного снижения зрения пациенты с АЗН в большинстве случаев полностью утрачивают трудоспособность. Так, удельный вес инвалидов I- II составляет 60,3% среди жителей городов и 84,7% среди жителей сельской местности. Степень нарушения трудоспособности во время пребывания на инвалидности у 73,4% инвалидов остается стабильной, у 23,8% инвалидов ухудшается и лишь у 2,3% - улучшается [11].

АЗН - полиэтиологическое заболевание, к развитию которого приводит множество заболеваний нервной системы, органа зрения, сердечно-сосудистой системы. Анатомическая близость зрительного нерва со структурами нервной системы, магистральными сосудами создает множество медицинских факторов риска развития АЗН [12]. К сожалению, в изучении АЗН недостаточно уделяется внимание общему состоянию организма, сопутствующим соматическим заболеваниям. Наиболее распространенными в офтальмологической практике являются сосудистые нарушения при цереброваскулярной патологии, которые сопровождаются значительной потерей зрения. Отмечается сочетание сосудистой и офтальмологической патологии с развитием АЗН в 56,8% случаев [12].

Особенностью подхода к оказанию медицинской помощи больным с АЗН является необходимость ранней диагностики данного заболевания на этапе, когда зрительные функции пациента высокие. К сожалению, полная АЗН не поддается лечебным мероприятиям. Именно поэтому тщательное изучение факторов риска развития АЗН является актуальной задачей. Управление факторами риска АЗН – залог успешной профилактики [1]. Только комплексный подход к данной проблеме, с учетом всех возможных влияний, факторов риска позволит найти оптимальные решения и улучшить качество жизни больных.

Целью нашей работы стал анализ основных факторов риска развития АЗН, разработка организационных мероприятий системной и индивидуальной профилактики.

Материал и методы

Основой популяционного исследования стало сравнение распространенности определенных факторов в группах исследования с АЗН и без АЗН (анализ случай-контроль) и оценка относительного риска. Изучались медицинские данные пациентов, которые обращались на консультацию к офтальмологам отдела нейроофтальмологии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины». В отделе консультируются пациенты как с подозрением на АЗН, так и находящиеся на диспансерном наблюдении с данной патологией. Изучались амбулаторные карты, консультативные заключения 1890 пациентов

с АЗН. Кроме общепринятых офтальмологических обследований, у всех пациентов тщательно собирался анамнез заболевания, общий анамнез по предложенной нами методике. При необходимости пациенты консультировались у невропатолога, нейрохирурга, терапевта. Изучались следующие факторы: сопутствующая хроническая патология, индивидуальные факторы риска (злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами), экологические факторы – загрязнение воды и воздуха.

Результаты и обсуждение

Обобщенная оценка результатов выявления и управления факторами риска АЗН с учетом системного подхода к модели представлено в таблице 1. Группы факторов риска объединены в группы по преобладающему механизму влияния - популяционные (экологические, социальные) и индивидуальные (индивидуальные, медицинские). Для экологических факторов критерием включения в аналитическую модель прогностических оценок было наличие превышения гранично допустимой концентрации (ГДК) в 2 и более раза. Установлено, что среди экологических факторов риска при существенном превышении ГДК по уровню загрязняющих веществ в воздухе ведущую роль в развитии АЗН имеют следующие факторы: металлы и их соединения ($OR=2,13$, $p < 0,05$), формальдегид ($OR=2,4$, $p < 0,05$), аммиак ($OR=2,4$, $p < 0,05$), фтор ($OR=1,88$, $p < 0,05$). Приведенные химические вещества при значительном превышении ГДК в воздухе повышают вероятность возникновения патологии зрительных нервов практически в 2 и более раза. При значительном превышении уровней ГДК по загрязнению воды прогностически значимыми факторами риска для развития АЗН у населения, проживающего на данных территориях, являются соединения азота ($OR=2,59$, $p < 0,05$), соединения цинка ($OR=3,34$, $p < 0,05$), соединения хрома шестивалентного ($OR=1,79$, $p < 0,05$), соединения железа общего ($OR=2,0$, $p < 0,05$), фенолы ($OR=2,24$, $p < 0,05$). Указанные экологические факторы можно рассматривать также как факторы риска профессиональной деятельности - труда во вредных производственных условиях. Фактор длительной экспозиции загрязняющих веществ имеет свое проявление как при проживании на данных территориях, так и при длительном стаже работы во вредных условиях (до

20-40 лет). Среди социальных факторов риска, которые в известной степени ассоциируются с экологическими факторами, преобладают проживание в условиях промышленных городов ($OR=2,47$, $p < 0,05$) и низкий образовательный ценз ($OR=1,79$, $p < 0,05$), что обусловлено высокой частотой занятости во вредных условиях труда данной категории населения. Индивидуальными прогностически значимыми ($p < 0,05$) факторами риска АЗН является табакокурение, злоупотребление алкогольными напитками, наркотическими веществами и черепно-мозговая травма в анамнезе.

Медицинскими факторами риска АЗН являются наличие у больного ишемической болезни сердца ($OR=1,88$, $p < 0,05$), гипертонической болезни ($OR=2,46$, $p < 0,05$), сахарного диабета II типа ($OR=2,32$, $p < 0,05$), атеросклероза ($OR=2,11$, $p < 0,05$). Указанные медицинские факторы риска чаще обнаруживаются у больных с нисходящей формой АЗН. Учитывая многообразие факторов риска, актуальным является вопрос их сочетания. Построение экспериментальных моделей сочетанного воздействия исследуемых факторов выявила значительную вариабельность потенцированного влияния факторов. При сочетании 3 и более факторов потенцированное влияние в виде интегральной прогностической оценки в среднем на 30-50% выше монофакторной прогностической оценки. Вариабельность интегральных прогностических оценок по показателям отношения шансов колеблется в пределах от 4% до 230% (2,3 раза).

Системный подход и комплексные оценки факторов риска развития АЗН позволяют определить основные механизмы управления факторами риска на разных уровнях их реализации. На государственном уровне: 1. Совершенствование системы управления и нормативно-правового регулирования в сфере охраны окружающей среды и экологической безопасности. 2. Государственный контроль за соблюдением требований природоохранного законодательства. 3. Выполнение государственных целевых экологических программ. 4. Мониторинг окружающей природной среды. 5. Участие общественности в процессе принятия решений по вопросам, касающимся окружающей среды. 6. Активная природоохранная деятельность общественных экологических организаций. На индивидуальном уровне: пропаганда здорового образа жизни, отказ от курения, наркотиков и злоупотребле-

Таблица 1 – Составляющие элементы системного подхода к оценке факторов риска

Группы факторов риска	Количественная оценка влияния отдельных факторов риска		Управление факторами риска (уровни и виды профилактики)	
	Перечень факторов	Оценка влияния (OR)	Уровень исполнения	Виды
Экологические	Загрязняющие вещества в воздухе			
	Металлы и их соединения	2,13 (1,23-3,69) *	Государственный	Социальный (организационные мероприятия)
	Формальдегид	2,40 (1,55-3,71) *		
	Фтор	1,88 (1,1-3,49) *		
	Бензпирен	1,42 (0,60-3,33)		
	Диоксид азота	1,09 (0,56-2,15)		
	Взвешенные частицы	1,20 (0,82-1,73)		
	Оксид углерода	1,21 (0,87-1,70)		
	Аммиак	2,41 (1,40-4,13) *		
	Загрязняющие вещества в воде			
	Нефтепродукты	1,41(0,79-2,52)	Государственный	Социальный (организационные мероприятия)
	Соединения азота	2,59(1,64-4,10) *		
	Соединения меди	1,77(0,94-2,99)		
	Соединения цинка	3,34(1,63-6,87) *		
	Соединения марганца	1,37(0,77-2,44)		
	Соединения хрома	1,79(1,05-3,06) *		
	Соединения железа общего	2,0 (1,26-3,20) *		
	Фенолы	2,24(1,30-3,86) *		
Социальные	Проживание в условиях города	2,47 (1,46-4,2) *	Ограниченно управляемые факторы	
	Среднее образование	1,79 (1,23-2,59) *		
Индивидуальные	Табакокурение	1,58 (1,07-2,33) *	Индивидуальный	Медико-социальный
	Злоупотребление алкогольными напитками, наркотическими веществами	1,76 (0,97-3,2) *		
	ЧМТ в анамнезе	2,31 (1,36-3,93) *		
Медицинские	Ишемическая болезнь сердца	1,88 (1,29-2,73) *	Государственный и индивидуальный	Медико-организационный
	Гипертоническая болезнь	2,46 (1,69-3,58) *		
	Другая патология сердечно-сосудистой системы	1,27 (0,58-2,77)		
	Патология щитовидной железы	2,12 (0,64-7,04)		
	Сахарный диабет II типа	2,32 (1,22-4,41) *		
	Атеросклероз	2,11 (1,41-3,15) *		
	Другая хроническая патология	1,18 (0,76-1,81)		

ния алкоголем. Данные мероприятия могут осуществляться путем: 1) разработки и внедрения в программы учебных заведений лекций по пропаганде здорового образа жизни; 2) проведе-

ния социальной рекламы и просветительской деятельности на телевидении, радио и в сети Internet. Отдельным аспектом государственного и индивидуального уровней профилактики явля-

ется реализация медико-организационных мероприятий первичной и вторичной профилактики сопутствующей патологии, а также заболевания офтальмологического профиля как факторов риска развития АЗН. Личная профилактика включает в себя: ведения здорового образа жизни; самоконтроль за состоянием здоровья; соблюдение гигиенических требований и норм; своевременное медицинское консультирование. Общественная профилактика направлена на: 1. Совершенствование организации и повышение качества всех видов профилактических медицинских осмотров. 2. Проведение диспансеризации для выявления рисков развития хронических соматических заболеваний и оздоровления контингентов населения, находящихся под влиянием неблагоприятных для здоровья факторов риска. 3. Проведение диспансеризации больных с хроническими соматическими и офтальмологическими заболеваниями. 4. Осуществление социально-психологической реабилитации больных АЗН.

Заключение

Проведен комплексный анализ факторов риска развития АЗН. Изучаемые факторы делятся на экологические, социальные, медицинские и индивидуальные. Системный подход и комплексные оценки позволяют определить основные механизмы управления факторами риска АЗН на разных уровнях их реализации (государственном, индивидуальном). Рассмотрены основные меры личной и общественной профилактики АЗН.

Литература

1. Романова, И. Ю. Экологическая медицина и офтальмология. Научно-практическая конференция 15-16 апреля 2009 г., Москва, МНИИ ГБ им. Гельмгольца / И. Ю. Романова // Глаз. – 2009. – № 3. – С. 34–36.
2. Рингач, Н. О. Соціальні нерівності, ризики навколишнього середовища та здоров'я / Н. О. Рингач // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 1. – С. 14–19.
3. Landrigan, P. J. Environmental pollution and occupational health in a changing world / P. J. Landrigan, R. Fuller // Ann. Glob. Health. – 2014 Jul-Aug. – Vol. 80, N 4. – P. 245–246.
4. Vargas Marcos, F. Environmental pollution as determinant factor of health / F. Vargas Marcos // Rev. Esp. Salud. Publica. – 2005 Mar-Apr. – Vol. 79, N 2. – P. 117–127.
5. Авалиани, С. Л. О влиянии факторов окружающей среды на формирование заболеваемости глаз у взрослого населения промышленного города / С. Л. Авалиани, Ф. Р. Сайфуллина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 4. – С. 374–375.
6. Нисан, Б. А. Международные аспекты организации профилактики нарушений зрения как социально значимой патологии / Б. А. Нисан // Глаз. – 2012. – № 5. – С. 20–21.
7. Либман, Е. С. Современные позиции клинко-социальной офтальмологии / Е. С. Либман // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120, № 1. – С. 10–12.
8. Риков, С. О. Вплив антропогенного забруднення ґрунтів на поширеність хвороб органа зору та його придатків / С. О. Риков // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 26–28.
9. Риков, С. О. Вплив антропогенного забруднення питної води на поширеність хвороб органа зору та його придатків / С. О. Риков // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – № 3. – С. 111–115.
10. Морозов, В. И. Заболевания зрительного пути. Клиника. Диагностика. Лечение / В. И. Морозов, А. А. Яковлев. – М. : Бином, 2010. – 680 с.
11. Густов, А. В. Практическая нейроофтальмология : в 2 т. Т. 1 / А. В. Густов, К. И. Сигрианский, Ж. П. Столярова. – 2-е изд. – Н. Новгород : НГМА, 2003. – 260 с.
12. Маккаева, С. М. Клинические особенности глазного ишемического синдрома / С. М. Маккаева, М. Н. Пузин, Л. Ш. Рамазанова // Клиническая неврология. – 2009. – № 2. – С. 14–18.

Поступила 25.03.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Васюта В.А. – к.м.н., врач-нейроофтальмолог ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода (Мануильского), 32, ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины». E-mail: ophtal78@mail.ru – Васюта Вера Анатольевна.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ БЕЛЫХ КРЫС

ВЛАСЕНКО Е.К., СЫЧИК С.И., СТЕЛЬМАХ В.А., ИЛЬЮКОВА И.И., ГРЫНЧАК В.А.

РУП «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь

Резюме.

Проведены токсикологические исследования по изучению влияния перспективного регулятора роста растений – гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК) на функционирование репродуктивной системы белых крыс. В экспериментах на самках белых крыс использовали комбинированную схему, предложенную А.А.Динерманом, которая позволяет регистрировать эмбриотропные и тератогенные эффекты с учетом динамики развития потомства в постнатальном периоде. Наличие аномалий развития внутренних органов эмбрионов определяли с помощью метода сагиттальных срезов, предложенного W.Wilson. Установлено, что при различных режимах одно- и многократного интрагастрального введения препарата в массивных дозах признаков выраженного (тератогенного) влияния на плод не установлено. Однократное внутрижелудочное введение самкам ГЭ-АЛК в дозе, кратной 1/2 от DL_{50} (3900 мг/кг), на первый и четвертый дни беременности не приводило к развитию эмбриотропных эффектов. В то же время, введение самкам указанной дозы ГЭ-АЛК на девятый день беременности приводило к отставанию физического развития их потомства по показателям массы и длины тела к 60-му дню наблюдения. В условиях ежедневного интрагастрального введения самкам на протяжении всей беременности ГЭ-АЛК в дозе 195 мг/кг эмбриотропные эффекты не выявлены (недействующий уровень воздействия).

Эксперименты по изучению гонадотропного действия проводили на самцах белых беспородных крыс при ежедневном интрагастральном введении доз ГЭ-АЛК, кратных 1/20 от DL_{50ac} и 1/80 от DL_{50ac} (440 мг/кг и 110 мг/кг, соответственно) на протяжении 30 дней. Ежедневное внутрижелудочное введение самцам крыс ГЭ-АЛК в дозе 440 мг/кг оказывало гонадотропное действие, что выражалось в увеличении относительных коэффициентов массы семенников и снижении продолжительности движения сперматозоидов. Определен недействующий уровень ГЭ-АЛК по показателям гонадотропного действия - 110 мг/кг.

Ключевые слова: гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, токсичность, репродуктивные функции.

Abstract.

Toxicological studies concerning the effect of a promising plant growth regulator - hexyl ester of 5-aminolevulinic acid (H-ALA) on the functioning of the reproductive system of white rats have been carried out. In experiments on female white rats the combined scheme proposed by A.A. Dinerman was used, which allows to register embryotropic and teratogenic effects, taking into account the dynamics of the offspring development in the postnatal period. The presence of congenital malformations of the internal organs of embryos has been determined with the use of sagittal sections method proposed by W.Wilson. It has been found out that on different modes of single and repeated intragastric preparation administration in massive doses, there were no signs of marked (teratogenic) effect on the fetus. A single intragastric administration of H-ALA to females in a dose, multiple of 1/2 of DL_{50ac} (3900 mg/kg) on the first and the fourth days of pregnancy did not lead to the development of embryotropic effects. At the same time, the introduction of the indicated dose of H-ALA to females on the ninth day of pregnancy led to the retardation of physical development of their offspring in terms of weight and body length by the 60-th day of observation. Under the conditions of daily intragastric administration to females of H-ALA in the dose of 195 mg/kg throughout the whole period of pregnancy embryotropic effects have not been identified (inactive level of exposure).

The experiments aimed at the study of gonadotropic action were carried out on male mongrel white rats on daily doses of intragastric administration of H-ALA multiple of 1/20 and 1/80 of DL_{50ac} (440 mg/kg and 110 mg/kg, respectively) for 30 days. The daily intragastric administration of H-ALA in the dose of 440 mg/kg to male rats exerted gonadotropic effect, which was manifested in an increase in the relative weight ratios of the testes and the

reduction in the duration of spermatozooids movement. Inactive level of H-ALA according to gonadotropic effect indices which made up 110 mg/kg has been determined.

Key words: hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, toxicity, reproductive functions.

Применение регуляторов роста растений, способных в малых дозах влиять на метаболизм и развитие сельскохозяйственных культур, рассматривается как экологически чистый и экономически выгодный способ повышения урожайности, позволяющий более эффективно реализовывать потенциальные возможности растительных организмов.

Принципиально новым подходом к созданию экологически чистых регуляторов роста растений является использование для этих целей естественных метаболитов растений, в частности 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК). АЛК является исходным интермедиатом всех циклических (хлорофиллов, гемов, корриноидов) и линейных (билинов, фикобилинов) тетрапирролов, которые играют исключительную роль в метаболизме растений, животных и бактериальных организмов [1]. В конце 80-х годов прошлого столетия впервые было обнаружено, что АЛК обладает свойствами регулятора роста [2]. Ростостимулирующая эффективность АЛК может быть существенно повышена путем липофилизации молекулы при применении ее в виде эфиров с высшими спиртами, что реализовано учеными Института биоорганической химии НАН Беларуси в виде оригинального метода получения гексилового эфира АЛК (ГЭ-АЛК). В полевых экспериментах было установлено, что применение ГЭ-АЛК оказывает ростостимулирующий эффект на рост и развитие растений по ряду показателей, который достигался при концентрациях в 5 и более раз меньших, чем при обработке АЛК [3].

Для обеспечения безопасного обращения и минимизации рисков здоровью работающих на производстве регулятора роста растений и при его агрохимическом применении ГЭ-АЛК подлежит обязательной токсикологической оценке с внедрением в практику гигиенических регламентов и обоснованием мер профилактики профессиональных отравлений. Одним из компонентов изучения возможного отрицательного воздействия вредного химического фактора является идентифика-

ция опасности репродуктивной токсичности и установления на этой основе безопасных уровней воздействия. Указанное достигается путем экстраполяции на человека экспериментальных данных, полученных в опытах на целостном организме животного [4, 5].

Целью настоящих исследований является изучение влияния ГЭ-АЛК на репродуктивную функцию лабораторных животных с учетом изменений, возникающих в постнатальном развитии с определением недействующих уровней доз.

Материал и методы

Изучению подвергали ГЭ-АЛК гидрохлорид, представляющий собой белое кристаллическое вещество, со слабым запахом, хорошо растворимое в воде.

Эксперименты по изучению эмбриотропного действия и тератогенности проводили на 100 рандомбредных половозрелых крысах-самках с массой тела 160-180 грамм. Выбор белых крыс обусловлен тем, что крысы и человек имеют одинаковый гемохориальный тип плаценты, крысы удобны в эксперименте и у них редко возникают спонтанные аномалии развития. При этом длительность беременности у крыс составляет 22 дня. При постановке исследований обращали внимание на полноценность пищевого рациона и тщательность ухода за животными, так как каждый из этих факторов сам по себе может оказать влияние на состояние эмбрионального развития и функциональное состояние плаценты.

При отборе крыс-самок руководствовались наличием у них нормального эстрального цикла, включающего все 4 стадии общей продолжительностью 4-6 дней и характеризующегося ритмичностью циклирования. При наличии фазы эструса проводили спаривание самок с самцами. Спаривание проводили в вечернее время. Самок подсаживали к одной и той же группе самцов в соотношении 3:1.

