

ISSN 1607-9906



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2015
Том 14
№4



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 14

№4

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:

Александрин 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,
Алексеенко 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; Лапушева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

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

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор****Правада Н.С., Будрицкий А.М.**

Комплексная терапия с применением иммуностропных препаратов при туберкулёзе и система интерферона-гамма

Физиология**Гусакова Е.А.**

Повышение устойчивости организма к стрессу йодсодержащими тиреоидными гормонами

Внутренние болезни**Катина Е.Л., Конорев М.Р., Бухтаревич С.П.**

Сравнительный анализ эффективности схем периоперационной антисекреторной фармакотерапии при полипэктомии желудка и двенадцатиперстной кишки

Кардиология**Лоллини В.А., Науменко А.А., Лоллини С.В.**

Процессы и факторы, определяющие формирование реографической кривой

Акушерство и гинекология**Ганчар Е.П.**

Метаболомика в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом

Клиническая иммунология, аллергология**Карпук И.Ю.**

Применение вазелин-ланолиновой основы для диагностики аллергии на никель

Коневалова Н.Ю., Щупакова А.Н.

Особенности функционирования системы иммунитета и липидтранспортной системы у пациентов с атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей

Смирнова О.В., Коневалова Н.Ю.

Влияние выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания на выброс миелопероксидазы лейкоцитами у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями

Выхристенко К.С., Смирнова О.В.

Клинико-лабораторная эффективность интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении

CONTENTS**Review****5 Pravada N.S., Budritsky A.M.**

Complex therapy with the use of immune preparations in tuberculosis and interferon-gamma system

Physiology**15 Gusakova E.A.**

The increase of the organism's resistance to stress with iodine-containing thyroid hormones

Internal medicine**27 Katina E.L., Konorev M.R., Bukhtarevich S.P.**

Comparative analysis of the effectiveness of perioperative antisecretory pharmacotherapy schemes on polypectomy of the stomach and duodenum

Cardiology**35 Lollini V.A., Naumenko A.A., Lollini S.V.**

Processes and factors involved in the rheographic curve formation

Obstetrics and gynecology**40 Ganchar E.P.**

Metabolomics in predicting endocrine infertility in women with metabolic syndrome

Clinical immunology, allergology**50 Karpuk I.Y.**

The application of vaseline-lanolin basis for diagnosing allergy to nickel

57 Konevalova N.Y., Shchupakova A.N.

The peculiarities of immune and lipidtransport systems functioning in patients with atherosclerosis of abdominal aorta and its unpaired visceral branches

64 Smirnova O.V., Konevalova N.Y.

The influence of exhaust gases of internal-combustion engines on the myeloperoxidase release by leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

72 Vykhristenko K.S., Smirnova O.V.

Clinical and laboratory efficacy of intraoperative hemocarbo-perfusion during extracorporeal circulation

Минина Е.С. Внутрикожная аутосеротерапия как метод иммунореабилитации детей с atopической бронхиальной астмой	78	Minina E.S. Intradermal autoserotherapy as a method of immunorehabilitation of children with atopie bronchial asthma
Гигиена		Hygiene
Соколов С.М., Шевчук Л.М. Количественные критерии гигиенической оценки воздействия на организм многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха	86	Sokolov S.M., Shevchuk L.M. Quantitative criteria of hygienic assessment of multicomponent atmospheric air pollution effects on the body
Соколов С.М., Шевчук Л.М., Ганькин А.Н., Позняк И.С. К вопросу оценки риска здоровью населения загрязнения атмосферного воздуха	92	Sokolov S.M., Shevchuk L.M., Gankin A.N., Poznyak I.S. On the question of health risk assessment of the polluted atmospheric air in the population
Стоматология		Dentistry
Чернявский Ю.П., Шупилкин Н.В. Применение беззолной пластмассы «Pattern Resin» LS, беззолных штифтов «Uniclip» при изготовлении литых культевых штифтовых вкладок в стоматологии	98	Chernyavsky Y.P., Shupilkin N.V. The use of ash-free plastic «Pattern Resin» LS, ash-free posts «Uniclip» while modelling cast stump metal posts in dentistry
Флерьянович М.С., Походенько-Чудакова И.О., Колб Е.Л. Морфология гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в поднижнечелюстной области	106	Fleryanovich M.S., Pokhodenko-Chudakova I.O., Kolb E.L. Morphology of purulent wounds in experimental animals with the model of a boil in the submandibular region
Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy
Симонов П.В., Резниченко Л.С., Чекман И.С. Влияние наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс	112	Simonov P.V., Reznichenko L.S., Chekman I.S. The influence of copper nanoparticles on clinical picture and morphologic blood indices in experimental generalized infection in rats
Лукашов Р.И., Моисеев Д.В. Фенольные соединения рудбекии шершавой цветков и их иммунотропная активность	118	Lukashov R.I., Moiseyev D.V. Phenolic compounds of Rudbeckia hirta flowers and their immunotropic activity
История ВГМУ		History of VSMU
Василенко Н.И., Небылицин Ю.С., Василенко С.Г., Небылицин С.Ю. Духовность и патриотизм – необходимые составляющие профессиональной компетентности медицинского работника	125	Vasilenko N.I., Nebylitsin Y.S., Vasilenko S.G., Nebylitsin S.Y. Ethics and patriotism as necessary components of the medical personnel professional competence
Правила для авторов	132	Instructions for authors