Первый день беременности устанавливали на основании обнаружения сперматозо-

идов в вагинальном мазке нормально циклирующих самок. Изучение эмбриотоксичности проводили по методу, предложенному А.А. Динерманом [6]. Суть данного метода заключается в комбинированной схеме постановки эксперимента по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия с учетом состояния потомства в постнатальном периоде.

Схема эксперимента предусматривала внутрижелудочное введение ГЭ-АЛК беременным самкам крыс, распределенным по 20 особей в 5 подопытных группах: I – контрольная (ежедневное введение растворителя – дистиллированной воды); II – однократное введение вещества на 1-й день беременности (стадия бластоцисты), III – однократное введение вещества на 4-й день беременности (начало имплантации с одновременным началом плацентации); IV – однократное введение вещества на 9-й день беременности (начало интенсивного органогенеза), V – многократное введение вещества на протяжении 20 дней беременности. В II-IV группах опытов уровень воздействия составил 1/2 от среднесмертельной дозы при однократном введении $DL_{50\text{ac}}$, что соответствует 3900 мг/кг ГЭ-АЛК. В V группе опытов уровень воздействия составил 1/40 от $DL_{50\text{ac}}$ (195 мг/кг ГЭ-АЛК).

На 20-й день беременности, когда эмбрион достигает значительных размеров и, в основном, закончен органогенез, проводили умерщвление 10 из 20 самок в каждой группе методом мгновенной декапитации. После вскрытия беременных самок в яичниках подсчитывали число желтых тел. Рога матки вскрывали по наружному краю, подсчитывали число живых и погибших эмбрионов. Эмбрионы фиксировали в растворе Буэна. В протоколе указывали день вскрытия, характер воздействия на самку, дозу препарата, число живых и погибших эмбрионов, а также число желтых тел каждого яичника. Затем определяли среднее число особей в помете, массу и длину каждого эмбриона, визуально регистрировали наличие внешних аномалий развития эмбрионов. Рассчитывали общую эмбриональную, преимплантационную и постимплантационную смертность. Для вычисления этих показателей использовали данные о количестве живых эмбрионов, погибших эмбрионов и числе желтых тел.

Наличие аномалий развития внутренних органов эмбрионов определяли с по-

мощью метода сагиттальных срезов, предложенного W.Wilson в модификации [7]. Все срезы просматривали с помощью бинокулярной лупы МБС-1.

Оставшиеся по 10 самок в каждой группе на 22-й день беременности приносили помет. Изучение состояния потомства в постнатальном периоде проводили с использованием показателей физического развития крысят.

Эксперименты по изучению гонадотропного действия проводили на самцах белых беспородных крыс при ежедневном интрагастральном введении доз ГЭ-АЛК, кратных 1/20 от $DL_{50\text{ac}}$ и 1/80 от $DL_{50\text{ac}}$ (группа II – 440 мг/кг и III – 110 мг/кг, соответственно) на протяжении 30 дней. Контрольным животным (группа I) вводили дистиллированную воду в эквивалентных объемах. В данной серии опытов использовано 24 особи белых крыс массой 160-180 грамм – по 8 животных в каждой группе. Функциональное состояние сперматозоидов определяли по показателям продолжительности подвижности сперматозоидов с учетом количества подвижных и неподвижных сперматозоидов. Фиксировали также изменения ряда функциональных и морфометрических показателей гонад, характеризующих генеративную функцию животных, включая ОКМ (относительные коэффициенты массы) семенников и придатков.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Обращение с животными при подготовке и во время проведения экспериментов осуществляли в соответствии с основными этическими принципами надлежащей лабораторной практики [8].

Результаты и обсуждение

На протяжении эксперимента по из-

учению эмбриотропного и тератогенного действия гибель беременных самок крыс в опытных группах и контроле отсутствовала. Однократное введение ГЭ-АЛК в дозе, кратной $1/2$ от $DL_{50\text{ ac}}$ (3900 мг/кг), в различные сроки беременности приводило к слабовыраженному проявлению симптомов интоксикации: угнетенное состояние, малоподвижность крыс, у отдельных животных отмечалась шаткость походки. Крысы плохо поедали корм, их шерстный покров был взъерошенным. Однако уже на следующие сутки после воздействия видимых симптомов интоксикации не регистрировали. Введение ГЭ-АЛК в течение 20 дней в дозе, кратной $1/40$ от $DL_{50\text{ ac}}$ (195 мг/кг ежедневно), не приводило к развиту у беременных самок клинических проявлений отравления.

При внешнем осмотре эмбрионов контрольной группы крыс отклонений от анатомической нормы не обнаружено. Изучение состояния эмбрионов, полученных от опытных крыс, показало, что при введении ГЭ-АЛК в дозе 3900 мг/кг в первый, четвертый и девятый дни беременности, а также при ежедневном

введении препарата в дозе 195 мг/кг на протяжении всей беременности визуально регистрируемых изменений плода не выявлено.

При изучении состояния внутренних органов эмбрионов методом сагиттальных срезов наличие аномалий развития в опытных группах и контроле не обнаружено. Таким образом, морфологически не выявлены признаки выраженного негативного (тератогенного) действия на плод даже в условиях, когда изучаемое вещество оказывало общетоксическое действие на материнский организм.

Внутрижелудочное введение препарата в различных режимах (ежедневно и однократно в критические периоды беременности) не вызывало изменения показателей, отражающих процессы эмбриогенеза: количество развивающихся плодов, количество погибших эмбрионов и количество плодов на одну самку по сравнению с контролем. При этом масса одного эмбриона в опытных группах III и V достоверно превышала контрольное значение (в III группе - на 52%, в V группе - на 30%, при $p \leq 0,05$); аналогичная тенденция

Таблица 1 – Показатели эмбрионального развития потомства крыс, получавших ГЭ-АЛК в различные периоды беременности, $Me[25\%;75\%]$

Показатели	Группы сравнения, режим введения в течение беременности				
	I-контрольная	II-опытная, однократно на 1-й день	III-опытная, однократно на 4-й день	IV-опытная, однократно на 9-й день	V-опытная, ежедневно, 20 дней
Число живых эмбрионов, шт	8,0 [7,5;9,0]	9,0 [8,0;9,5]	8,0 [7,5;9,5]	9,0 [8,0;9,5]	9,0 [7,5;10,5]
Число погибших эмбрионов, шт	0	0	0	0	0
Число желтых тел, шт	9,5 [9,0;10,5]	10,0 [9,5;11,0]	9,0 [7,5;11,5]	10,0 [9,5;11,0]	10,0 [8,5;10,5]
Общая эмбриональная смертность, %	0,12 [0,05;0,2]	0,05 [0;0,13]	0 [0;0,14]	0,15 [0;0,25]	0 [0;0,1]
Преимплантационная смертность, ед.	0,12 [0,05;0,2]	0,05 [0;0,13]	0 [0;0,14]	0,15 [0;0,25]	0 [0;0,1]
Постимплантационная смертность, ед.	0	0	0	0	0
Среднее число особей в помете, шт	8,3 (7,4-9,11)	9,5 (8,5-10,5)	8,4 (7,0-9,7)	8,8 (7,9-9,6)	9,1 (7,6-10,6)
Масса одного эмбриона, г	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,2-2,3) $p=1,0$	3,5 (3,3-3,7)*	2,4 (2,3-2,4)	3,0 (2,8-3,1)*
Длина одного эмбриона, мм	33,6 (33,1-34,1)	33,5 (33,1-33,8)	39,1 (38,3-39,9)*	33,3 (32,9-33,8)	36,5 (35,7-37,3)*

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

зарегистрирована и по показателю длины эмбрионов (в III группе - на 16,4%, в V группе - на 8,6%, при $p \leq 0,05$). Преимплантационная смертность у экспериментальных животных выражена незначительно. Постимплантационная смертность в опытных группах и контроле отсутствует (табл. 1).

Наблюдения за процессом постнатального развития крысят проводили, начиная со дня рождения до 60-дневного возраста. Установлено, что по параметрам физического развития подопытные крысята не отличались от контрольных. Так, независимо от групповой принадлежности отлипание ушной раковины у крысят наступало на 2-3 день жизни, обрастание шерстью на 5-6 дни, прорезывание резцов на 8-9 день жизни, открытие глаз - на 13-16 день жизни. Подопытные крысята группы V (режим ежедневного введения препарата беременным самкам) на 1-й день жизни весили меньше контрольных на 7%, к 30-дневному возрасту крысята всех подопытных групп, получавших ГЭ-АЛК демонстрировали достоверное снижение массы тела на 9-18%, однако к 60-му дню различия между группами сглаживалась. Крысята опытной группы IV (однократное введение самкам на 9-й день беременности) демонстрировали в

этот срок наблюдения статистически значимое отставание в физическом развитии: масса тела снижена на 13%, длина тела снижена на 5% по сравнению с контролем (табл. 2).

Следовательно, однократное введение ГЭ-АЛК на 9-й день беременности в дозе, кратной от 1/2 от $DL_{50\text{ac}}$, оказывает не только общетоксическое действие на материнский организм, но и обнаруживает эмбриотропный эффект, проявляющийся в замедлении развития крысят.

При изучении показателей состояния репродуктивной системы самцов в течение эксперимента ни в одной из подопытных групп не зафиксировано случаев гибели. Многократное поступление ГЭ-АЛК в организм самцов группы II в дозе 440 мг/кг приводило к проявлению симптомов интоксикации, что выражалось в беспокойном состоянии и нарушении ориентировочно-координационной активности в течение 1-2 часов после введения препарата. При введении ГЭ-АЛК в дозе 110 мг/кг самцам группы III заметных изменений общего состояния животных не зафиксировано.

На 30-й день эксперимента произведено умерщвление животных подопытных групп методом мгновенной декапитации. Макроскопическое обследование семенников и при-

Таблица 2 – Показатели постнатального развития потомства крыс, получавших ГЭ-АЛК в различные периоды беременности, $M(\pm 95\% \text{ДИ})$

Показатели развития потомства	Группы сравнения, режим введения в течение беременности				
	I-контрольная	II-опытная, однократно на 1-й день	III-опытная, однократно на 4-й день	IV-опытная, однократно на 9-й день	V-опытная, ежедневно, 20 дней
на 1 сутки					
Масса, г	6,1 (5,9-6,2)	6,0 (5,8-6,2)	6,4 (6,1-6,6)	6,1 (5,9-6,2)	5,7 (5,6-5,9)*
Длина, мм	41,0 (40,0-42,0)	41,5 (41,4-43,3)	42,4 (41,4-43,3)	40,6 (40,0-41,3)	40,0 (39,5-40,5)
на 30 сутки					
Масса, г	56,5 (53,9-59,1)	51,5 (49,0-54,0)*	50,2 (46,8-53,6)*	46,1 (44,4-47,9)*	48,8 (47,2-50,2)*
Длина, мм	123,8 (96,4-151,3)	105,4 (103,6-107,2)	108,3 (106,3-110,3)	107,7 (106,2-109,1)	113,0 (111,2-114,7)
на 60 сутки					
Масса, г	126,5 (14,5-131,5)	122,5 (117,8-127,3)	128,4 (126,5-135,3)	110,6 (104,5-116,5)*	122,2 (116,9-127,4)
Длина, мм	156,9 (154,2-159,6)	153,2 (150,9-155,4)	155,1 (152,3-157,9)	148,4 (145,4-151,4)*	153,8 (151,9-155,8)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

Таблица 3 – Морфофункциональные показатели гонад самцов крыс, получавших ГЭ-АЛК в течение 30 суток, $M(\pm 95\% \text{ДИ})$

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровень доз		
	I-контрольная	II-опытная 440 мг/кг	III-опытная 110 мг/кг
ОКМ семенников, г/кг ⁻³	11,1 (10,2-11,9)	13,0 (11,7-14,3)*	10,9 (9,8-12,1)
ОКМ придатков, г/кг ⁻³	3,52 (3,11-3,94)	3,93 (3,51-4,34)	3,53 (3,08-3,96)
Время движения сперматозоидов, мин	50,0 (42,5-57,5)	31,0 (23,6-38,4)*	52,0 (44,9-59,1)
Количество подвижных сперматозоидов, кл. * 10 ⁶ /мл	44,2 (31,6-56,8)	41,2 (29,4-53,4)	43,9 (33,7-54,2)
Количество неподвижных сперматозоидов, кл. * 10 ⁶ /мл	75,8 (61,5-89,9)	71,5 (52,7-90,2)	76,7 (61,8-91,5)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

датков у животных всех групп не обнаружило видимой патологии. В подопытной группе II наблюдались достоверные отклонения учитываемых показателей: увеличение ОКМ семенников на 12% и снижение времени движения сперматозоидов в 1,6 раза. При воздействии ГЭ-АЛК в дозе 110 мг/кг (кратная 1/80 от $DL_{50 \text{ ac}}$) у самцов крыс не обнаружено изменений функциональных и морфометрических показателей гонад, характеризующих генеративную функцию (табл. 3).

Заключение

При однократном внутрижелудочном введении препарата самкам белых крыс в дозе, кратной 1/2 от $DL_{50 \text{ ac}}$ (3900 мг/кг), в критические сроки беременности на 1-й и 4-й дни и при ежедневной экспозиции в течение всей беременности в дозе, кратной 1/40 от $DL_{50 \text{ ac}}$ (195 мг/кг), ГЭ-АЛК не обладает эмбриотропным и тератогенным действием, также не оказывает влияния на постнатальное развитие потомства. Введение самкам 3900 мг/кг ГЭ-АЛК на 9-й день беременности приводило к отставанию физического развития их потомства по показателям массы и длины тела к 60-му дню наблюдения.

Доза ГЭ-АЛК 110 мг/кг при многократном введении самцам белых крыс не приводила к изменению функциональных и морфометрических показателей гонад. Введение самцам крыс ГЭ-АЛК в дозе 440 мг/кг оказывало гонадотропное действие, что выражалось в увеличении ОКМ семенников и снижении продолжительности движения сперматозоидов.

В условиях одно- и многократного внутрижелудочного введения определены недействующие уровни ГЭ-АЛК на репродуктивные функции белых крыс: по показателям, характеризующим эмбриотропное действие - 195 мг/кг, по показателям гонадотропного действия - 110 мг/кг.

Эмбриотропный и гонадотропный эффекты воздействия зарегистрированы только на фоне поступления массивных доз, приводящих к интоксикации родительских организмов, следовательно, изменение показателей репродуктивной системы следует рассматривать как признаки проявления общетоксического действия ГЭ-АЛК.

Литература

1. Beale, S. I. Biochemistry and regulation of photosynthetic pigment formation in plants and algae / S. I. Beale, J. D. Weinstein // Biosynthesis of Tetrapyrroles / ed. P. M. Jordan. – Amsterdam : Elsevier, 1991. – Vol. 19. – P. 155-235.
2. Averina, N. G. Involvement of 5-aminolevulinic acid in the regulation of plant growth / N. G. Averina, E. B. Yaronskaya // Photosynthetica. – 1991. – Vol. 25, N 1. – P. 27-31.
3. Стимуляция роста и развития растений ячменя липофильными эфирами 5-аминолевулиновой кислоты / С. Г. Спивак [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2007. – Т. 51, № 5. – С. 95-99.
4. Assessing Human Health Risks of Chemicals : derivation of guidance values for health-based exposure limits / World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. – Geneva : World Health Organization, 1994. – 75 p. – (Environmental Health Criteria 170).
5. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk

- Assessment : Risk Assessment Forum. – Washington, DC : U.S. Environmental Protection Agency, 1996. – 163 p.
6. Динерман, А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А. А. Динерман. – М. : Медицина, 1980. – 192 с.
7. Дыбан, А. П. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ / А. П. Дыбан, В. С. Баранов, И. М. Акимов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т. 59, № 10. – С. 89-100.
8. ТКП 125-2008 (02040). Надлежащая лабораторная практика = Належная лабараторная практыка. – Введ. с 28.03.08. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.

Поступила 13.05.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Власенко Е.К. - научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Сычик С.И. - к.м.н., доцент, директор РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Стельмах В.А. - к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Ильюкова И.И. - к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Грынчак В.А. - младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, РУП «Научно-практический центр гигиены». Тел.: +375 (017) 284-13-96, e-mail: evgenii_vlasenko@mail.ru – Власенко Евгений Константинович.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ В СЛОЖНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

КУРИЦЫН А.В.*, КУЦЕВЛЯК В.И.**

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина

**Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина

Резюме.

В последние 20 лет проблема восполнения дефектов зубных рядов ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты позволила выделить новое направление - дентальную имплантацию, которая в настоящее время активно развивается и заняла достойное место в практической стоматологии.

Развитие дентальной имплантации находит все новые и новые решения для сложных клинических задач.

При планировании дентальной имплантации с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии врач-имплантолог зачастую сталкивается со сложными анатомическими условиями, выраженными в недостаточном количестве костной ткани имплантационного поля. Традиционно вопрос о создании достаточного объема костной ткани решается путем костно-пластических мероприятий. В сравнении с операциями по реконструкции костной ткани использование коротких, узких имплантатов и установка имплантатов под различными углами в обход важных анатомических образований позволяет сократить объем оперативного вмешательства, сроки лечения и затраты на его проведение.

Цель исследования – улучшение оказания ортопедической стоматологической помощи больным в сложных анатомических условиях с применением винтовых дентальных имплантатов различной длины, диаметра и угла центральной оси по отношению к вертикальной оси ортопедической конструкции путем использования конусно-лучевой компьютерной томографии.

Сравнительный клинический анализ, рентгенологический контроль и биомеханические исследования не показали существенной разницы в качестве результатов лечения между пациентами контрольной и основной групп. Таким образом, использование неосевой нагрузки с применением угловых абатментов в ряде клинических ситуаций при сложных анатомических условиях показано и оправданно.

Установка имплантатов в обход важных анатомических образований с применением угловых абатментов, использование коротких и узких имплантатов при ограниченном количестве костной ткани имеет ряд преимуществ в сравнении с применением костно-пластических оперативных вмешательств по срокам реабилитации, инвазивности и стоимости лечения и рекомендуется для широкого применения в стоматологической практике.

Ключевые слова: дентальный имплантат, конусно-лучевая компьютерная томография, короткий имплантат, узкий имплантат, угловой абатмент.

Abstract.

In the last 20 years the problem of dentition defects replacement with orthopedic constructions based on dental implants has enabled the identification of a new trend in dentistry - dental implantation, which is nowadays actively being developed and has occupied a worthy place in practical dentistry. The development of dental implantation finds newer and newer solutions of complex clinical problems.

When planning dental implantation with the use of cone-beam computer tomography dentist-implantologist is often faced with difficult anatomical conditions expressed in an insufficient amount of bone tissue of implant field. Traditionally the question concerning the sufficiency of bone tissue volume is solved by osteoplastic measures. In comparison with the operations of bone tissue reconstruction the use of short, narrow implants and implant placement at different angles by evading the important anatomical structures enables the reduction of treatment time, surgical volume and treatment cost.

Objectives. To improve the provision of orthopedic dental care to patients under difficult anatomical conditions with the use of screw dental implants of various length, diameter and central axis angle with respect to the vertical axis

of the prosthetic restoration by means of cone-beam computer tomography. Comparative clinical analysis, X-ray control and biomechanical studies showed no significant difference between the quality of treatment of patients in the control and main groups. Thus the use of unaxial loading with the use of angled abutments in a number of clinical situations under difficult anatomical conditions is indicated and justified. The implantation by evading the important anatomical structures with the use of angled abutments, the use of short and narrow implants on the limited amount of bone tissue has some advantages in comparison with the use of osteoplastic surgery according to the rehabilitation terms, the invasiveness and cost of treatment and is recommended for wide application to dental practice.

Key words: dental implant, cone-beam computer tomography, short implant, narrow implant, angled abutment.

В последние 20 лет проблема восполнения дефектов зубных рядов ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты позволила выделить новое направление в стоматологии - дентальную имплантацию, которая активно развивается и заняла достойное место [1-4].

При определении показаний к имплантации обязательно принимают во внимание анатомические особенности строения челюсти, а также количество и качество оставшейся костной ткани [5-8]. Очень важно в процессе обследования проводить рентгенологический анализ костной ткани челюстей [9], так как полная информация о морфологии кости является необходимой при планировании размещения имплантатов без риска повреждения определенных анатомических структур [5].

Челюстно-лицевая область и, в частности, альвеолярные отростки челюстей в течение всей жизни человека претерпевают процесс постоянного и непрерывного развития и перестройки лежащих в их основе анато-физиологических, функциональных и метаболических особенностей [10-13].

Степень атрофии альвеолярных отростков не сопоставима с обычной старческой атрофией, а соответствует патологическому процессу, который спустя несколько месяцев после потери зубов, через прогрессирующее разрушение костной ткани, ведет к явным изменениям формы и массивной потере костного вещества альвеолярного отростка [13]. Все это значительно искажает анатомию верхней и нижней челюстей и побуждает исследователей к поиску адекватных методов стоматологической имплантации.

Цель исследования – улучшение оказания ортопедической стоматологической помощи больным в сложных анатомических условиях с применением винтовых дентальных имплантатов различной длины, диаметра и

угла центральной оси по отношению к вертикальной оси ортопедической конструкции путем использования конусно-лучевой компьютерной томографии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов в возрасте от 25 до 75 лет, которым применялись дентальные имплантаты фирмы «Антожир», Франция. Устанавливались имплантаты диаметрами - 2,8 мм, 3,4 мм, 4,0 мм, 4,6 мм и 5,2 мм и длиной - 6,5 мм, 8 мм, 10 мм, 12 мм. Пациенты были распределены на две группы. Контрольную группу составили 60 человек, у которых ось установленного имплантата совпадала с осью абатмента, на которой фиксировалась ортопедическая конструкция, или имела угол не более 5 градусов.

В основную группу вошло 60 пациентов, у которых имплантаты вследствие анатомических особенностей челюстей устанавливались под различными углами к вертикальной оси. Для создания соосности имплантат – абатмент – ортопедическая конструкция абатменты устанавливались под углами 7, 15, 23 градуса.

Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: первая подгруппа - 30 человек, у которых использовалось более одного имплантата и в составе ортопедической конструкции применялись как угловые, так и прямые абатменты. Вторая подгруппа - 30 человек, у которых в составе ортопедических конструкций применялись только угловые абатменты.

В контрольной группе выявлено 25 концевых дефектов, для восстановления которых было поставлено 75 имплантатов. Для протезирования 35 включенных дефектов было поставлено 76 имплантатов. Таким образом, пациентам контрольной группы был поставлен 151 имплантат с прямым абатментом.

В основной группе концевых дефектов было 24, включенных - 36. В первой группе 30 пациентам установлено 49 имплантатов с прямыми абатментами и 59 с угловыми абатментами. Во второй подгруппе 30 пациентам установлено 78 имплантатов с угловыми абатментами, из них: с углом 7 градусов было 23, 15 градусов - 29 пациентов и 23 градуса - 26. Таким образом, в основной группе было установлено 186 имплантатов, из них с прямым абатментом - 49, с угловыми - 137, что позволило провести необходимое ортопедическое лечение в сложных анатомических условиях.

Для оценки общего состояния пациентов, определения показаний и противопоказаний для лечения методом стоматологической имплантации было проведено клиническое обследование. Всем пациентам проводили конусно-лучевую компьютерную томографию. Плотность кости оценивали по коэффициенту абсорбции рентгеновского излучения - единицам плотности шкалы Хаунс-Фильда [15]. В зависимости от типа костной ткани определялась хирургическая тактика и сроки выполнения ортопедического этапа дентальной имплантации.

Результаты и обсуждение

В условиях вертикального дефицита костной ткани, наряду с костно-пластически-

ми мероприятиями, целесообразна установка двухэтапных винтовых имплантатов в обход важных анатомических образований.

На верхней челюсти форма и рельеф верхнечелюстной пазухи весьма вариабельны. Она может иметь гладкую поверхность или содержать перегородки, выступы, делящие пазуху на несколько полостей и создающие бухты. Данные анатомические образования - бухты - использовались нами для внедрения имплантатов, т.к. в местах их ответвления от альвеолярного отростка имеется дополнительная высота костной ткани.

Анализ томограмм показал, что у 8% пациентов возможно установление имплантатов под углом, с внедрением их в небный отросток верхнечелюстной кости. Также можно обойти и верхнечелюстную пазуху, тем самым создав условия для установки имплантата достаточной длины.

Располагая имплантат в области бугра верхней челюсти с медиальным осевым наклоном, можно обойти верхнечелюстную пазуху с дистальной стороны (рис. 1, 2).

На нижней челюсти проходит сосудисто-нервный пучок, именно количество костной ткани над ним является основополагающим для планирования операции имплантации. Поиск оптимальных пространств возможен после проведения томографических исследований и измерения «безопасных зон», рас-

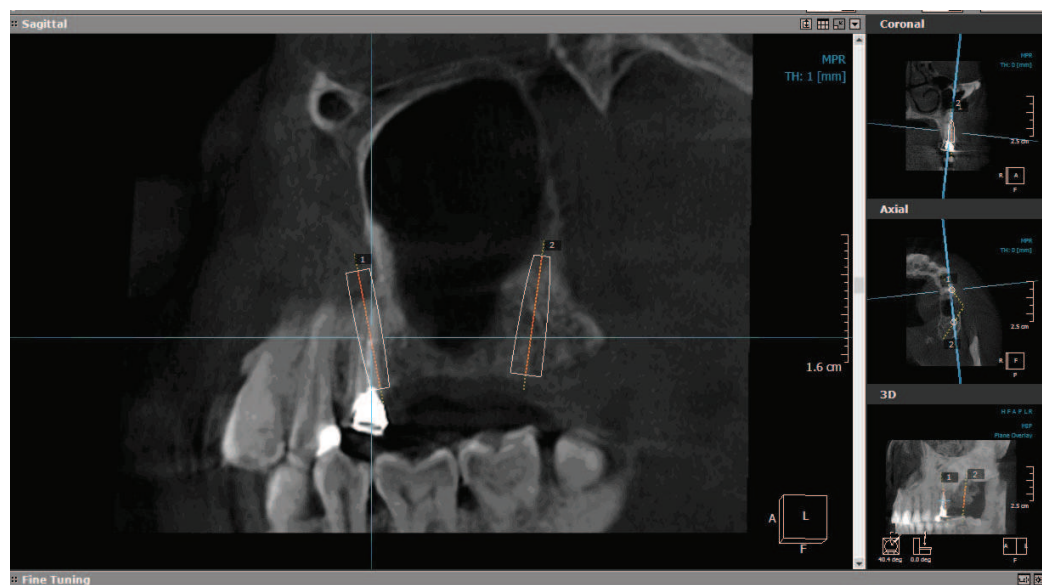


Рисунок 1 – Пациент И., 26 лет. Планирование удаления 25 с одновременной установкой дентальных имплантатов в обход верхнечелюстной пазухи.

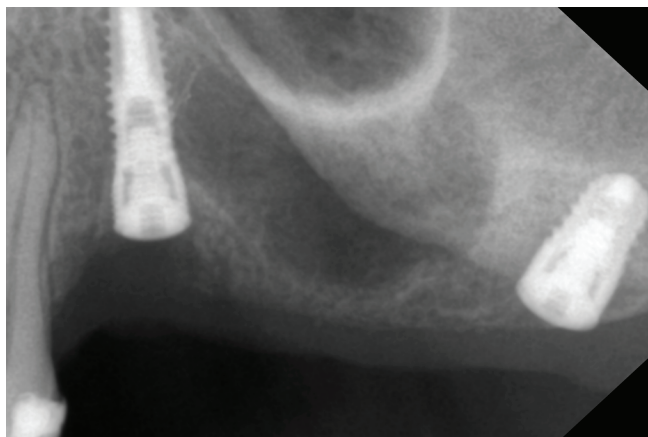


Рисунок 2 – Пациент И., 26 лет. Установка дентальных имплантатов в обход верхнечелюстной пазухи.
Контрольный снимок.

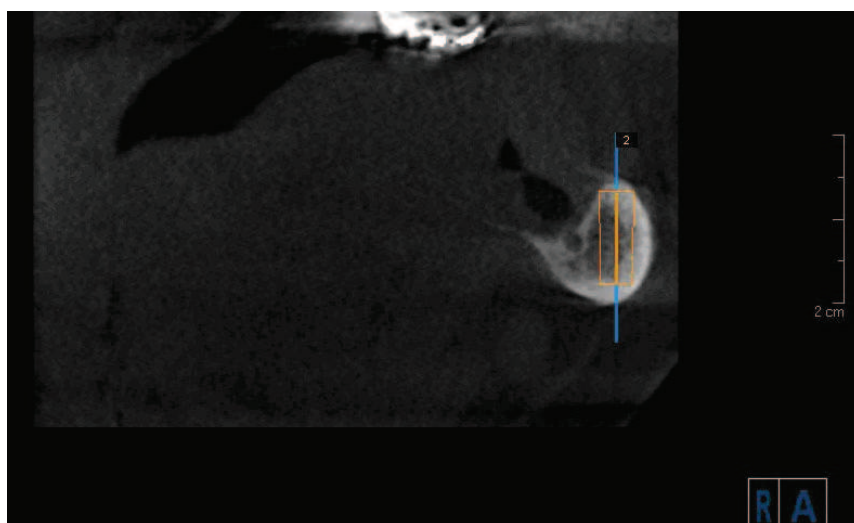


Рисунок 3 – Пациент С., 64 года. Планирование установки дентальных имплантатов в обход нижнечелюстного канала.

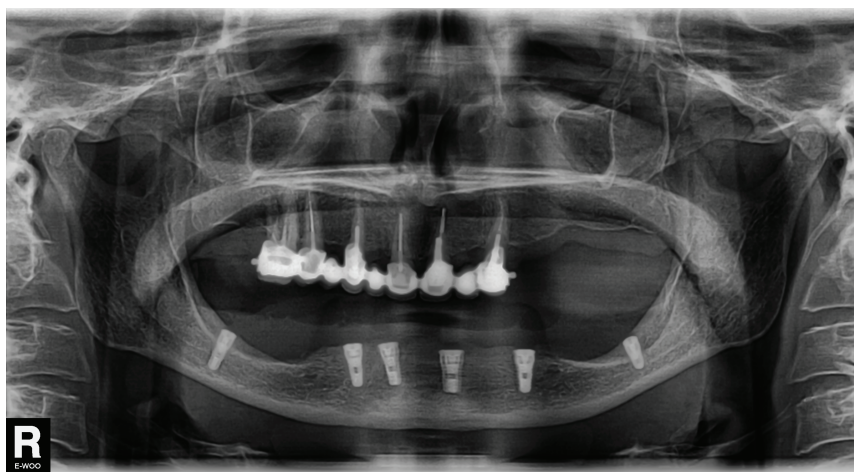


Рисунок 4 – Пациент С., 64 года. Контрольная панорамная рентгенография через 4 месяца после установки имплантатов в обход нижнечелюстного канала и ментальных отверстий.

полагающихся латерально или медиально от нижелуночкового нерва. Обойти в области премоляров нижнечелюстной канал возможно

более язычно, а в области второго и третьего моляра более щечно (рис. 3, 4) по отношению к его расположению.

Существуют клинические ситуации, в которых применение неосевой нагрузки имплантатов неизбежно и обосновано. Нами систематизированы следующие клинические ситуации, где целесообразно применение угловых абатментов: во фронтальном участке верхней челюсти вследствие анатомических особенностей (вестибуло-оральный наклон альвеолярного отростка); при дистальном наклоне корня зуба, соседствующего с имплантатом; профиль нижней или верхней челюсти (поперечная форма); проведение костнопластических операций с одновременной установкой имплантатов; наклон коронковых частей зубов соседствующих с местом имплантации; для равномерного создания десневых сосочков в межзубных промежутках с целью достижения десневой эстетики; установка имплантатов под различными углами в обход важных анатомических образований (полость носа, верхнечелюстные пазухи, нижнечелюстной канал).

У пациентов с необходимостью применения угловых абатментов в ходе оперативного вмешательства проводилась ортопедическая

коррекция. Она заключалась в применении разработанных нами примерочных абатментов на этапе планирования и повторе выбранного положения в системе кость - имплантат - абатмент в ходе непосредственного хирургического вмешательства.

Примерочные абатменты соответствуют постоянным и имеют различную высоту десны 0 до 3мм и углы 7, 15 и 23 градуса. На верхней части абатменты обозначены двухзначным числом. В прямых абатментах первая цифра обозначает высоту десны (0, 1, 2 или 3 мм), вторая цифра обозначает высоту абатмента (4 или 6мм). В угловых примерочных абатментах первая цифра обозначает высоту десны (0, 1, 2, 3, 4 мм) и вторая - угол (7 - соответствует 7 градусам, 1 - 15 градусам, 2 - 23 градусам) (рис. 5).

Подбирая и позиционируя примерочный абатмент во внедренный имплантат и прокручивая имплантат в костном ложе, мы добиваемся его корректного положения, которое соответствует запланированному с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (рис. 6, 7, 8).

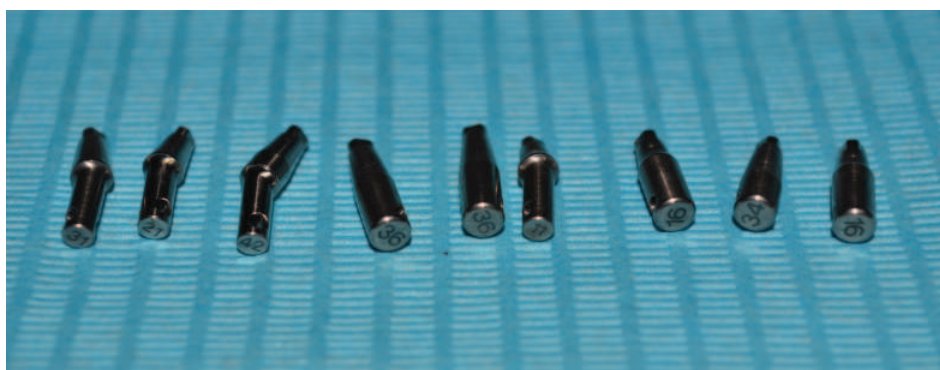


Рисунок 5 – Примерочные абатменты.

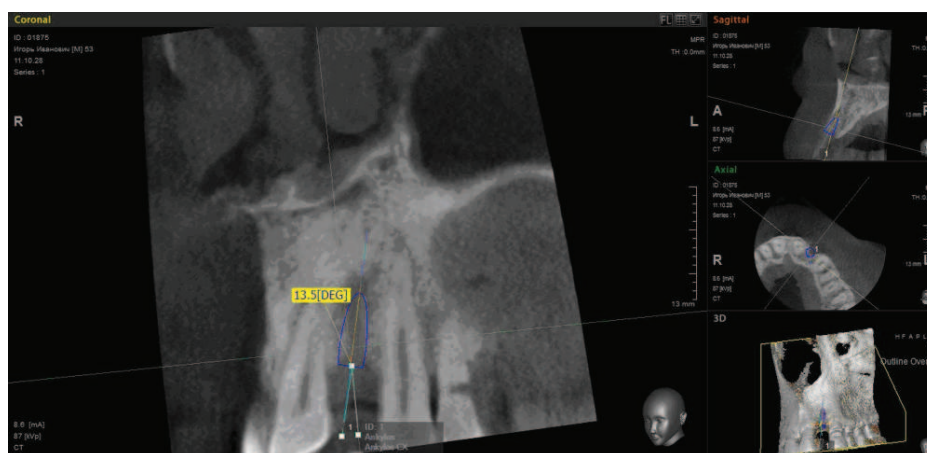


Рисунок 6 – Пациент К., 48 лет. Виртуальная установка имплантата с измерением угла для выбора примерочного и постоянного абатментов.



Рисунок 7 – Пациент К., 48 лет. Коррекция положения имплантата с помощью примерочного абатмента.

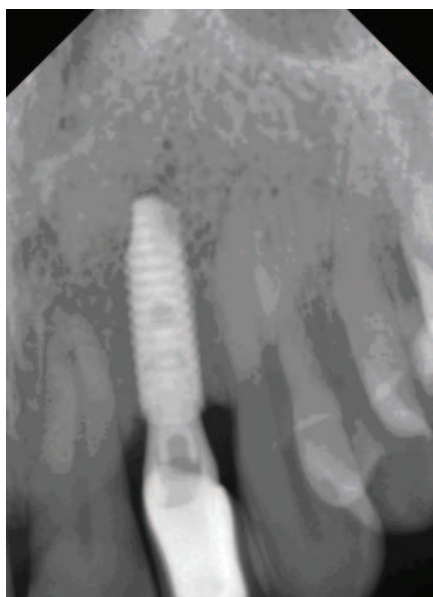


Рисунок 8 – Пациент С., 48 лет, история болезни № 43. Контрольная рентгенограмма через 1 год 4 месяца.

Нередко в ходе планирования высота костной ткани имплантационного поля не превышала 10 мм. В этих ситуациях ставился вопрос о создании оптимального уровня костной ткани путем костно-пластических мероприятий. Но сложность и продолжительность лечения в данных ситуациях часто заставляли

пациентов отказываться от дентальной имплантации.

Одной из альтернатив костной пластике явилась установка коротких имплантатов (6-8 мм). Согласно выводам, полученным нами на основании биомеханических исследований [7, 8], клинический анализ показал успешность применения коротких имплантатов (табл. 1).

Исходя из анализа биомеханических результатов, применение коротких имплантатов длиной 6,5 мм (с диаметром 4 мм и более) вполне оправдано и в сравнении имплантатов диаметра 3,4 мм с длиной 10 мм и диаметра 4 мм с длиной 6,5 мм, короткий имплантат имеет показатель запаса прочности 1,19, а сравниваемый с ним имплантат 3,4 на 10 – 1,18.

Пациенту С. (54 года) в ходе планирования была проведена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и определена недостаточная высота костной ткани в местах предполагаемой имплантации (рис. 9). Принято решение установить короткие имплантаты длиной 6,5 мм (диаметр 4 мм) в область 37 и 47, длиной 8 мм (диаметр 4,6 мм) в область 45 и длиной – 10 мм, (диаметр - 3,8 мм) в область 35 (рис. 10).

Таблица 1 – Биомеханические результаты запаса прочности для коротких и узких имплантатов

Diameter, mm	Length, mm	Angulation, degrees		
		0	15	23
2,8	10	0,88	1,02	1,09
3,4	10	1,18	1,31	1,39
4,0	6,5	1,19	1,33	1,40
4,6	6,5	1,50	1,62	1,7

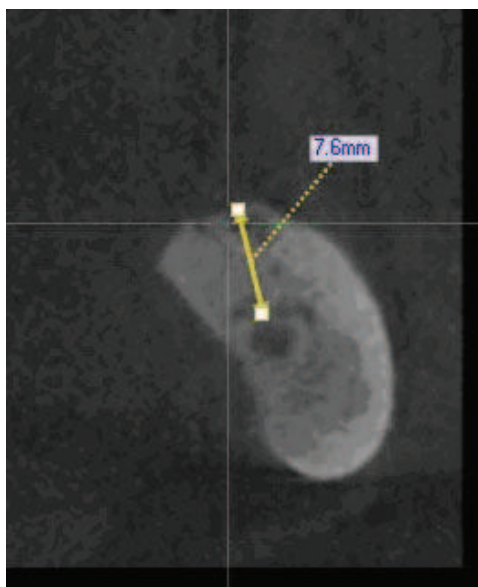


Рисунок 9 – Пациент С., 54 года. Измерение высоты костной ткани с помощью КЛКТ на фрагменте нижней челюсти в области 37.