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ И СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М.

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

Резюме.

Данная обзорная статья посвящена изучению роли системы интерферона-гамма у пациентов с туберкулезом лёгких, а также современным подходам к коррекции данных нарушений. Среди многих факторов патогенеза туберкулеза важную роль играют механизмы реакций замедленной гиперчувствительности с выработкой интерферона-гамма (ИФН- γ) Th-1 клетками, который мобилизует механизмы и ускоряет созревание моноцитов в макрофаги и активирует их фагоцитарную и бактерицидную способность. При заболевании активным туберкулезом у пациента в зависимости от продукции тех или иных цитокинов формируется Th-1 или Th-2 иммунный ответ. Благоприятное течение заболевания возможно в случае Th-1 иммунного ответа. Авторы проанализировали данные, полученные отечественными и зарубежными специалистами, за последние 10 лет. Полученные знания позволят повысить клиническую эффективность терапии пациентов с туберкулезом лёгких, сократить сроки пребывания в стационаре, уменьшить побочные реакции при лечении, добиться снижения затрат на лечение.

Ключевые слова: интерферон-гамма, иммунокоррекция, туберкулез.

Abstract.

This review paper is devoted to studying the role of interferon-gamma system in patients with pulmonary tuberculosis, as well as modern approaches to correcting these disturbances. Among numerous factors of the pathogenesis of tuberculosis are important reaction mechanisms of delayed hypersensitivity with the production of interferon-gamma (IFN- γ) by Th-1 cells, which mobilizes mechanisms and accelerates the maturation of monocytes into macrophages and activates their phagocytic and bactericidal capacity. In a patient suffering from active tuberculosis, depending on the production of these and those cytokines Th-1 or Th-2 immune response is formed. The favourable course of the disease is possible in case of Th-1 immune response. The authors have analyzed the data obtained by native and foreign experts over the last 10 years. The acquired knowledge will enable the improvement of the clinical efficacy of the treatment of patients with pulmonary tuberculosis, the reduction of hospital stay term, the decrease of side effects during treatment, treatment cost cutting.

Key words: interferon-gamma, immunotherapy, tuberculosis.

Система интерферона-гамма (ИФН- γ) включает в себя сам ИФН, гены ИФН и репрессоры, клеточные рецепторы, активируемые интерфероном ферментные системы. При активации соответствующих клеток индуктором активируются кодирующие белки интерферона гены. ИФН выделяются в межклеточное пространство и связываются клеточными рецепторами, в результате чего происходит синтез протеинов. Данные протеины повышают резистентность клеток к инфекционному агенту и способны переноситься на другие клетки,

которые ранее не имели контакта ни с антигеном, ни с ИФН [1]. Все ИФН делят на 3 типа. ИФН I типа (- α , - β , - κ , - ϵ , - ω), II типа (ИФН- γ) и ИФН III типа (лямбда, ИФН ϵ 1-3 (ИЛ -28A/B) и ИЛ-29) [2]. В патогенезе туберкулеза значимую роль играет ИФН- γ , который считают маркером Th-хелперных лимфоцитов I типа [3]. ИФН- γ относят к ИФН-II типа [2, 4]. Молекулярная масса ИФН- γ составляет 45 кДа [4]. Молекула человеческого ИФН- γ состоит из двух идентичных гликозилированных полипептидных цепей по 17 кДа и является гомодимером.

В связи с тем, что цепи располагаются антипараллельно, молекула является симметричной [5]. ИФН- γ кодируется геном, локализованным в 12 хромосоме [6]. Одна молекула ИФН- γ связывается двумя молекулами рецептора [7]. Продуцируют ИФН- γ в основном активированные Т-лимфоциты, НК-клетки и активированные макрофаги [2, 4, 7]. ИФН- γ продуцируется изначально как CD4⁺ Т-лимфоцитами (хелперные клетки), так и CD8⁺ Т-лимфоцитами (цитотоксические). После дифференцировки Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты вырабатывать ИФН- γ могут только Th1 лимфоциты [7]. Также ИФН- γ продуцируется и В-клетками [8, 9]. Через 48-72 часа после воздействия активаторов наблюдается максимальная экспрессия гена ИФН- γ . Усилить продукцию ИФН- γ могут ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, эстроген, факторы роста и сам ИФН- γ . Угнетение продукции ИФН- γ происходит под влиянием ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- β , глюкокортикоидов [10, 11, 12]. Для оптимальной выработки ИФН- γ необходима совместная работа ИЛ-12 и ИЛ-18. ИЛ-12 блокирует продукцию ИЛ-27, при этом блокируется рост МБТ в макрофаге. Количественные исследования показали, что ИФН- γ усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-18, а также экспрессию и секрецию TNF. В свою очередь TNF- α усиливает экспрессию и количество рецепторов к ИФН- γ на поверхности клеток [12].

ИФН- γ влияет практически на все клетки, участвующие в иммунном ответе. Интерфероны обладают универсальностью, видоспецифичностью, внутриклеточной активностью, последствием, дозозависимостью. На интерфероны не влияют антитела к микроорганизмам, которые запускают их продукцию, и блокируются они ингибиторами синтеза белков и нуклеиновых кислот [2, 4]. Многочисленность и разнообразие эффектов ИФН- γ связано с тем, что около 500 генов способны регулировать продукцию ИФН- γ [2].

Под влиянием ИФН- γ происходит дифференцировка CD4⁺ Th0- лимфоцитов в Th1 клетки. ИФН- γ активирует созревание моноцитов в эффекторные клетки, активирует нейтрофилы. ИФН- γ индуцирует синтез iNOS и цитозольных компонентов НАДФН-зависимой оксидазы фагоцитов, за счёт чего усиливается бактерицидная активность фагоцитов и соответственно усиливается сам процесс фа-

гоцитоза. Благодаря усилению ИФН- γ синтеза макрофагального протеина NRAMP1 происходит повышение резистентности макрофагов к внутриклеточным микроорганизмам. ИФН- γ усиливает экспрессию компонентов комплекса рекогниции липополисахаридов МБТ (TLR-2, TLR-4, CD 14), из-за чего усиливается способность макрофагов DC распознавать и захватывать инфекционные агенты, происходит активация антигенпрезентирующих клеток и запуск иммунного ответа в целом [13-17].

В настоящее время изучено более 300 эффектов интерферонов [2]. Для изучения патогенеза туберкулёза представляют интерес следующие эффекты ИФН- γ : противовирусная активность [2, 10], ингибирование роста клеток и контроль апоптоза (способность подавлять инфекцию и злокачественные образования [4, 10]), влияние на процессинг и представление антигена [5], влияние на развитие CD4⁺ Т-клеток [5], активация макрофагов [5, 18], влияние на гуморальный иммунитет [5].

Влияние на процессинг антигенов осуществляется через регуляцию активности протеосом. ИФН- γ усиливает экспрессию ферментных субъединиц (LMP2, LMP7, MECL1), которые процессируют и представляют различные типы белков [5, 19]. Под влиянием ИФН- γ усиливается экспрессия белков TAP1 и TAP2, которые переносят обработанные белки в эндоплазматический ретикулум от протеосом [19]. ИФН- γ индуцирует развитие CD8⁺ Т-клеточного ответа посредством усиления экспрессии молекул класса MHC I [20].

ИФН- γ стимулирует продукцию ИЛ-12 антигенпрезентирующими клетками, что приводит к развитию CD4⁺ Т-клеток в сторону Th1 и снижает экспрессию ИФН- γ R2 [5, 21, 22]. Так же ИФН- γ усиливает способность рецепторов к ИЛ-12 на CD4⁺ Т-клетках к ответу на действие ИЛ-12 [21]. С другой стороны, ИФН- γ подавляет продукцию ИЛ-4 и, соответственно, предотвращает пролиферацию Th2 [10].