Применение стандартного протокола сверления имплантационного ложа в сложных анатомических условиях невозможно, т.к. возникает повышенная опасность травмирования важных анатомических образований с осложнениями во время и после операций.

Нами разработан метод препаровки имплантационного ложа: на конусно-лучевой компьютерной томограмме определяли высоту костной ткани до анатомического образования. Определялась безопасная глубина сверления костной ткани, которая уменьшалась на 2 мм по сравнению с высотой костной

ткани до анатомического образования. В ходе операции производили пошаговое сверление на безопасную глубину. Тем самым формировали ложе для имплантата, соответствующее более тонкому и короткому имплантату, чем выбранный в ходе планирования. Проводили контроль глубины препаровки кости глубиномерной линейкой и рентгенологически. Дальнейшую окончательную препаровку проводили алмазными пьезохирургическими насадками. Финишное сверление последним сверлом проводили только на безопасную глубину.

Если финишное сверло применять до работы с пьезохирургическими насадками, то вероятность расширить основание имплантологического ложа и потерять первичную стабильность имплантата велика. Поэтому для контроля препаровки верхней трети имплантологического ложа мы применяли метчик.

Заключение

Сравнительный клинический анализ, рентгенологический контроль и биомеханические исследования не показали существенной разницы между пациентами контрольной и основной групп. Таким образом, использование неосевой нагрузки с применением угловых абатментов в ряде клинических ситуаций при сложных анатомических условиях показано и оправданно.

Установка имплантатов в обход важных анатомических образований с применением

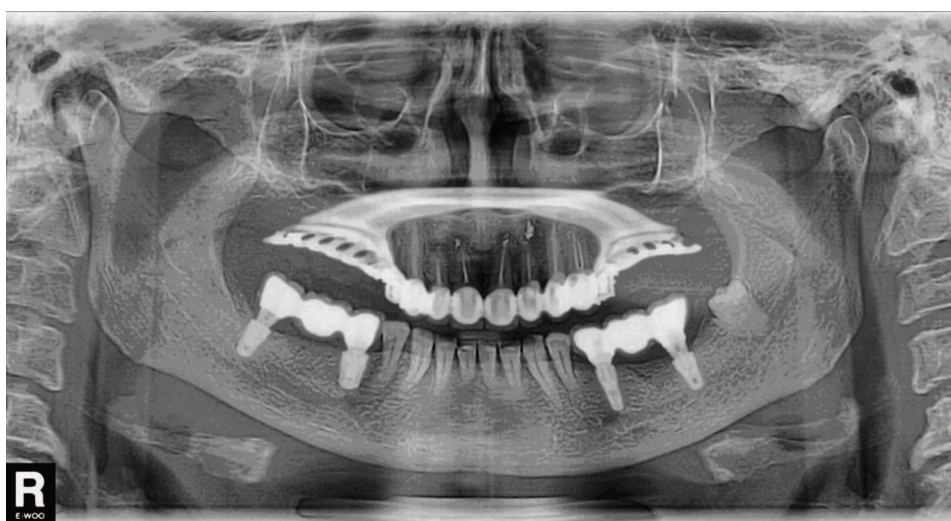


Рисунок 10 – Пациент С., 54 года. Клинический пример установки коротких имплантатов 6,5 мм и 8 мм на панорамной рентгенограмме, выполненной через год после установки имплантатов.

угловых абатментов, использование коротких и узких имплантатов при ограниченном количестве костной ткани имеют ряд преимуществ в сравнении с применением костно-пластических оперативных вмешательств по срокам реабилитации, инвазивности и стоимости лечения и рекомендуется для широкого применения в стоматологической практике.

Литература

1. Лабунец, В. А. Основные направления научных исследований в области планирования стоматологической ортопедической помощи на Украине / В. А. Лабунец // Актуальні питання ортопедичної стоматології : зб. наук. Праць. – Полтава, 1996. – С. 49-51.
2. Куцевляк, В. И. Лечение дефектов зубных рядов с помощью дентальных сапфировых имплантатов и применением излучения гелий-неонового лазера / В. И. Куцевляк, Н. Б. Гречко, А. М. Боян // Вісник стоматології. – 1998. – № 1. – С. 65-67.
3. Лосев, Ф. Ф. Экспериментально-клиническое обоснование материалов для направленной регенерации челюстной костной ткани при ее атрофии и дефектах различной этиологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Ф. Ф. Лосев. – М., 2000. – 36 с.
4. Параскевич, В. Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики / В. Л. Параскевич. – Минск : Юнипресс, 2002. – 368 с.
5. Агеенко, Н. А. Интерпретация величины костной ткани челюстей на ортопантограммах при зубной имплантации / Н. А. Агеенко // Зубоврачебный вестник. – 1993. – № 2. – С. 7-12.
6. Матвеева, А. И. Комплексный метод диагностики и прогнозирования в дентальной имплантологии : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.21 / А. И. Матвеева. – М., 1993. – 37 с.
7. Курицын, А. В. Конечно-элементное моделирование взаимодействия винтового имплантата с костными тканями челюстного сегмента / А. В. Курицын, В. И. Куцевляк, А. В. Кондратьев // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 202-207.
8. Курицын, А. В. Определение функциональной зависимости между основными геометрическими параметрами винтового имплантата различной конфигурации и напряженным состоянием костной ткани челюстного сегмента / А. В. Курицын, В. И. Куцевляк, А. В. Кондратьев // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 302-309.
9. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial surgery / ed. M. Miloro. - 2nd ed. - London : BC Decker Inc Hamilton, 2004. - 1 500 p.
10. Renouard, F. Risk factors in implant dentistry: simplified clinical analysis for predictable treatment / F. Renouard, B. Rangert. – Chicago : Quintessence Pub. Co., 1999. – 176 p.
11. Суров, О. Н. Зубное протезирование на имплантатах / О. Н. Суров. – М., : Медицина, 1993. – 208 с.
12. Atwood, D. A. Bone Loss of Edentulous Alveolar Ridges / D. A. Atwood // J. Periodontol. – 1979 Apr. – Vol. 50, N 4. – P. 11-21.
13. Contemporary implant dentistry / ed. C. E. Mish. - 2nd ed. - St. Louis : Mosby, 1999. - 684 p.

Поступила 08.05.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Курицын А.В. – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Харьковского национального медицинского университета, научный сотрудник института «Anthogyr» (Франция); главный врач стоматологии «ЛЕА-ШАНС», Украина;

Куцевляк В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортодонтии, детской стоматологии и имплантологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61058, г.Харьков, ул.Данилевского, 30, Стоматология «ЛЕА-ШАНС». Тел.: +380 (57) 701-16-16, e-mail: dantistavk@ukr.net – Курицын Андрей Витальевич.

© ВЕРЕМЧУК О.А., МОИСЕЕВ Д.В., 2015

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ НАСТОЙКИ ВЕРЕСКА ОБЫКНОВЕННОГО

ВЕРЕМЧУК О.А., МОИСЕЕВ Д.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Изучение параметров токсичности является одним из требований для доказательства безопасности лекарственного средства и его регистрации. Допуск лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе к промышленному производству и медицинскому применению осуществляется на тех же основаниях, что и для синтетических лекарственных средств.

Целью настоящего исследования являлась оценка параметров острой и подострой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного.

Материал и методы. Объектом исследования служила настойка побегов вереска обыкновенного. Исследование острой и подострой токсичности проводили на лабораторных животных (крысах и мышах) в соответствии с общими рекомендациями. В работе соблюдены требования гуманного обращения с животными. Результаты. Было показано, что настойка побегов вереска обыкновенного способна вызвать гибель 50% животных в дозе свыше 13000 мг/кг. При длительном приеме внутрь (в течение месяца) она не вызывает статистически значимых ($p > 0,05$) сдвигов в гематологических и биохимических показателях, не оказывает негативного влияния на общее состояние и здоровье животных. При приеме в максимальной дозе (160 мг/кг) способна проявлять адаптогенную активность.

Заключение. На основании проведенных исследований настойку побегов вереска обыкновенного можно отнести к VI классу опасности в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD). При приеме внутрь в течение месяца в терапевтических дозах настойка побегов вереска обыкновенного не вызывает токсических явлений у лабораторных животных.

Ключевые слова: острая токсичность, подострая токсичность, вереск обыкновенный, настойка.

Abstract.

The investigation of toxicity is one of the requirements for giving evidence of safety of the drug and for its marketing authorization. The admission of plant raw materials and drugs of plant origin to industrial production and medicinal usage is made on the same basis as for synthetic drugs.

Objectives. To evaluate the parameters of acute and subchronic toxicity of common heather shoots tincture.

Material and methods. Common heather shoots tincture was the object of the study. The investigation of acute and subchronic toxicity was carried out using laboratory animals (rats and mice), in accordance with the general recommendations. The requirements of humane treatment of animals were met in this work.

Results. It has been revealed, that common heather shoots tincture was able to cause death in 50% of animals in a dose of 13308,5 mg/kg. It did not cause any statistically significant ($p > 0,05$) changes in hematological and biochemical indices and had no negative impact on the general condition and health of the animals while long-term oral administration (during one month). In the maximum dose (160 mg/kg) it could exhibit an adaptogenic activity.

Conclusion. On the basis of the conducted study common heather shoots tincture can be classified as the Class VI of danger, according to the modified classification of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). When administered orally during one month in the therapeutic doses common heather shoots tincture does not cause any toxic effects in laboratory animals.

Key words: acute toxicity, subchronic toxicity, common heather, tincture.

Лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими [1]. В первую очередь это ка-

сается низкой вероятности возникновения побочных эффектов при длительном применении. Однако предоставление потребителю гарантий

безопасности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе может быть осуществлено только при соблюдении схемы их фармацевтической разработки. В настоящее время в Республике Беларусь активно разрабатывается и внедряется система Надлежащих практик (GxP), в том числе касающихся производства фитопрепаратов. На сегодняшний день для регистрации лекарственного средства растительного происхождения необходимо провести комплекс исследований, включающих доклинические и клинические испытания [2, 3]. Целью настоящего исследования являлась оценка параметров острой и подострой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного.

Материал и методы

Объектом исследования служила настойка побегов вереска обыкновенного, которую получали методом мацерации. Для этого высушенное и измельченное (размер частиц 750 мкм) сырье заливали спиртом этиловым 60% (об/об) в соотношении 1:10 и настаивали в течение семи дней с периодическим перемешиванием. Полученную вытяжку сливали, сырье отжимали, промывали небольшим количеством экстрагента и снова отжимали. Вытяжки объединяли и фильтровали через бумажный фильтр. Полученную настойку доводили до необходимого объема экстрагентом [4]. Далее устанавливали содержание суммы флавоноидов в настойке, которое составило $2,26 \pm 0,04$ мг/мл. Сухой остаток настойки побегов вереска обыкновенного, полученный после удаления спирта, диспергировали в воде очищенной и полученную суспензию (далее исследуемая суспензия) вводили лабораторным животным в необходимом количестве.

В эксперименте использовали здоровых половозрелых беспородных мышей и крыс обоего пола, которые были воспроизведены в виварии УО «ВГМУ» из маточного поголовья, полученного из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл., Всеволожский р-н). Содержание животных и постановка эксперимента проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями [5, 6]. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [7, 8].

Острая токсичность

Для определения острой токсичности формировали следующие группы животных:

четыре исследуемые (животным однократно внутрижелудочно вводили исследуемую суспензию в дозах 925, 1850, 3700 и 7400 мг на один кг массы животного) и одна контрольная (животные получали эквивалентный объем воды очищенной). В первый день после введения мыши находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность исследования составила 14 дней. В ходе эксперимента оценивали показатели общего действия и токсичности, такие как 14-суточная летальность, общее состояние и поведение, возбудимость, спонтанная двигательная активность животных, динамика массы тела, мышечный тонус, нарушения позы и координации движений, реакция на звуковой стимул. Значение дозы, вызывающей гибель 50% животных (LD50), рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона [9]. На пятнадцатые сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации под местной анестезией шейной области. У декапитированных животных извлекали внутренние органы и проводили их макроскопическое исследование, которое включало описание внешнего вида, размера и консистенции.

Подострая токсичность

Для определения параметров подострой токсичности формировали следующие группы животных: три исследуемые (животным ежедневно внутрижелудочно вводили исследуемую суспензию в дозах 40, 80 и 160 мг на один кг массы животного), одна контрольная (животные получали эквивалентный объем воды очищенной) и одна интактная (с животными не проводили никаких манипуляций, содержали на стандартном рационе). Общая продолжительность исследования составила 28 дней. На протяжении эксперимента определяли динамику массы тела животных и оценивали их состояние. На 28-ые сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации и проводили соответствующие гравиметрические, гематологические, биохимические и морфологические тесты [10, 11, 12].

Поведенческую активность животных изучали при помощи стандартного теста «Открытое поле» [11]. Устанавливали общую горизонтальную и общую вертикальную двигательную активность, частоту груминга и частоту дефекации (косвенный индекс эмоциональной активности животных). Общая горизонтальная активность – общее расстояние, которое животное преодолело за период нахождения в установке.

Общая вертикальная активность – общее количество стоек в вертикальном положении. Дефекации оценивали путем подсчета количества фекальных болюсов. Данные обрабатывали при помощи компьютерной программы Smart.

Гематологические показатели (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, цветовой показатель, количество лейкоцитов) определяли при помощи общепринятых унифицированных методов [10].

Биохимические показатели (активность аланинаминотрансферазы (АлАт), аспаратаминотрансферазы (АсАт); концентрации общего белка, холестерина, мочевины, общего билирубина) определяли при помощи диагностических наборов фирмы НТПК «Анализ Х» (Республика Беларусь).

Для проведения микроскопического исследования были использованы следующие органы: легкие, сердце, печень, селезенка, почки, желудок, тонкий кишечник. Срезы внутренних органов, подготовленные соответствующим образом, фиксировали на предметных стеклах, затем окрашивали гематоксилином и эозином [13]. Исследование окрашенных препаратов проводили на микроскопе Leica PFC 295 (Германия) при собственном увеличении объектива $\times 40$ и увеличении окуляра $\times 7$.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica Advanced 10.0, аналитического пакета программ Excel. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического анализа по критериям t-Стьюдента. Уровень статистической значимости различий принимали равным 5% ($p=0,05$) [14].

Результаты

Острая токсичность, как правило, представляет собой нежелательные реакции, воз-

никающие непосредственно после введения дозы вещества однократно или многократно в течение 24 часов. Основным параметром, характеризующим токсичность веществ, является доза, вызывающая гибель у 50% животных (LD50). Данный параметр позволяет отнести лекарственное средство к тому или иному классу токсичности и в дальнейшем рассчитать его терапевтический диапазон при применении [5].

При введении исследуемой суспензии в дозе 7400 мг/кг на вторые сутки погибло 2 самки и 1 самец; в дозе 3700 мг/кг погибло 2 самки и 1 самец; в дозе 1850 мг/кг – 1 самец. Результаты учета 14-дневной летальности мышей обоего пола представлены в таблице 1.

Для получения значения LD50 по методу Литчфилда и Уилкоксона рассчитывали отношение числа погибших животных к общему числу животных в группе. В результате проведенных расчетов LD50 для настойки побегов вереска обыкновенного составила 13310 мг/кг массы тела, что позволяет отнести ее к VI классу опасности, согласно рекомендациям Надлежащей лабораторной практики [5].

Изменение массы тела лабораторных животных в процессе изучения токсичности является важным показателем, отражающим их общее состояние. Снижение массы тела на протяжении эксперимента может свидетельствовать о системном токсическом воздействии изучаемого лекарственного средства на организм. В таблице 2 представлена динамика массы тела мышей обоего пола после однократного внутрижелудочного введения исследуемой суспензии.

При интрагастральном введении исследуемой суспензии в разных дозах, в т.ч. и максимально возможной, в исследуемых группах мышей статистически значимого изменения массы тела не наблюдалось. При этом мыши

Таблица 1 – Летальность мышей обоего пола в течение четырнадцати суток при изучении острой токсичности

Дозы, мг/кг	Самцы/самки	
	Количество выживших животных	Количество погибших животных
925	10/10	0/0
1850	9/10	1/0
3700	9/8	1/2
7400	4/3	1/2
Вода очищенная	9/10	0/0

Таблица 2 – Динамика массы тела мышей (М)* контрольной и исследуемых групп

Группа животных		М ₁ , г	М ₂ , г	М ₃ , г
Контроль	самцы, n=9	26,7±2,9	26,2±3,4	26,7±2,4
	самки, n=10	25,8±6,6	28,5±5,8	28,2±3,5
925 мг/кг	самцы, n=10	27,0±5,1	27,3±2,9	31,9±4,9
	самки, n=10	28,2±3,0	25,2±2,7	25,9±4,7
1850 мг/кг	самцы, n=9	26,5±5,0	25,6±5,3	31,0±2,8
	самки, n=10	22,7±2,6	22,1±1,5	22,8±3,5
3700 мг/кг	самцы, n=9	26,5±5,0	25,6±5,3	31,0±2,8
	самки, n=8	22,7±2,6	22,1±1,5	22,8±3,5
7400 мг/кг	самцы, n=4	32,3±7,0	29,2±4,8	29,5±5,5
	самки, n=3	27,1±4,2	24,8±3,2	25,4±1,7

Примечание: * - результаты представлены в виде $\bar{x}_{\text{ср.}} \pm \Delta x_{\text{ср.}}$, где $\bar{x}_{\text{ср.}}$ – среднее значение; $\Delta x_{\text{ср.}}$ – полуширина доверительного интервала при $p=0,05$.

Таблица 3 – Динамика массы тела крыс обоего пола в эксперименте по изучению подострой токсичности

Пол животных	Период взвешивания	Контроль	Интактные	Доза исследуемой суспензии, мг/кг		
				40	80	160
Самцы	М1	338±43	262±24	231±17	303±16	249±43
	М2	366±73	262±44	251±16	331±21	278±43
	М3	364±72	286±18	266±14	351±24	293±32
	М4	356±64	284±9	271±17	365±25	328±30
Самки	М1	233±11	228±40	245±17	245±17	228±29
	М2	230±30	227±49	267±12	267±12	236±27
	М3	242±17	251±30	284±12	284±12	250±22
	М4	245±40	248±43	26±14	289±14	265±30

охотно и в обычном количестве поедали корм и пили воду.

Вскрытие мышей исследуемых групп на пятнадцатые сутки, а также мышей, погибших в процессе эксперимента, не показало видимых изменений в тканях легких, сердца, печени, желчного пузыря, селезенки и почек. Внутренние органы имели характерный цвет и обычную консистенцию. Желудок и кишечник содержали остатки корма.

Изучение параметров подострой токсичности проводится с целью оценки влияния лекарственного средства при длительном применении на организм и выполняется для нескольких доз: максимальная должна вызывать интоксикацию или частичную гибель животных, а минимальная должна оказывать терапевтический эффект [5]. В нашем случае минимальная доза, оказывающая токсический эффект, значительно превышала терапевтическую, поэтому исследование проводили только в диапазоне доз, проявляющих фармакологический эффект.

В таблице 3 представлены результаты оценки динамики массы тела крыс обоего пола при изучении подострой токсичности настоек побегов вереска обыкновенного.

В ходе эксперимента масса тела крыс постепенно увеличивалась. Прирост массы в среднем составил 55 г для самцов и 39 г для самок. Статистически достоверных отличий между увеличением массы тела крыс обоего пола в исследуемых, интактной и контрольной группах не обнаружено ($p>0,05$). Результаты изучения поведенческой активности животных в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 4.

В ходе исследования было выявлено, что горизонтальная активность интактных животных обоего пола была выше в 1,7-2,5 раза по сравнению с животными контрольной группы. Это отличие является статистически значимым и может свидетельствовать о том, что манипуляции, проводимые с животными, вызывают стресс. При этом нужно отметить, что горизонтальная активность животных,

Таблица 4 – Поведенческая активность крыс обоего пола

Показатель		Горизонтальная активность, м		Вертикальная активность		Груминг		Число дефекаций	
Группа животных		Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Контроль		15,0±1,1	20,5±0,9	7,8±0,6	6,2±0,6	0,2±0,06	0,2±0,04	3,4±0,19	2,6±0,40
Интактные		37,5±1,7*	35,6±1,4*	9,0±0,4	10,0±0,5	0,4±0,10	0,2±0,06	0,6±0,16*	-
Настойка побегов вереска обыкновенного									
Доза, мг/кг	40	33,8±0,9*	42,2±0,6*	6,5±0,2*	7,8±0,2	1,2±0,08	0,9±0,05	2,1±0,16	0,6±0,08
	80	41,3±0,6*	49,1±0,8*	7,5±0,3	8,9±0,3	0,5±0,04	0,6±0,05	1,7±0,14	1,1±0,12
	160	39,5±1,3*	32,0±0,8	7,3±0,3	7,0±0,3	1,4±0,11	0,9±0,07	2,4±0,17	0,3±0,03

Примечание: * - результаты статистически значимо отличаются от контрольной группы ($p < 0,05$). Прочерк означает отсутствие изучаемого признака.

получавших исследуемую суспензию, статистически значимо не отличалась от интактной группы. Похожая картина наблюдалась и в отношении такого показателя, как число дефекаций. У животных контрольной группы данный показатель был выше, чем у животных интактной и исследуемых групп. Таким образом, можно предположить, что настойка вереска обыкновенного может оказывать адаптогенное и антистрессорное действие.

В таблице 5 и на рисунках 1, 2 представлены гематологические и биохимические показатели крови крыс исследуемых, интактной и контрольной групп.

Гематологические и биохимические показатели крыс в исследуемых группах статистически значимо не отличались от аналогичных показателей крыс в контрольной

и интактной группах, кроме концентрации мочевины у крыс, получавших исследуемую суспензию в средней и максимальной дозе. Статистически значимое снижение уровня мочевины у самцов и самок в указанных группах не выходило за пределы средних показателей здоровых животных. Аналогичная картина наблюдалась в случае повышении уровня общего билирубина у самцов и самок при приеме исследуемой суспензии в максимальной дозе. При гистологическом исследовании печени животных из данной группы патологических изменений выявлено не было.

После вскрытия животных проводили макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов. Относительная масса внутренних органов крыс исследуемых групп существенно не отличались от относительной

Таблица 5 – Гематологические показатели крови крыс

Показатель	Пол животных	Контроль	Интактные	Доза исследуемой суспензии, мг/кг		
				40	80	160
Концентрация гемоглобина, г/л, n=10	Самцы	153,5±29,2	145,1±35,3	143,3±11,2	126,9±17,3	151,4±26,5
	Самки	142,3±40,8	151,3±16,0	154,2±11,0	127,1±16,2	143,6±16,6
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$, n=3	Самцы	5,1±3,6	6,7±2,1	7,9±2,5	7,1±1,6	6,2±1,3
	Самки	6,6±2,2	6,4±0,8	6,9±1,5	7,5±1,3	7,6±1,0
Цветовой показатель, n=3	Самцы	0,77±0,52	0,59±0,22	0,50±0,16	0,40±0,14	0,63±0,47
	Самки	0,53±0,36	0,64±0,23	0,58±0,08	0,37±0,23	0,55±0,10
Количество лейкоцитов, $10^9/л$, n=3	Самцы	9,7±4,4	10,7±4,2	8,0±3,2	12,9±4,9	13,3±5,9
	Самки	8,0±4,6	11,8±3,9	6,7±2,5	13,4±4,5	15,9±2,2

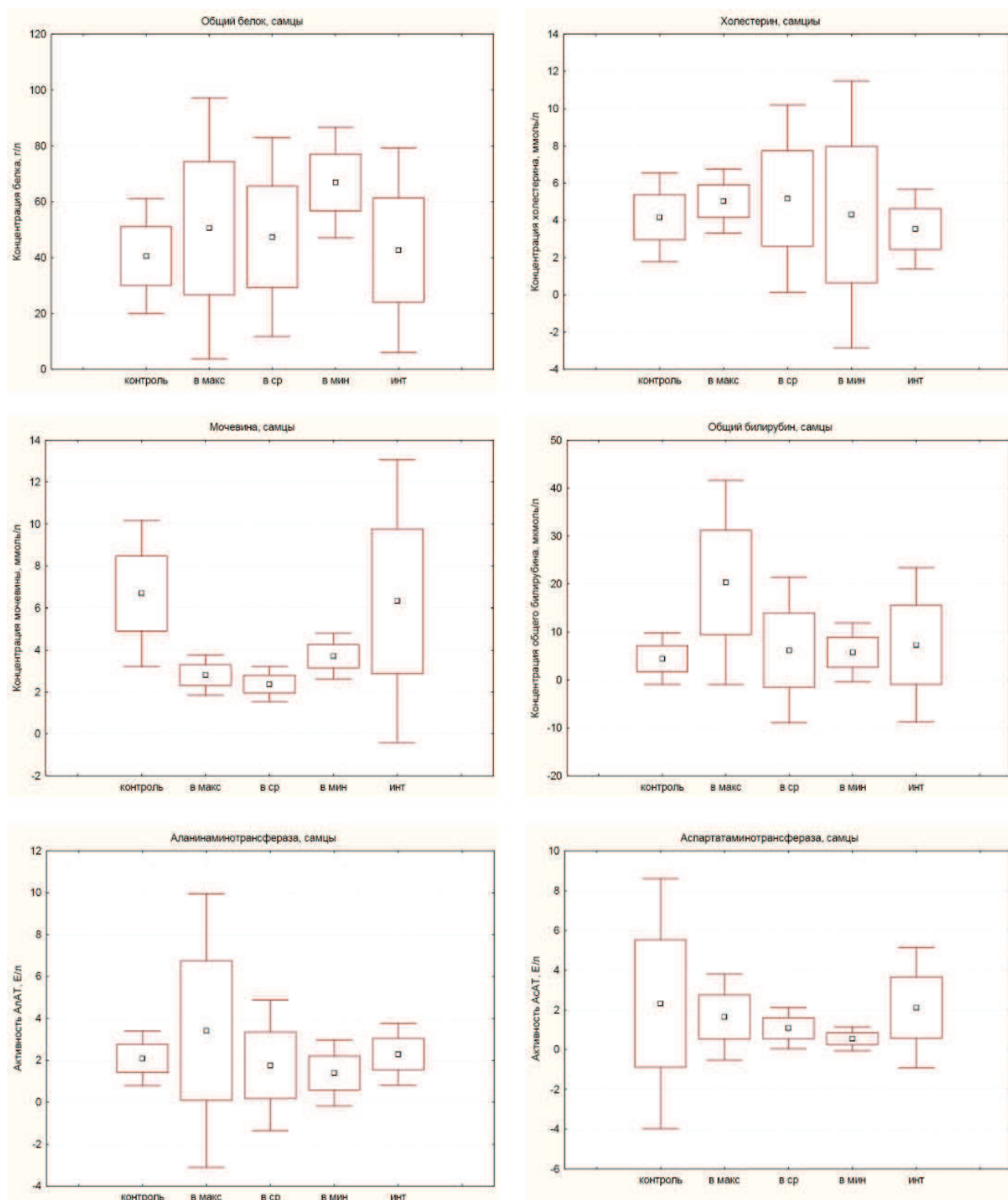


Рисунок 1 – Биохимические показатели крови самцов крыс исследуемых, интактной и контрольной групп: в макс – максимальная доза исследуемой суспензии, 160 мг/кг; в ср – средняя доза исследуемой суспензии, 80 мг/кг; в мин – минимальная доза исследуемой суспензии, 40 мг/кг.

массы внутренних органов крыс интактной и контрольной группы. При макроскопическом исследовании внутренних органов и тканей животных отклонений от нормы выявлено не

было. При рассмотрении препаратов внутренних органов было установлено следующее.

Ткань легких без узловых образований, спаяк и кровоизлияний. Явление ателектаза

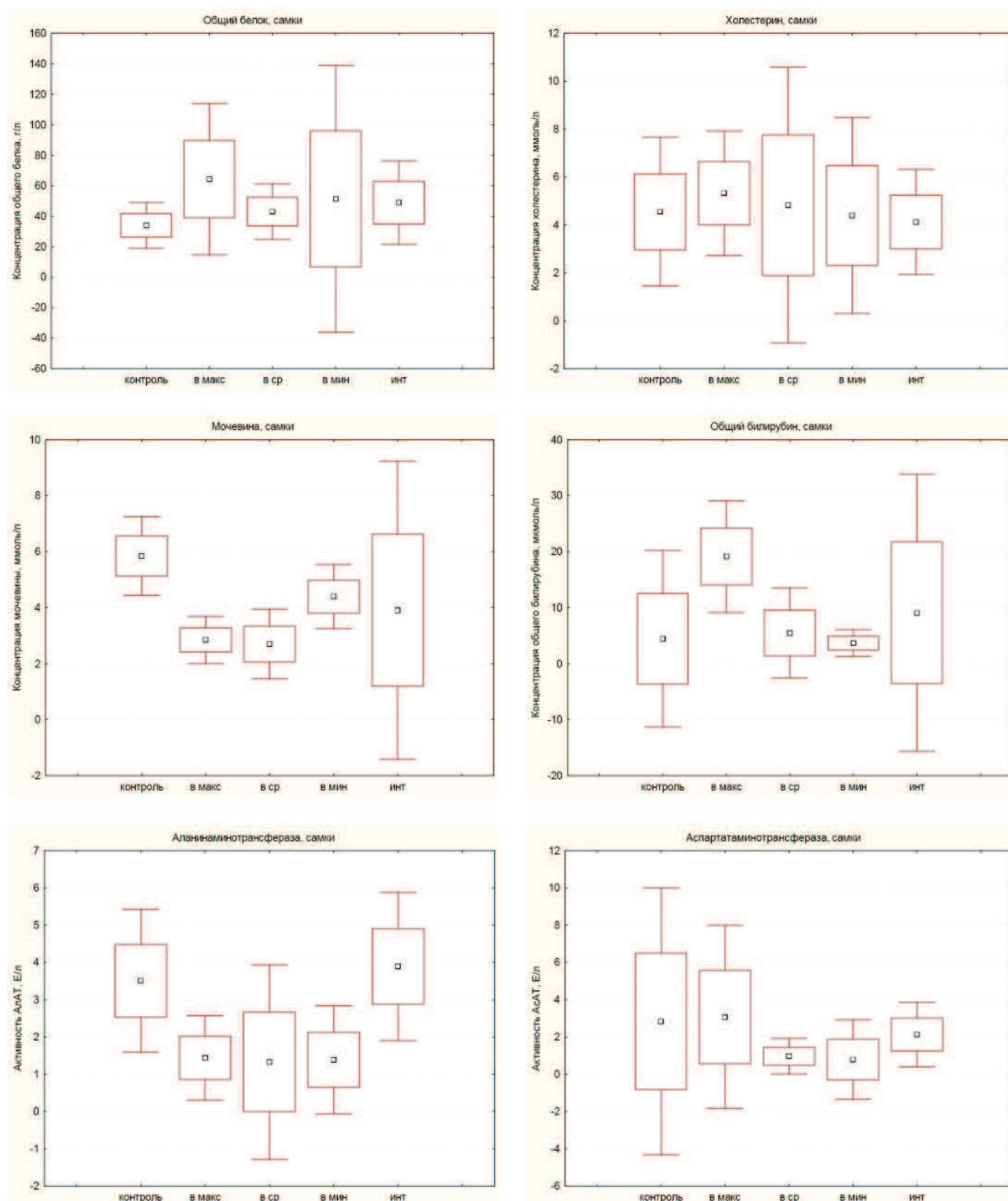


Рисунок 2 – Биохимические показатели крови самок крыс исследуемых, интактной и контрольной групп: в макс – максимальная доза исследуемой суспензии, 160 мг/кг; в ср – средняя доза исследуемой суспензии, 80 мг/кг; в мин – минимальная доза исследуемой суспензии, 40 мг/кг.

отсутствует: альвеолы округлой или овальной формы, выстланы эпителием, просветы альвеол свободны. Межальвеолярные перегородки без утолщений, капилляры альвеол не расши-

рены. Явление респираторного дистресс-синдрома не выявлено.

Структура миокарда сохранена, кардиомиоциты и строма без особенностей. Видны

ядра. Сосуды микроциркуляторного русла не расширены. Явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Желудок. Явление кишечной метаплазии отсутствует. Структура поверхностного железистого эпителия хорошо сохранена, апикальная часть клеток слабо эозинофильная, гомогенная, ядра умеренно базофильны. Желудочные ямки хорошо выражены, заполнены светло-розовым гомогенным секретом. Собственные железы обычной конфигурации, структура их эпителия не изменена. Слои мышечной пластинки слизистой оболочки сохранены, структура мышечных клеток не изменена. Сосуды во всех слоях стенки не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Тонкий кишечник. Слои хорошо различимы, ворсинки имеют достаточную высоту, покрыты однослойным призматическим эпителием, структура клеток сохранена. Бокаловидные клетки отсутствуют. Отторжение и разрушение ворсинок не выявлено. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не зафиксировано.

Печень. Структура печени не изменена. Четко видны долики полигональной формы. Печеночные балки не нарушены. Гепатоциты с округлыми или овальными ядрами, умеренно базофильной окраски. Цитоплазма гомогенна. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не выявлено. Структура триад не изменена.

Структура селезенки имеет обычный вид. Хорошо просматриваются узлы. Соотношение стромы и паренхимы в норме. Капсула не утолщена. Фолликулы средних и мелких размеров со светлыми реактивными центрами. Структура ретикулярной стромы сохранена. Явление сладжа отсутствует.

Структура коркового и мозгового слоев почек хорошо сохранена. Многочисленные клубочки расположены равномерно, имеют обычный размер. Просветы извитых и прямых канальцев свободны. Тубулопатия не зафиксирована. Сосуды не расширены, явление внутрисосудистого сладжа не выявлено.

Обсуждение

В контрольной группе мышей при определении острой токсичности настойки побегов вереска обыкновенного выжили все

животные. Для них наблюдалась общая картина: сразу после введения – беспокойство и усиленное «умывание», в первые часы – незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма. В последующем все животные были активны, подвижны, с нормальной координацией движений, стандартной реакцией на внешние раздражители, обычной частотой и глубиной дыхательных движений, нормальной частотой мочеиспускания и дефекации, с хорошим аппетитом и нормальным внешним видом. Для погибших животных картина интоксикации была следующей: сразу после введения – беспокойство и усиленное «умывание», в первые часы – незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма, затем полный отказ от пищи, лежачее положение, дыхание по типу Куссмауля. Данные симптомы возникали при приеме достаточно высоких доз, как минимум в 10 раз превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу.

В течение периода изучения подострой токсичности летальность среди животных обоего пола, получавших различные дозы исследуемой суспензии, отсутствовала. В контрольной группе также выжили все животные. Крысы охотно и в обычном количестве поедали корм и пили воду (в соответствии со своей весовой категорией). Существенных различий в потреблении животными исследуемых, интактной и контрольной групп корма и воды не обнаружено. Общее состояние и вегетативный статус крыс исследуемых групп на протяжении проведения эксперимента не изменялись и не отличались от аналогичных показателей крыс интактной и контрольной группы. Все животные не агрессивны, подвижны, активны. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Отечности и гиперемии слизистых оболочек не наблюдалось. Все животные имели сплошной волосяной покров, гладкую блестящую шерсть и сохраненные зубы. Деформации или отека конечностей не выявлено. Наружные половые органы самцов развиты нормально. Молочные железы самок на ощупь без уплотнений, выделения из сосков отсутствовали. Яичники и семенники без видимых изменений. В целом, гистологическая структура внутренних органов крыс исследуемых групп не отличалась от гистологической структуры внутренних органов крыс контрольной и интактной групп.

пы. Таким образом, настойка побегов вереска обыкновенного не оказывала токсического действия на нервную, эндокринную, дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, мочевыделительную и половую системы, не вызывала патологических сдвигов биохимических показателей и кроветворения в подостром эксперименте.

Заключение

На основании проведенных исследований настойку побегов вереска обыкновенного можно отнести к VI классу опасности. Величина дозы, вызывающей гибель 50% животных, рассчитанная по методу пробит-анализа, составила 13310 мг/кг массы тела животного.

При приеме внутрь в течение месяца в терапевтических дозах настойка побегов вереска обыкновенного не вызывает токсических явлений у лабораторных животных, не приводит к нарушению метаболизма и возникновению патологических состояний.

Работа выполнена в рамках договора с БРФФИ от 16 апреля 2013 г. №М13М-090 по теме «Скрининг химического состава и фармакологической активности представителей семейств Вересковые (Ericaceae) и Брусничные (Vacciniaceae) флоры Республики Беларусь».

Литература

1. Philomena, G. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview / G. Philomena // J. Appl. Pharmaceut. Sci. – 2011. – Vol. 1, N 6. – P. 40-44.
2. Годовальников, Г. В. Современное лекарствоведение / Г. В. Годовальников. – Брест : Брест. тип., 2008. – 516 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых веществ / под общ. ред. члена-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
4. Промышленная технология лекарств : в 2 т. : учеб. для студентов вузов / В. И. Чуешов [и др.]; под общ. ред. проф. В. И. Чуешова. – Харьков : Изд-во НФАУ ; МТК-Книга, 2002. – Т. 2. – 716 с.
5. ТКП 125-2008 (02040). Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика. – Введ. с 28.03.08. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.
6. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.] – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.
7. Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal L 358. – 1986 Dec. – P. 1-28.
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 51 p.
9. Бельский, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Бельский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Ленинград : Медгиза, 1963. – 146 с.
10. Лабораторные методы исследования в клинике / под. ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
11. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. – Киев, 1980. – 47 с.
12. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
13. Кузнецов, С. Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкетаров, В. Л. Горякина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – 374 с.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 08.05.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Веремчук О.А. - аспирант кафедры стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, заведующий кафедрой стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК. E-mail: orlova-oa@mail.ru – Веремчук Оксана Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

СОСТОЯНИЕ И НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ВИТЕБСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

ЩАСТНЫЙ А.Т., РЕДНЕНКО В.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ФОМИН А.В., ПОПЛАВЕЦ Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В настоящее время медицинское образование столкнулось с юридическими, организационными, техническими и экономическими ограничениями в использовании традиционного способа обучения «у постели пациента». В то же время появились современные технологии обучения, основанные на моделировании, имитации клинической ситуации, – симуляционное обучение. Симуляционное обучение и обучение «у постели пациента» – взаимодополняющие составные части современного медицинского образования. Межкафедральный симуляционный центр коллективного доступа с постоянным штатом преподавателей-инструкторов, учебно-вспомогательного и технического персонала – оптимальное решение для организации симуляционного обучения в университете. Наличие симуляционных средств различного уровня реалистичности должно сочетаться с системой их надежного технического обслуживания и разработкой методического обеспечения симуляционного обучения – созданием эталонов практических навыков (симуляционных модулей) и библиотеки клинических сценариев, методики проведения занятий и аттестации для различных категорий обучаемых.

Ключевые слова: симуляционное обучение, клинический сценарий, тренажер, практические навыки.

Abstract.

Nowadays medical education is faced with legal, organizational, technical and economic restrictions in the use of the traditional bed-side instruction method in the training of medical specialists. At the same time modern teaching technologies based on modelling, simulating clinical situations - the so-called simulation training appeared. Simulation training and bed-side instruction are complementary components of traditional medical education. An interdepartmental simulation center of collective access, which has a permanent staff of teachers, educational-auxiliary and technical staff is an optimum solution for the simulation teaching at the university. The presenced of simulation tools of various levels of reality should be combined with a system of reliable maintenance and development of methodological support of the simulation training - creation of standards of practical skills (simulation modules) and a library of clinical scenarios, methods of conducting practical classes and certification for different categories of students.

Key words: simulation training, clinical scenario, simulator, practical skills.

Нужно ли симуляционное обучение в университете?

Умения – это знания в действии, а навык – автоматизированное звено этого действия. Чем больше знаний и умений врач превратит в автоматизированные навыки, не требующие раздумий для деятельности, тем больше у него будет времени для решения сложных проблем пациента: подбора оптимальной программы

обследования или выбора наиболее рационального метода лечения. Повышение требований к качеству и срокам медицинской помощи, возрастание технологичности диагностических и лечебных элементов оказания медицинской помощи, проводимых в сжатые временные промежутки, требует от врачей высокого уровня освоения практических навыков в додипломной подготовке и их поддержания в процессе профессиональной деятельности врача.

Некоторые клиницисты считают, что медицинское образование должно быть консервативным, ссылаясь на то, что традиционное медицинское образование, формирующее практические навыки и умения при работе с пациентом, обеспечило функционирование системы здравоохранения в СССР, а затем в России и Республике Беларусь на достаточном уровне. Поэтому введение в процесс медицинского образования «искусственного пациента», т.е. симуляционного обучения, является, по их мнению, не более чем данью моде, обладает низкой эффективностью обучения, неспособно развивать клиническое мышление будущего врача.

Но так ли хорошо «классическое», традиционное медицинское образование? Российские исследователи проанализировали уровень подготовки оказания скорой и неотложной медицинской помощи врачей различных организаций здравоохранения после традиционного обучения оказанию неотложной помощи. Выявлено, что медиана большинства показателей рейтинго-балльной системы оценки знаний оказалась равной нулю, что свидетельствует об отсутствии четкого порядка действий в случае необходимости проведения сердечно-легочной реанимации и других элементов оказания неотложной помощи. Применявшаяся система обучения не только не обеспечила освоения специфических практических навыков, в том числе по работе с медицинской техникой, но не подготовила к работе в команде и алгоритмизации действий, при ведении пациента в условиях временных ограничений [1].

Кроме того, обучение инвазивной или дорогостоящей диагностике и лечению целого ряда клинических синдромов, состояний и заболеваний невозможно как технически и экономически, так и по этическим и юридическим соображениям, проводить на пациентах. Следует констатировать, что в настоящее время подготовка врачей отдельных специальностей: хирургов-эндоскопистов, гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, стоматологов, практически невозможна без применения симуляционных технологий [2].

Освоение практических навыков, которые допустимо осваивать на пациентах, сейчас сопровождаются «букетом» организационных проблем и зависят от возможностей той или

иной кафедры и клиники, соотношения количества обучаемых к количеству пациентов, наличия профильных пациентов, согласия пациентов участвовать в учебном процессе. Имеет место сложность педагогического контроля освоения данных практических навыков.

Таким образом, стал формироваться целый пласт дипломированных специалистов, имеющих достаточную теоретическую подготовку, но не владеющих в достаточной мере практическими навыками. Цена приобретения опыта проведения манипуляций непосредственно на пациентах во время врачебной деятельности чрезмерно высока как для общества, так и для каждого конкретного специалиста.

В этих условиях важным средством обучения врачей всех специальностей является развитие симуляционного обучения. Наличие симуляторов и тренажеров позволяет отработать без вреда для пациентов любые манипуляции и практические навыки. Исходя из опыта работы ведущих симуляционных центров России, на определенных этапах лучше усваиваются знания без реальных пациентов – студенты не боятся пробовать и ошибаться, охотнее задаются вопросы, общение с преподавателем из монолога становится диалогом. Демократичная атмосфера занятий в симуляционном центре гораздо больше приближена к условиям работы в подразделениях лечебных учреждений, нежели классические профессорские обходы, чередующиеся с лекциями. Получены многочисленные доказательства, свидетельствующие об успешном переносе приобретенных врачом навыков работы на реального пациента.

Симуляционное обучение помимо вышеперечисленных достоинств имеет еще одно важное преимущество. Это возможность объективного контроля знаний и умений. Работа на любом тренажере и симуляторе может быть зафиксирована, проанализирована и оценена. В ситуациях, когда мы хотим сравнить не только теоретические знания, но и качество практической работы специалиста, симуляторы даже достовернее системы тестового контроля.

С другой стороны, симуляционное обучение не является противопоставлением традиционному обучению «у постели пациента». Каким бы высокотехнологичным ни был симулятор-тренажер пациента, он не сможет

заменить реального пациента. Образование, полученное только с использованием симуляционных технологий, будет однобоким и ущербным, заменяя многогранное «лечение пациента» выполнением ограниченного комплекса практических навыков, пусть и детально отработанных.

Симуляционное обучение и обучение «у постели пациента» – взаимодополняющие составные части современного медицинского образования.

Что такое симуляционное обучение?

Симуляция – имитация, моделирование, реалистичное воспроизведение процесса. Симуляция в медицинском образовании – современная технология обучения и оценки практических навыков, умений и знаний, основанная на реалистичном моделировании, имитации клинической ситуации или отдельно взятой физиологической системы, для чего могут использоваться биологические, механические, электронные и виртуальные (компьютерные) модели.

Симуляционное обучение обладает определенными положительными характеристиками, недоступными при обучении «у постели пациента».

Во-первых, это клинический опыт в виртуальной среде без риска для пациента, особенно при отработке инвазивных диагностических и лечебных процедур, жизнеугрожающей патологии.

Во-вторых, тренинги в удобное время, независимо от работы клиники и наличия пациентов, отработка действий при редкой патологии, когда в период клинических занятий пациенты с данными заболеваниями отсутствуют.

В-третьих, неограниченное число повторов отработки навыка. Только в рамках симуляционного обучения можно довести многократными повторениями до автоматизма способность не только выполнять действие, но и отработать способ выполнения сложных действий, обеспечиваемый совокупностью знаний и навыков.

В частности, в США и Западной Европе симуляция широко используется в «Crisis Resource Management» (CRM). В CRM симуляция спланирована таким образом, что обу-

чаемые постоянно сталкиваются с типичными трудностями профессиональной деятельности, которые специально создаются в период обучения, чтобы в будущем врач мог лучше управлять этими трудностями. Такая проблема, как фиксация ошибок, которые возникают тогда, когда люди последовательно, но неправильно формируют предположение о ситуации, может быть частью симуляционного обучения. При разборе ошибок участники могут видеть, при каких условиях такие ошибки появляются, какие стратегии, возможно, помогут предотвратить это [1].

Возможность проводить обучение так часто, как это необходимо, управляя при этом сложными сценариями, предоставляет возможность подготовить будущего врача не только к оказанию качественной помощи пациенту, но и сделать ее наиболее полной, последовательной и надежной.

В-четвертых, использование симуляционных технологий приводит к выраженному снижению «стресса-контакта» с пациентом, если выполняемые пациенту манипуляции были до этого отработаны на симуляторах. Наличие психологических барьеров у студентов при выполнении как инвазивных, так и неинвазивных процедур приводят к тому, что они избегают самостоятельного их выполнения. Данные психологические барьеры практически исчезают, если данные действия уже были отработаны на тренажерах пациента [3].

В-пятых, симуляционное обучение позволяет проводить реальную детальную педагогическую аттестацию и давать объективную оценку достигнутого уровня мастерства. Объективность аттестации достигается тем, что часть функций контроля берет на себя виртуальный тренажер.

Симуляционное обучение – это реальный механизм повышения компетентности выпускаемых университетом специалистов.

Каково реальное состояние симуляционного обучения?

К сожалению, у нас еще нет сложившихся традиций симуляционного обучения, как это наблюдается, например, в медицинских вузах Европы, США, Израиля, где подобный вид обучения применяется уже несколько десятилетий. В этих странах симуляционная ат-

тестация специалистов проводится регулярно, независимо от их квалификации, места работы и медицинской специальности. Практически аксиомой является допуск студента к пациенту только после прохождения симуляционного обучения.

Симуляционное обучение в странах СНГ постепенно становится неотъемлемой частью деятельности медицинских вузов и организаций здравоохранения, что нашло свое отражение в государственных программах развития здравоохранения и медицинского образования в России, Казахстане. В России, в соответствии с «Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года», к 2019 году будет создано 80 обучающих симуляционных центров для обучения по 300 000 человек в год. В «Концепции развития медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан» в 2015 году планируется расширение использования симуляционных технологий в клиническом обучении и открытие 16 региональных симуляционных центров при крупных больницах для отработки навыков практикующими врачами и средними медицинскими работниками. Симуляционные центры открыты практически во всех медицинских вузах России, Казахстана, ведущих университетах Кыргызстана и Таджикистана [4].

Всего лишь несколько лет назад в медицинских вузах Республики Беларусь начало внедряться симуляционное обучение. Первый прообраз симуляционного центра, учебно-тренировочный центр «Медицинский отряд специального назначения» был создан в ВГМУ в 2000 году и был предназначен только для подготовки по направлению «военная медицина». В 2005 в рамках программы демографической безопасности в ВГМУ и БелМАПО создаются учебно-тренировочные центры, предназначенные для подготовки немедицинских специалистов среди профессий повышенного риска (сотрудников МЧС, МВД, Министерства обороны, организаций промышленности и транспорта). В этот период центры оснащаются симуляционными средствами низкой и средней реалистичности, позволяющими отрабатывать навыки и умения оказания первой помощи на месте происшествия.

Развитие полноценных центров симуляционного обучения в Республике Беларусь

началось с 2013 года, когда при наличии государственной программы путем целенаправленного финансирования создается симуляционный центр в Гродненском государственном медицинском университете. Расположенный в отдельном здании, данный центр оснащается большим количеством разнообразных тренажеров, в том числе тренажеров-симуляторов пациент высокого уровня реалистичности.

В этот же период в ВГМУ разрабатывается концепция развития симуляционного обучения в университете. Начинается процесс интеграции традиционного обучения с симуляционными технологиями. Наиболее активно симуляционное обучение используется для подготовки студентов 3, 4, 5, 6 курсов лечебного факультета. Для этого в учебном плане предусмотрены отдельные циклы симуляционного обучения на 4, 5 и 6 курсах и большое количество различных элективных курсов, основанных на симуляционных технологиях.

Для реализации концепции симуляционного обучения в ВГМУ создан Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения – межкафедральный центр общего доступа. За счет внебюджетных средств университета Учебный центр оснащен симуляционными средствами обучения, в том числе медицинскими фантомами, манекенами, тренажерами, а также основными современными образцами медицинской техники, используемыми при оказании медицинской помощи.

За период работы Учебного центра накоплен большой опыт методического сопровождения симуляционного обучения. В работу внедрена концепция симуляционного модуля – цепи взаимосвязанных элементарных практических навыков, имеющих сформулированный конечный результат подготовки. Разработаны эталоны выполнения 70 симуляционных модулей как общемедицинских, так и предназначенных для хирургов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, педиатров, с подробным описанием техники выполнения и визуальным представлением каждого элемента в виде фото- и видеоматериалов. Разработано учебное пособие «Эталоны симуляционных модулей оказания медицинской помощи». На сайте дистанционного обучения ВГМУ размещены учебно-методические комплексы Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, позволяющие дис-

танционно проводить подготовку к симуляционным занятиям.

Развитие симуляционного обучения является одним из механизмов развития конкурентоспособности отечественного медицинского образования.

Кафедра или Центр симуляционного обучения?

Среди преподавателей клинических кафедр медицинского университета существует два полярных мнения о месте проведения симуляционного обучения и концентрации симуляционного оборудования. Одни считают, что организация класса симуляционного обучения на клинической базе кафедры гармонично дополнит обучение «у постели пациента». Мнение других склоняется к необходимости формирования единого многопрофильного симуляционного учебного центра университета.

Кафедральные симуляционные классы удобны для клинических кафедр прежде всего тем, что преподаватели, задействованные в симуляционном обучении, находятся на клинической базе и не оторваны от клинической работы. С одной стороны, имеется определенный смысл отработки определенных навыков на симуляционном оборудовании при использовании симуляционных средств низкого уровня реалистичности. Но в этом случае необходимо учитывать, что эффективность использования дорогостоящего симуляционного оборудования будет снижена, что представляет серьезную проблему в условиях дефицита финансирования. Использование высокотехнологичных средств симуляционного обучения, требующих специальных помещений, ежедневного технического обслуживания, сложного методического сопровождения, организовать на кафедре практически невозможно.

Отдельные центры симуляционного обучения коллективного доступа имеют ряд существенных преимуществ.

Во-первых, экономическая целесообразность. Отсутствует необходимость приобретения большого количества однотипных тренажеров для разных кафедр, которые имеют немалую стоимость. Оптимальная сетка расписания занятий позволяет различным кафедрам использовать одни и те же тренажеры

в течение всего рабочего времени, исключая простой дорогостоящего имущества. Это позволит приобрести либо более широкий ассортимент средств симуляции, либо симуляторы более высокого уровня реалистичности.

Во-вторых, персонал для технического обслуживания этих средств обучения сконцентрирован в одном месте. Средства симуляции нуждаются в ежедневной подготовке их к работе и текущем обслуживании после использования (зарядка, заправка «биологическими жидкостями», обработка дезинфицирующими жидкостями, просушка, продувка, подготовка «лекарственных средств» и т.д.). Кроме этого, необходимо инженерное и метрологическое обслуживание технически сложной аппаратуры, включая ее текущий ремонт. Немаловажен и постоянный контроль сохранности средств симуляции, медицинской техники, «лекарственных средств» и изделий медицинского назначения, используемых для симуляционного обучения.

В-третьих, в центре имеются более широкие возможности проведения качественных ролевых игр, организуемых постоянными сотрудниками центра, преподавателями-инструкторами. Организация и проведение учебной игры требует специального оснащения и подготовки, реализация которых в условиях кафедры затрудняет выполнение основных функций кафедры. В условиях же специализирующегося на организации таких мероприятий центра при участии преподавателей клинических кафедр в качестве экспертов, организация таких методически сложных занятий более эффективна.

В-четвертых, именно в условиях специально оборудованного центра обучение может быть направлено не только на освоение отдельных навыков, но и на междисциплинарное обучение, работе в команде, выработку безопасных форм профессионального поведения. Описан опыт совместного обучения в симуляционных центрах врачей и медицинских сестер, позволяющего им стать настоящей командой.

В-пятых, центр способен предоставить дополнительные образовательные услуги по желанию любой организации (тренинги, проведение процедуры аттестации, обучающие семинары и др.), в том числе на коммерческой основе.

Межкафедральный симуляционный центр коллективного доступа – оптимальное решение для организации симуляционного обучения в университете.

Симуляционный центр – это помещения для отработки практических навыков, оснащенные тренажерами, или нечто большее?

Наличие манекена в комнате не превращает ее в симуляционный центр. Основные задачи центра, в нашем понимании, выходят за рамки «помещения для отработки практических навыков» и должны включать следующие направления:

- формирование практических профессиональных умений и навыков у обучающихся на муляжах, фантомах и тренажерах в соответствии с утвержденными планами и программами специальностей высшего образования в сфере здравоохранения, реализуемыми университетом;
- обеспечение последовательности и преемственности в освоении практических умений и навыков по программам высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования;
- контроль (оценка) практических профессиональных умений и навыков обучающихся;
- изучение и внедрение передового опыта работы кафедр университета и других медицинских вузов по повышению качества обучения практическим профессиональным умениям обучающихся;
- участие в повышении квалификации врачей и профессорско-преподавательского состава университета;
- практическая подготовка сотрудников Министерства обороны, Министерства внутренних дел, Министерства по чрезвычайным ситуациям, Министерства транспорта, педагогов, работников опасных производств и других граждан к оказанию первой помощи при авариях и катастрофах;
- оказание консультационных и информационных услуг, а также организация выездных курсов повышения квалификации и семинаров с использованием симуляционных платформ;
- создание организационных, методиче-

ского, технических условий обеспечения процесса практической подготовки обучающихся.

Приведем несколько примеров организации симуляционных центров. Датский Институт Медицинской Симуляции (DIMS) с момента своего основания в 1997 году обеспечивает подготовку медицинского персонала в очень широкой сфере их профессиональной деятельности: врачей различных специальностей, медицинских сестер, фельдшеров, акушеров, специалистов других медицинских смежных профессий. Для многих специалистов курсы являются обязательными. Здание площадью 2800 м² состоит из 6 корпусов, объединяющих в себе кафе с местами для 80 человек, 14 конференцзалов и 16 специально разработанных комнат для обучения симуляции. В институте работают 26 постоянных сотрудников. Они составляют основу инфраструктуры для проведения курсов, которые ведут 250 обученных инструкторов. В год DIMS проводит подготовку 10-12 тысяч слушателей курсов [5].

Симуляционный центр СибГМУ (г.Томск) располагается в отдельно стоящем двухэтажном здании общей площадью 585 м². Количество помещений в здании – 24, в том числе: 2 лекционных зала; компьютерный класс; залы отработки практических навыков в неонатологии, анестезиологии и реаниматологии; реанимационный зал с дистанционными манекенами-симуляторами; родильный зал с дистанционными манекенами-симуляторами; зал для развития мануальных навыков в эндоскопической хирургии и отработки техники выполнения лапароскопических операций. В штатном расписании симуляционного центра СибГМУ (Томск) предусмотрены 10 должностей постоянного состава – руководитель, заместитель, ассистенты, лаборанты, инженеры-программисты. Занятия в центре, кроме постоянных сотрудников, проводят сотрудники профильных кафедр [6].

Симуляционный центр представляет собой образовательный центр коллективного доступа, реализующий современные организационные формы и методы обучения в медицинском образовании, с единым, постоянно присутствующим персоналом, обеспечивающим своевременное обслуживание, необходимым количеством специально оборудованных помещений и широким ассортиментом тренажеров для группового обучения, постоянным

методическим и научным совершенствованием процесса симуляционного обучения.

Готовы ли преподаватели к использованию симуляционных технологий?

Наиболее частый вопрос, который звучит при обсуждении организационных проблем симуляционного обучения, кто и как должен обучать специалистов с использованием высокопрофессиональных симуляторов в медицине. Казалось бы, ответ очевиден – опытные преподаватели-клиницисты. Но почему тогда одна из основных проблем симуляционного обучения во многих странах (в том числе в России) – дефицит преподавательского состава симуляционных центров? Проблема состоит из нескольких аспектов. В Первом МГМУ им. И.М.Сеченова провели опрос среди преподавателей клинических кафедр о их желании работать полный рабочий день в симуляционном центре при сохранении текущей должности и зарплаты. Ответ «нет» дали 100% опрошенных, при этом все они хотели бы проводить отдельные занятия в симуляционном центре [7].

Опыт работы нашего симуляционного центра показал, что преподаватели клинических кафедр имеют выраженную негативную мотивацию к проведению занятий в симуляционном центре. Основной причиной этого, по мнению этих сотрудников, является отрыв от клинической работы. При регулярном «откомандировании» преподавателя в симуляционный центр возникают проблемы с проведением операций, обходов, консультации пациентов и других форм клинической работы. По нашему мнению, нежелание проводить занятия в симуляционном центре без дополнительного материального стимулирования, в первую очередь, обусловлено высокой сложностью, напряженностью, технологичностью проведения симуляционных занятий. «Технофобия» опытных преподавателей-клиницистов не позволяет им полностью использовать возможности симулятора, а молодым преподавателям недостает практического опыта для реализации соответствующих клинических сценариев симуляционного обучения.

Для создания симуляционного центра и организации его эффективной работы, помимо существенных материальных затрат на

этапе организации, требуется создание постоянного коллектива высокопрофессиональных инструкторов, имеющих достаточный уровень мотивации для участия в этом очень трудоемком и тяжелом процессе. Необходимо учитывать, что для успешной работы специалисты постоянно должны совершенствовать свои навыки, создавать новые и модернизировать старые, уже «обкатанные» циклы.

Симуляционное обучение должно проводиться специально обученными штатными инструкторами (преподавателями-тренерами), которые совместно с практикующими специалистами (экспертами) будут создавать и накапливать багаж различных клинических сценариев, вести методическую работу, а также совместно с техническими работниками (инженерами) разрабатывать и поддерживать в рабочем (безопасном) состоянии средства обучения (программное обеспечение, компьютеры, тренажеры, симуляторы, фантомы, модели и профессиональное оборудование).

Робот-симулятор или манекен-тренажер?

При формировании тренажерной базы симуляционного центра появляется дилемма приобретения единичных экземпляров чрезвычайно дорогих высокотехнологичных высокореалистичных роботов-симуляторов или значительно больший ассортимент и количество низко- и среднереалистичных фантомов и манекенов-тренажеров.

Наш опыт и опыт работы других симуляционных центров свидетельствует: важно определить, на каком этапе реализации программы обучения какие симуляторы надо использовать. Бесполезно (из-за сложности) использовать высокотехнологичные симуляционные комплексы при первоначальном обучении, бесполезно (из-за простоты) проводить тренировки субординаторов на малореалистичных фантомах [8].

Немаловажным является понятие ресурса симуляторов. Концепция симуляционного обучения предполагает многократное практическое выполнение практического навыка (тренаж) каждым обучающимся. При наличии на курсе лечебного факультета 600 человек, активном использовании симуляторов на 3, 4, 5, 6 курсе, только при однократном подходе

каждого обучаемого к тренажеру для отработки одного практического навыка количество подходов равно 2400. В реальности же обстановка значительно более напряженная: обучаемый использует несколько подходов для отработки одного навыка в рамках одного занятия, количество отрабатываемых навыков на одном тренажере в рамках одной кафедры несколько, различные кафедры используют один и тот же тренажер для отработки своих навыков. Даже при наличии нескольких экземпляров однотипных тренажеров нагрузка на каждый экземпляр широко востребованных тренажеров превышает 10 000 подходов в учебный год. Наш опыт показывает, что при проведении интенсивного симуляционного обучения ресурс даже механических манекенов-тренажеров, при условии соответствующего технического обслуживания и ремонта, не превышает нескольких лет. Высокотехнологичные роботы-симуляторы, особенно с наличием динамических элементов имитации (родовспоможение, двигательные реакции, выделение биологических жидкостей), неспособны выдержать такую нагрузку и в течение года. Подтверждают это и гарантийные сроки эксплуатации (1 год), которые дают фирмы-производители этих симуляторов.

Когда в симуляционных центрах демонстрируют высокотехнологичный (а значит, и крайне дорогой) робот-симулятор в единственном экземпляре и позиционируют его как средство обучения на уровне додипломной подготовки для всех обучаемых, возникают определенные сомнения в реалистичности данной картины. Приобретенный симулятор становится «объектом почитания», и обучающиеся к нему практически не допускаются самостоятельно, т.к. могут его «сломать». Преподаватели, не имея ни опыта преподавания с использованием симуляционных технологий, ни достаточного свободного времени для овладения этим опытом, только «создают видимость» активного вовлечения в процесс симуляционного обучения, не добиваясь при этом действительного улучшения клинической компетентности обучающихся. В связи с большим количеством обучающихся время доступа к симулятору каждого обучающегося минимально, что не позволяет достичь требуемого уровня компетентности в освоении ими практических умений. Кроме этого, клиниче-

ские случаи, используемые преподавателями на высокотехнологичном симуляторе, разработаны «на скорую руку», не апробированы и не используют всех возможностей симулятора [4].

С другой стороны, использование манекенов-тренажеров позволяет отработать большое количество, но лишь механических навыков оказания медицинской помощи (непрямой массаж сердца, обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, интубация трахеи, введение лекарственных средств и т.д.). К сожалению, на манекенах невозможно обеспечить высокую реалистичность ситуации – как правило, отсутствует реакция «пациента» на проведенную манипуляцию, а если она есть, то реализуется по средствам виртуальных средств демонстрации (экранного представления). Имеется существенное ограничение такого раздела практических навыков, как диагностические манипуляции.

Обучение на роботах-симуляторах с высоким уровнем реалистичности обучения позволяет сформировать не только практические навыки, но и клиническое мышление специалистов, что ведет к совершенствованию профессиональной подготовки медицинских работников и уменьшает число врачебных ошибок.

Реализация принципа «от простого к сложному», начиная от простых манипуляций и заканчивая отработкой действий в имитированных клинических ситуациях, является наиболее оправданным. Тренажеры низкой и средней степени реалистичности отвечают потребностям для реализации большинства практических навыков и умений. Дорогостоящие устройства высокой степени реалистичности необходимы для решения задач по подготовке конкретных специалистов (например, для обучения лапароскопической хирургии, ультразвуковой диагностике и др.) [6].

Для симуляционного центра, предназначенного для додипломной подготовки студентов, оснащение симуляционным оборудованием должно проводиться в соответствии принципам «золотой середины» и «достаточности реалистичности» – стремление к повышению реалистичности симуляторов, но с пониманием, что с увеличением уровня реалистичности стоимость оборудования возрастает в десятки и сотни раз с каждым уровнем,

резко повышается стоимость обслуживания и расходных материалов.

Существуют ли методические особенности симуляционных занятий?

Работа симуляционного центра зависит не только от набора оборудования, но и от организации процесса обучения и менеджмента.

Методика формирования навыков при симуляционном обучении может быть эффективной, только если она алгоритмизирована – представляет собой набор операций и приемов, выполняемых в определенном порядке. Структура формирования навыка в симуляционном обучении, как правило, предметно-операционная: отдельно отрабатываются сложно поддающиеся отработке элементы, а потом обучаемый тренируется в овладении операцией целиком. Для реализации этого подхода нами использована концепция «симуляционного модуля» – цепи взаимосвязанных элементарных практических навыков, имеющих сформулированный конечный результат подготовки и эталон алгоритма его выполнения. Симуляционные модули могут быть реализованы как отдельные тренинги и/или быть составной частью более обширной программы имитационного обучения (протоколов, алгоритмов, инструкций, комплексных тренингов).

Навык не формируется одномоментно. Необходимо выстроить систему симуляционного обучения так, чтобы обеспечить поэтапное формирование навыка. Здесь можно выделить три этапа формирования навыка. Первый, аналитикосинтетический – это овладение структурой и всеми операциями действия. Второй – этап автоматизации – доведение навыка до требуемой сложности, скорости, легкости, качества выполнения. Правильность и устойчивость сформированного навыка достигается тренингом (многократным выполнением практического навыка на симуляционном оборудовании) и аттестацией (педагогически контролируемым итоговым выполнением). Наш опыт показывает, что ключевым моментом в освоении навыков на симуляционном оснащении является их повторяемость и эталонность при их отработке на различных кафедрах.

Симуляционное обучение предполагает осмысленное овладение действием. Поэтому и

метод упражнений – не просто многократное повторение действий, но обязательно сознательное, с целью усовершенствования каждого последующего. Теоретическая подготовка к выполнению практических навыков симуляционного модуля должна проводиться предварительно, в том числе с использованием дистанционных форм обучения и виртуальных тренажеров.

При симуляционном обучении предполагается создание условий, приближающихся к тем, в которых навык должен проявляться в наилучшем виде. В профессиональной деятельности сформированные навыки проявляются успешно только в условиях, в которых они сформировались. Если реальные условия иные, качество действий резко снижается.

Методика формирования умений имеет как сходство с методикой формирования навыков, так и свои отличия. По своей структуре большинство умений сложнее навыков и имеют гибкий (ветвящийся) алгоритм выполнения. Меняется последовательность деятельности и операций в зависимости от клинического сценария, какие-то элементы могут выпадать, какие-то, напротив, включаться. Поэтому особое внимание уделяется осмысленности, обоснованности всех действий (что, как, в какой последовательности и почему надо делать и менять по обстановке).

Методика формирования умений эффективна, если обеспечивает глубину усвоения знаний. Сложные умения формируются преимущественно для решения реальных жизненных и профессиональных задач. Особое значение в формировании умений в симуляционном обучении придается такому методическому элементу, как клинические сценарии – запрограммированные задания в виде клинических ситуаций из опыта работы с реальными пациентами. Автор сценария (эксперт) – всегда человек, работающий в практической медицине и имеющий достаточный клинический опыт, знающий необходимые для успешного построения сценария клинические рекомендации и способный предсказать различные варианты развития событий. Сценарий превращается в эталон (алгоритм) выполнения при совместной работе эксперта и преподавателя инструктора. Обязательное условие при подготовке клинического сценария – его отладка непосредственно у тренажера. Этим, как

правило, занимается несколько преподавателей-инструкторов симуляционного центра и, при необходимости, инженер-программист. Успешный путь подготовки клинического сценария: сценарий – программа (эталон) – отладка – эксплуатация требует усилий команды специалистов симуляционного центра. Наш опыт показал, что создание и отладка интересных сценариев – процесс достаточно трудоемкий и порой занимает до недели, а затем после внедрения многократно редактируется и совершенствуется. Для постоянной работы симуляционного центра необходимы десятки, а лучше сотни разработанных сценариев [9,10].

Важнейшим элементом симуляционного обучения является оценка сформировавшихся навыков и умений – симуляционная аттестация. Симуляционное обучение позволяет проводить объективную аттестацию с проведением документирования и/или видеорегистрации процесса педагогического контроля. Объективность основана на эталонности симуляционной аттестации – наличия эталона (идеальных критериев) деятельности, которые должен продемонстрировать обучаемый при аттестации. Эталонность обеспечит и единую систему оценки результатов симуляционного обучения для всех кафедр, использующих стандартные симуляционные модули. Необходимо стремиться к повышению технического (программного) компонента в ходе аттестации сформированных навыков и умений с сокращением воздействия личности экзаменатора на результаты аттестации.

Заключение

Таким образом, для бесперебойной и эффективной работы системы симуляционного обучения необходимо решение ряда следующих задач.

1. Интеграция симуляционного обучения в действующую систему медицинского образования на всех уровнях (с 1 по 6 курсы, а также другим образовательным программам, реализуемым в университете). Ступенчатое построение программы симуляционного обучения с нарастанием уровня сложности навыков и умений от индивидуальных элементарных навыков до высокотехнологичных навыков и умений групповой слаженности оказания помощи при динамических клинических сценариях.

2. Внедрение системы обязательной симуляционной аттестации. Этап аттестации практических навыков и умений по специальности (дисциплине) должен проводиться с обязательным использованием симуляционных технологий. Эталонность, единая система оценки результатов симуляционного обучения, широкое использование технического (программного) компонента в ходе аттестации сформированных навыков и умений, способных обеспечить объективность симуляционной аттестации.

3. Создание отдельного симуляционного центра общего доступа с постоянным штатом преподавателей-инструкторов, учебно-вспомогательного и технического персонала. Специальная подготовка преподавателей-инструкторов к использованию технологий симуляционного обучения.

4. Приобретение достаточного количества и широкого ассортимента симуляционных средств различного уровня реалистичности, стремление к расширению спектра технических средств симуляционного обучения с увеличением их уровня реалистичности.

5. Формирование системы надежного ежедневного технического обслуживания технических средств симуляционного обеспечения, ремонта и метрологического обеспечения, планирование финансовых средств на расходные средства симуляционного обучения, в том числе на запасные части и принадлежности симуляторов.

6. Разработка методического обеспечения симуляционного обучения – создание эталонов практических навыков (симуляционных модулей) и библиотеки клинических сценариев, методики проведения занятий и аттестации для различных категорий обучаемых.

Литература

1. Обучение симуляционными методами актуальным вопросам в неотложной педиатрии / Б. М. Блохин [и др.] // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 нояб. 2012 г. : тезисы / Медицинский образовательный симуляционный центр на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. – Москва, 2012. – С. 18-21.
2. Евдокимов, Е. А. Симуляционное обучение в анестезиологии и реаниматологии / Е. А. Евдо-

- кимов, И. Н. Пасечник // Симуляционное обучение в медицине / под ред. проф. А. А. Свистунова, сост. М. Д. Горшков. – Москва : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – С. 146-165.
3. Мещерякова, М. А. Обучение профессиональным мануальным умениям и оценка уровня их сформированности у студентов медицинских вузов / М. А. Мещерякова, Н. С. Подчерняева, Л. Б. Шубина // Врач. – 2007. – № 7. – С. 81-83.
 4. Риклефс, В. П. Факторы успеха симуляционного обучения с использованием высокотехнологичных симуляторов в медицинском вузе / В. П. Риклефс, Р. С. Досмагамбетова // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 нояб. 2012 г. : тезисы / Медицинский образовательный симуляционный центр на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. – Москва, 2012. – С. 78-82.
 5. Дикман, П. Симуляция и безопасность пациентов / П. Дикман, М. Мор // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 нояб. 2012 г. : тезисы / Медицинский образовательный симуляционный центр на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. – Москва, 2012. – С. 44-50.
 6. Рипп, Е. Г. Организация обучающего симуляционного центра. Реалии и перспективы / Е. Г. Рипп, О. В. Воронкова // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 нояб. 2012 г. : тезисы / Медицинский образовательный симуляционный центр на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. – Москва, 2012. – С. 83-86.
 7. Некоторые особенности организации симуляционного обучения неотложной помощи с применением симулятора Simman 3G / Д. М. Грибков [и др.] // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, 1 нояб. 2012 г. : тезисы / Медицинский образовательный симуляционный центр на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. – Москва, 2012. – С. 30-35.
 8. Горшков, М. Д. Классификация симуляционного оборудования / М. Д. Горшков, А. В. Федоров // Виртуальные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 21-30.
 9. Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении / Н. Б. Найговзина [и др.] // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2014. – № 4. – С. 122-123.
 10. Шубина, Л. Б. Имитационное обучение в центре непрерывного профессионального образования в структуре медицинского университета / Л. Б. Шубина // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2011. – № 3. – С. 85-91.

Поступила 03.06.2015 г.

Принята в печать 10.06.2015 г.

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., доцент, ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Редненко В.В. – к.м.н., доцент, начальник кафедры военной подготовки и экстремальной медицины, руководитель Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Коневалова Н.Ю. – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Фомин А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Поплавец Е.В. – старший преподаватель кафедры военной подготовки и экстремальной медицины, заместитель руководителя Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра военной подготовки и экстремальной медицины. Тел.моб.: +375 (29) 664-76-86, e-mail: redvic@tut.by – Редненко Виктор Валентинович.

**УВЕРЕННО ПО ЖИЗНИ:
К ЮБИЛЕЮ М.А. НИКОЛЬСКОГО
80 лет со дня рождения**



4 сентября 2015 года исполняется 80 лет со дня рождения, 40 лет работы в Витебском государственном медицинском университете, из них 20 лет на административной работе, 54 года врачебной, 49 лет научно-педагогической деятельности отличника высшей школы и отличника здравоохранения СССР, травматолога-ортопеда высшей квалификации профессора Михаила Александровича Никольского.

Родился Михаил Александрович в селе Сильковичи Барятинского района Калужской области в России. В 7-летнем возрасте перенес ужасы фашистского концлагеря, в котором у части детей забиралась кровь для немецких солдат и офицеров. После изгнания немецких оккупантов из Калужской и Смоленской областей Михаил Александрович вместе с семьей возвратился в свое село, которое оказалось полностью уничтоженным фашистами. Мать и 7 детей жили в землянке, голодали. В возрасте 9 лет пошел в школу, посещал её в галошах, в итоге перенес тяжелую пневмонию. В 16 лет он оканчивает семилетнюю школу и поступает в Калужскую фельдшерско-акушерскую школу и получает диплом с отличием в 1955 году по специальности «фельдшер-акушер». В этом же году поступает в Смоленский государственный медицинский институт. С 3-его курса начал заниматься в хирургическом научном кружке на кафедре госпитальной хирургии. К окончанию института самостоятельно выполнял аппендэктомии и ассистировал при более сложных оперативных вмешательствах.

В 1961 году после окончания вуза без колебаний отказался от аспирантуры в г. Москве и уехал вместе с женой по распределению в Сорокинскую районную больницу Алтайского края – туда где можно заниматься практической хирургией. 4 года работал в этой больнице хирургом и главным врачом района (2,5 года). Работа в сельском здравоохранении научила умению быстро и грамотно принимать организационные решения, диагностике, оказанию помощи при хирургической и смежной патологии и многому другому. Алтайская закалка научила брать ответственность на себя и не бояться быть первопроходцем.

В сентябре 1965 года Михаил Александрович поступил в клиническую ординатуру по специальности «травматология и ортопедия». Годы учебы в клинической ординатуре при Новосибирском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии под руководством заслуженного деятеля науки, профессора, известного в то время в Советском Союзе и за рубежом вертебролога Якова Леонтьевича Цивьяна, работа ассистентом, потом доцентом кафедры травматологии и ортопедии Новосибирского медицинского института позволили накопить опыт и

мастерство. Интересные конференции, обстоятельные обзоры новой литературы, клинические обходы больных, расшифровка рентгенограмм – это была прекрасная школа.

Совмещая научную работу с практической деятельностью, Михаил Александрович в 1971 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Исходы костной пластики на телах позвонков».

В 1973 году утвержден в звании доцента. Время (10 лет), проведенное в Новосибирске в тесном сотрудничестве и учеба у замечательного и требовательного наставника профессора Якова Леонтьевича Цивьяна, были годами интенсивного труда, приобщения к ведущим ортопедам-травматологам СССР и приобретения мастерства в избранной отрасли медицины.

В 1975 году Михаил Александрович Никольский по семейным обстоятельствам переехал в г. Витебск на родину жены и в сентябре этого же года избирается по конкурсу на должность доцента (1975 – 1984), заведующего кафедрой (1984 – 1992) травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. В марте 1992 года по личному заявлению оставил эту должность и сосредоточил свое внимание на работе в деканате лечебно-профилактического факультета и профессора кафедры (1989 – 1997), проректора по учебной работе (1997 – 2001), профессора кафедры и руководителя производственной практики университета (2001 – 2005), заведующего кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (2005 – 2007) и профессора кафедры с 2007 года по настоящее время.

В 1981 году приказом ректора института профессора Михаила Григорьевича Сачека Михаил Александрович Никольский был назначен первым деканом по работе с иностранными студентами. Эту должность он исполнял до 1989 года. Его хорошие организаторские способности, ответственность и четкость в работе позволили в короткие сроки ознакомиться с обучением иностранных студентов в ведущих вузах России и Украины, организовать работу деканата и учебного процесса с иностранными студентами на достаточно высоком уровне.

В течение 1997 – 2001 года под непосредственным руководством ректора института профессора Александра Николаевича Косинца Михаилом Александровичем осуществлялась значительная организационная и методическая работа по совершенствованию базового додипломного образования и подготовка института к аттестации и аккредитации по трем направлениям:

- повышение качества учебно-методической работы и педагогического процесса;
- совершенствование педагогических знаний профессорско-преподавательским составом университета;
- улучшение материально-технического оснащения кафедр университета.

Был разработан пакет документов по совершенствованию учебного процесса, в том числе системы обеспечения качества подготовки врачей и провизоров. При активном участии Михаила Александровича институт первым из 4-х медицинских вузов Республики Беларусь успешно прошел аттестацию и аккредитацию и в соответствии с приказом Министерства образования Республики Беларусь от 02.04.1999 г. № 176 Витебский государственный медицинский институт преобразован в университет.

Профессор М.А. Никольский читает лекции студентам 5-6 курсов лечебного и стоматологического факультетов, слушателям факультета повышения квалификации на высоком научном и методическом уровне, проводит с ними практические занятия, руководит клиникой травматических повреждений в Витебской клинической больнице скорой медицинской помощи и в травмпункте для взрослых, оказывает большую консультативную помощь практическому здравоохранению города и области. Неоднократно приглашался как специалист-вертебролог для консультаций и оперативного лечения в клинику травматологии гор. Смоленска.

Научно-исследовательская работа Михаила Александровича была связана с совершенствованием методов лечения повреждений и заболеваний позвоночника и тазобедренного сустава. Им впервые в Витебской области в 1976 году внедрена в практику операция «эндопротезирование тазобедренного сустава протезом ЦИТО-МУРА при переломах шейки бедра у людей пожилого и старческого возраста». В последующие годы она была освоена, выполнялась и выполняется в Витебской областной клинической больнице, больнице скорой медицинской помощи гор. Витебска, в травматологических отделениях г.г. Новополоцка и Орши. Впервые в Республике Беларусь

в 1976 году начал оперировать больных на передних отделах шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Им предложен и разработан метод погружного переднего спондилодеза, внедрен в практику метод одномоментного переднего и заднего спондилодеза, которые позволили в два раза сократить сроки стационарного послеоперационного лечения, уменьшить тяжесть инвалидности, в значительной степени улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов. Им в соавторстве с доцентом В.П.Ивановым разработан и внедрен в практику метод внутренней фиксации разрывов лонного сочленения фиксатором-стяжкой.

Результаты исследований докладывались на Всесоюзных, республиканских съездах и конференциях ортопедов-травматологов.

Результат его научной и учебно-методической деятельности – это 211 научных работ и 37 рационализаторских предложений. Написано и опубликовано в соавторстве с сотрудниками кафедры 7 учебных пособий, в том числе «Повреждения позвоночника» (1990); курс лекций по травматологии и ортопедии и ВПХ (1991) в соавторстве с проф. М.Г.Диваковым; рентгеновская анатомия (2002) в соавторстве с проф. П.М.Трясучевым; травматология, ортопедия и ВПХ. Тесты (2010) в соавторстве с коллективом кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ; травмы опорно-двигательного аппарата: клиника, диагностика, лечение (2010) в соавторстве с доц. В.В.Сиротко; избранные разделы по травматологии в учебном пособии для студентов стоматологического факультета «Общая и частная хирургия» под ред. д.м.н., профессора В.Н.Шиленка (2011); повреждения позвоночника и таза (2013) в соавторстве с доц. В.В.Сиротко.

Регулярно рецензирует научные работы ученых Республики Беларусь и России, участвует в качестве оппонента при защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В 1991 году государственный комитет СССР по народному образованию по совокупности научных и учебно-методических работ присвоил Михаилу Александровичу Никольскому ученое звание профессора по кафедре травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии.

В 1992 году приказом по Министерству здравоохранения Республики Беларусь ему присвоена, а в 2008 году подтверждена высшая квалификация врача-травматолога-ортопеда.

В настоящее время М.А.Никольский, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, продолжает учить студентов всему тому, что умеет сам, тому, что постиг за свою практику, богатую на спасенные его руками людские жизни. А главный его талант – любить, ценить, уважать людей и делать добро. Доброта, чуткость, внимательное отношение к людям – важнейшие качества его личности. Поэтому он старается воспитывать в студентах ответственность и уважение к пациенту. Он учит студентов любить и ценить жизнь, любить людей, помогать всем оказавшимся в беде и, конечно, выполнять главную заповедь врача – своевременно прийти на помощь больному. Это человек большой души, щедрого сердца, наставник подрастающего поколения. В жизни руководствуется принципом, что счастье человека не в том, что тебе дают, а в том, что ты можешь дать другим. Его характеризуют неодолимая тяга к знаниям и совершенству, жизненная стойкость, выносливость и жажда жизни, а также неувядаемый профессионализм, интеллект и доброжелательность.

Профессор М.А.Никольский сочетает профессиональную деятельность с общественной работой. Он дважды избирался депутатом Сорокинского района Алтайского края и Витебского областного Совета депутатов в 1999 – 2002 г.г., около 30 лет проводил огромную научно-просветительскую работу по линии государственно-общественного объединения «Белорусское общество «Знание», избирался членом правления республиканской и областной оргструктуры РГОО «Знание», являлся деканом народного университета «Здоровье». Постоянно читал лекции населению в г.г.Витебске, Орше и Полоцке по оказанию первой помощи на догоспитальном этапе. На всех участках работы проявляет энергичность, самостоятельность и принципиальность.

За плодотворную лечебную, педагогическую и общественную работу награжден орденом почета (2000), в распоряжении Президента Республики Беларусь А.Г.Лукашенко от 05 ноября 2000 г. № 388рп «О назначении президентской стипендии» за выдающийся вклад в научную, педагогическую и практическую деятельность в медицине и здравоохранении страны профессор М.А.Никольский назван одним из лучших врачей Беларуси. Он награжден значками «Отлични-

ку здравоохранения СССР» (1978), «За отличные успехи в области высшего образования» (1984), почетными грамотами Президиума Верховного Совета БССР (1987) и Республики Беларусь (1994), Совета Министров Республики Беларусь (1998), Витебского областного Совета народных депутатов (1995), почетным дипломом Всесоюзного научного медико-технического общества (1987), памятной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», юбилейными медалями «60 и 70 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 г.г.» и памятным нагрудным знаком «Узнику нацизма» (2005).

Михаил Александрович говорит, что не достиг бы в жизни успехов, если бы не встретила Людмила Ермолаевна – его жена, настоящий любящий друг, прекрасной души человек. Они оба гордятся тем, что за 56 лет совместной жизни сохранили неувядаемую студенческую любовь и родственность душ.

Ректорат, профессорско-преподавательский состав, сотрудники и студенты Витебского государственного медицинского университета, травматологи-ортопеды Витебской области сердечно поздравляют Михаила Александровича Никольского с юбилейной датой и желают ему крепкого здоровья, благополучия, бодрости духа и большого человеческого счастья.

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОБЛЕМЫ ВРАЧЕБНОЙ ЭТИКИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ»

21-22 мая 2015 г. в г. Витебске проходила XI Международная медицинская конференция «Проблемы врачебной этики в современном мире». Организаторами конференции явились Витебская епархия Римско-католической Церкви в Республике Беларусь, Управление здравоохранения Витебского облисполкома, Отдел по делам религий и национальностей Витебского облисполкома, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова. В открытии конференции приняли участие ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор А.Т. Щастный; заместитель председателя Витебского облисполкома В.В. Терентьев; Апостольский Нунций в Республике Беларусь архиепископ Клаудио Гуджеротти (Ватикан); начальник управления здравоохранения Витебского облисполкома, доктор медицинских наук, профессор Ю.Н. Деркач; ординарий Витебской епархии Римско-католической церкви в Республике Беларусь епископ Олег Буткевич. В докладах участников были освещены религиозные, социальные и морально-этические аспекты трансплантологии в современном многополярном мире. В частности были затронуты проблемы подготовленности общества к всемирно принятой практике по спасению жизни путем пересадки органов и тканей. На конференции был представлен ряд докладов, среди которых «Становление и развитие трансплантации органов в Республике Беларусь» (доктор медицинских наук, профессор О.О. Руммо), «Этические аспекты трансплантологии» (член-корреспондент Папской Академии в защиту жизни, доктор медицины, монсеньор Жак Судо, Франция) и «Трансплантация костного мозга в гематологической онкологии» (консультант Папского Совета по здравоохранению Ватикана, член совета по здравоохранению Римской Епархии, профессор Антонино Баньято, Италия).



Фото Барбара Сипайло

22 мая в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете выступил доктор медицины, профессор Эдуард Матевосян (Мюнхенский технический университет, ТУМ, Бавария, Германия) с докладом «Трансплантология как вид оказания высокотехнологической медицинской помощи». В докладе были затронуты приоритетные достижения трансплантационной технологии, в первую очередь внедрение программ комплексной селекции пар «донор/реципиент», развитие молекулярно-генетического метода типирования антигенов, позволившие значительно повысить степень биологической совместимости органов. Также в лекции были освещены этапы развития клинической трансплантации органов и перспективах ее развития и особенностях правового регулирования в решении социально-организационных проблем.

В итоге принято решение о дальнейшем сотрудничестве между Мюнхенским техническим университетом и Витебским государственным ордена Дружбы народов медицинским университетом по образовательным программам и подготовке специалистов по трансплантологии.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «СЛАВЯНСКИЙ ВЕНОЗНЫЙ ФОРУМ»

28-29 мая 2015 года в г. Витебске прошел Международный конгресс «Славянский венозный форум». В работе конгресса приняли участие 700 делегатов из 19 стран: Франции, Великобритании, Дании, Кипра, Швейцарии, Польши, Словакии, Республики Беларусь, Российской Федерации, Украины, Литвы, Латвии, Эстонии, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана и Таджикистана. Широкое представительство ученых и врачей практического здравоохранения из разных стран мира только подтвердило высокий интерес к проводимому форуму.

Целью проведения конгресса было представить многолетний опыт исследований и достижений в области флебологии, а также определить стратегию и тактику лечения острых и хронических заболеваний вен и лимфатических сосудов.

Научная программа конгресса включала широкий спектр актуальных вопросов современной флеболимфологии: современные подходы к лечению хронических заболеваний вен; комплексное лечение пациентов с трофическими язвами венозной этиологии; стратегия и тактика лечения пациентов с острыми тромбозами глубоких вен; дисфункция эндотелия при заболеваниях вен и лимфатических сосудов; тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение и профилактика; эстетическая флебология; нарушения лимфообращения; история и будущее флебологии.

В рамках конгресса проведены пленарное и 14 секционных научных заседаний, мастер-класс и 2 сателлитных симпозиума.

Была представлена уникальная возможность получить самую свежую информацию в области флебологии. Можно было увидеть и услышать самых известных специалистов, задать им любые вопросы или узнать их мнение по волнующей проблеме. Среди иностранных гостей форума были А. Nicolaides (Кипр), Р. Pittaluga (Франция), N. Torma (Словацкая Республика), G. Oszkinis (Республика Польша), R. Jernes и D. Shilenok, (Дания). Общее количество докладчиков превысило 100. Все представленные доклады на конгрессе были заслушаны с большим интересом. Состо-



ялась дискуссия и обмен мнениями. В ходе прошедшего конгресса каждый из ее участников смог наладить тесный контакт со многими ведущими представителями различных сообществ флебологов других стран. На мероприятии побывало много молодых специалистов, практикующих врачей и студентов.

Проведенный конгресс сохранил и укрепил существующие связи между коллегами из стран-соседей с общей историей, языками и культурой. Надеемся, что именно так совместные меры могут оптимизировать результаты лечения пациентов с венозной патологией.

В заключении следует отметить очень высокий уровень представленных докладов и организации конгресса.

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

С 21 по 22 мая 2015 года состоялась VIII Международная конференция «Артериальная гипертензия, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний», организатором которой выступили УО «Витебский государственный медицинский университет» и Белорусское общественное объединение по артериальной гипертензии (БелООАГ). В работе конференции приняло участие более 500 специалистов. Доклады были из 9 стран, включая Россию, Украину, Польшу, Великобританию, Сербию, Японию, Сирию и Ливан.

Программа конференции включала 2 пленарных заседания с выступлением ведущих ученых в области профилактической кардиологии, включая академика РАМН Рафаэля Гегамовича Оганова и профессора Мехмана Ниязи оглы Мамедова из ФББУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России» (Москва, Российская Федерация), профессора Кирилла Ивановича Прощаева из АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (г. Москва, Российская Федерация), профессоров Владимира Владимировича Бекезина и Виктора Артемьевича Милягина из УО «Смоленский государственный медицинский университет», профессоров Ирины Могильной и Анны Шиндлер из Гданьского медицинского университета (г. Гданьск, Польша), а также ведущих специалистов Республики Беларусь: члена-корреспондента НАН Беларуси Виктора Александровича Снежицкого и профессора Владимира Михайловича Пырочкина из УО «Гродненский государственный медицинский университет», профессоров Владислава Павловича Подпалова, Алины Николаевны Щупаковой, Юрия Яковлевича Родионова, Владимира Альбертовича Лоллини из УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», профессоров Андрея Марьяновича Пристрома, Тамары Дмитриевны Тябут, Игоря Эдуардовича Адзерихо из УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Секционные заседания, мастер-классы, клинические сессии и разборы охватили основные



сферы современной кардиологии: от первичной профилактики до интервенционных вмешательств.

Проведен конкурс молодых ученых, в котором приняли участие 12 молодых специалистов. Победители конкурса были награждены дипломами.

В рамках конференции на постерной сессии было представлено 43 доклада. Состоялись практически все стендовые доклады.

Особый интерес вызвал итоговый «Круглый стол», посвященный возможностям изменения стратегии борьбы с артериальной гипертензией при коморбидной патологии.

В завершении конференции была принята резолюция, которая дала оценку организации борьбы с артериальной гипертензией и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, наметила необходимые мероприятия по улучшению ситуации и предложила провести многоцентровое исследование в Восточно-Европейском регионе.



ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ МОРФОЛОГОВ В ОЧНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЕ

В СССР с 60-х годов прошлого века существовала чёткая система подготовки, переподготовки и повышения квалификации преподавателей медицинских вузов. На базе 10 ведущих медицинских институтов страны работали факультеты повышения квалификации преподавателей. Благодаря этой системе каждый преподаватель медицинского вуза обязательно через каждые 5 лет проходил факультет повышения квалификации (ФПК). Все студенты медвузов страны получали диплом одинакового образца. Поэтому система преподавания во всех медвузах страны была в целом идентичной. На ФПК собирались коллеги из различных регионов СССР. Каждый из них представлял свою научно-педагогическую школу со своими традициями, опытом организации образовательного процесса. Циклы ФПК в советское время способствовали взаимообогащению профессионального, педагогического опыта не только обучающихся, но и коллективов кафедр, проводящих эти циклы. В 90-е годы с развалом СССР эта система была разрушена. В 90-е годы XX века этот факультет периодически проводил подготовку преподавателей из других вузов, но это перестало быть системой. Усилиями первого декана ФПК Первого Московского медицинского института (ныне Первый Московский государственный медицинский университет) им. И.М. Сеченова, академика РАН М.Р. Сапина проводились выездные краткосрочные курсы усовершенствования преподавателей морфологических кафедр в рамках проведения конгрессов международной ассоциации морфологов, на которые приезжали анатомы и гистологи близлежащих регионов. Но и эта система постепенно прекратила свое существование.

На территории БССР не было ФПК преподавателей медвузов. Поэтому в суверенной Республике Беларусь с 1991 года система переподготовки и повышения профессиональной квалификации отсутствовала. Если для преподавателей клинических дисциплин как врачей имеется

возможность регулярного усовершенствования и переподготовки в Белорусской медицинской академии последиplomного образования (БелМАПО) и ВГМУ, то преподаватели общетеоретических и медико-биологических дисциплин имеют возможность усовершенствования только по педагогике и психологии в РИВШ и на факультете повышения квалификации по педагогике и психологии ВГМУ. Но, кроме современных достижений педагогики и психологии, любой специалист должен повышать и свой профессиональный уровень. О необходимости возобновления ФПК преподавателей медико-биологических дисциплин говорилось на различных профессиональных форумах. Поэтому в ноябре 2009 г. по просьбе руководства Международной ассоциации морфологов на базе факультета повышения квалификации по педагогике и психологии ВГМУ был организован и проведен цикл повышения квалификации «Инновационные технологии обучения анатомическим дисциплинам студентов медицинских вузов» для преподавателей учреждений, обеспечивающих получение высшего и дополнительного медицинского образования. 60 морфологов из всех белорусских мединиверситетов, мединвузов России, Молдовы, Казахстана, Грузии, Болгарии, Германии обменивались опытом организации образовательного процесса при обучении анатомии и гистологии современными технологиями анатомической техники. В 2014 г. был проведен повторный цикл для 50 морфологов разных стран.

Расширение материально-технической базы ВГМУ позволяет широко внедрять информационные технологии в различные этапы образовательного процесса. Поэтому в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Донецким национальным медицинским университетом (ДонНМУ, Украина) и ВГМУ по просьбе ректора ДонНМУ был организован такой цикл в очно-дистанционной форме. На протяжении 2-х недель морфологи Витебска (очно) и Донецка (онлайн) знакомились с современными приемами организации образовательного процесса, технологиями изготовления анатомических препаратов, других наглядностей для учебных занятий и самоподготовки.

15-25 июня 2015 г. такой цикл был организован для преподавателей медицинского университета Астаны (МУ Астаны, Казахстан). 55 преподавателей Казахского и 6 Витебского медицинских университетов интерактивно общались, слушали лекции проф. А.К. Усовича, демонстрировали свой опыт проведения лабораторных занятий, чтения лекций, технологий изготовления анатомических препаратов разными способами, оформления анатомических музеев и организации образовательного процесса.

Для обучающихся наиболее ценными были лекции и практические занятия. Видеопроекторные системы позволяют наглядно продемонстрировать все этапы проведения учебного занятия со студентами, методику изготовления анатомического препарата различными методами. Руководитель занятия может видеть все этапы изготовления анатомического препарата обучающимся и в аудитории, где проводится занятие, и в другом вузе, где работает слушатель со своим препаратом. Такая методика позволила обучить украинских и казахстанских коллег технологиям, которые для них были новыми. Для организаторов цикла наиболее ценными являются тематические дискуссии по всем рассматриваемым вопросам. Интерактивное предметное (с использованием анатомических препаратов, других наглядностей) общение способствовало усовершенствованию образовательных и специальных анатомических технологий в нашем университете. Руководство ДонНМУ, МУ Астаны, присутствовавшее при проведении цикла усовершенствования, обратилось с просьбой организовать подобные циклы по другим медико-биологическим специальностям. Интерактивное общение присутствующих на занятиях проректоров ВГМУ и МУ Астана будет способствовать расширению сотрудничества между университетами в виде проведения совместных on-line конференций, обмена студентами.

Таким образом, организация дистанционно-очных циклов усовершенствования преподавателей теоретических дисциплин медицинских вузов является новой технологией повышения квалификации. Ее основное преимущество – снятие необходимости трансграничных переездов, командировок преподавателей, жилья для слушателей при высоком уровне взаимообогащения наглядной информацией.

*Зав. кафедрой анатомии человека ВГМУ,
д.м.н., профессор Усович А.К.*

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 Республики Беларусь 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.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи 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. 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.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны 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.

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. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 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 экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Направление рукописи

В редакцию направляются два печатных экземпляра рукописи. Текст статьи и графические файлы необходимо представить в электронном виде по электронной почте или на CD-диске.

Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя. Авторы при представлении рукописи в редакцию обязаны на титульном листе указать сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов; информировать редакцию об источнике поддержки исследования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; гарантировать в сопроводительном письме, что они не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования и материалов, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы. Авторы должны информировать о наличии спонсора и его роли в определении структуры исследования; в сборе, анализе и интерпретации данных; в описании исследования; и в принятии решения о представлении текста для публикации. В случае необходимости авторы, по запросу редакции, обязаны представить дополнительную информацию, позволяющую редакции оценить влияние спонсоров на проведение исследования. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

К рукописи прикладывают также сопроводительное письмо (с подписью всех авторов), подтверждающее, что рукопись ранее нигде не публиковалась, в данный момент не находится в редакции какого-либо другого журнала, и что авторы предоставят авторское право издателю в случае публикации принятых рукописей. В письме также отражается участие каждого автора в создании статьи. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на изобретение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Министерств здравоохранения стран СНГ). Сопроводительные документы могут быть отправлены по почте или отсканированы и пересланы по электронной почте. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чем и информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. 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.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 10.06.2015 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,11

Тираж 120 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.