Главным активатором макрофагов, играющих ключевую роль в иммунном ответе при заражении МБТ и заболевании туберкулёзом, является ИФН- γ [13, 23, 24]. Нарушение фагоцитарной и антигенпрезентирующей функции фагоцитов связано с дефицитом сигнальных путей макрофагов и моноцитов [25]. Для распознавания и проведения сигнала в ядро клетки необходимо наличие рецепторов (мембранных

рецепторов липополисахаридов (CD14), Fc-рецепторов (рецепторы молекул иммуноглобулинов), рецепторов цитокинов (ИЛ-12R, INF- γ R1), фрагменты комплемента (C1q, C3a, C3b, C5a)) [25]. Основным фактором клеточного инфекционного иммунитета являются макрофаги, активируемые ИФН- γ , в связи с чем представляет научный интерес изучение количества моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , у пациентов с туберкулёзом лёгких, а также изучение различных фенотипов этих моноцитов [25].

По результатам исследований механизм действия ИФН- γ связан с двумя факторами: продукцией активных форм кислорода (АФК) и азота [5, 18].

Рецептор к ИФН- γ (ИФН- γ R) имеют практически все клетки, кроме зрелых эритроцитов [5, 18]. ИФН- γ R состоит из двух цепей а (ИФН- γ R1) и b (ИФН- γ R2). ИФН- γ R1 (CD119) отвечает за связывание рецептора со своей субъединицей, а ИФН- γ R2 отвечает за передачу сигнала. ИФН- γ R1 является полипептидом с массой 90 кДа и кодируется геном, расположенным на длинном плече 6 хромосомы [26]. ИФН- γ R2 также является полипептидом с массой 62 кДа и кодируется геном 21 хромосомы [7]. Эффект на ИФН- γ зависит от баланса путей передачи сигнала (STAT1-зависимый и STAT1-независимый сигнальный путь) [26]. В неактивном состоянии ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 не связаны друг с другом. Для передачи сигнала необходимы тирозинкиназы Janus-киназы (Jak). В передаче сигнала важную роль играют белки [7, 13].

В норме в ответ на патоген на клетках образуется нормальное количество рецепторов, при этом происходит повышение уровня цитокина и запускается нормальная работа цитокиновой системы. После связывания рецептора с цитокином происходит активирование комплекса цитокин-рецептор внутри клетки. Заново рецептор на поверхности клетки появиться только через 24-72 часа, поэтому в этот период клетка не будет реагировать на цитокин. Данный факт указывает на необходимость прерывистого курса препаратами интерферона и индукторов интерферона (оптимально 3 раза в неделю) [4, 10].

Существуют исследования, указывающие на связь полиморфизма гена ИФН- γ с предрасположенностью к некоторым заболеваниям [27, 28]. Естественные мутации в генах сигнальных

молекул встречаются крайне редко [7]. В случае гетерозиготной мутации в STAT1 пациенты подвержены микобактериальным инфекциям. Ответ на вирусные инфекции у них был адекватным [26, 29]. При дефиците цепей рецептора ИФН- γ у пациентов повышается предрасположенность к микобактериальным инфекциям [28]. Описано либо полное отсутствие рецепторов к ИФН- γ на поверхности клеток, либо мутация ИФН- γ R1 при которой рецепторы на клетках есть, но у них снижена способность связываться с лигандой [28]. В обоих случаях повышается концентрация ИФН- γ в крови [28]. Полный дефицит ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 клинически проявляется диссеминированными инфекциями, вызванными низковирулентными МБТ. Антибактериальная терапия пациентов малоэффективна, высокий риск летальных исходов [30, 31]. При частичном дефиците ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 (аутосомно-доминантный тип наследования) нарушается передача сигнала. Клинически проявляется нетуберкулёзным микобактериальным остеомиелитом. Лечение чаще эффективно [32]. В случае снижения аффинности связывания рецептора с лигандой при нормальном количестве рецепторов (аутосомно-рецессивный тип наследования) ответ на воздействие ИФН- γ снижается [32] и у пациента развивается диссеминированный туберкулёз. Лечение эффективно. Хороший результат даёт терапия препаратами ИФН- γ [30]. На снижение продукции ИФН- γ влияет недостаток ИЛ-12. Как правило, исход заболевания у таких пациентов благоприятный, хороший результат в лечении даёт назначение рекомбинантного ИЛ-12 [33]. По данным Пичугиной Л.В., степень экспрессии ИФН- γ R1 у здоровых лиц на моноцитах всегда выше, чем на лимфоцитах [5]. При изучении корреляции ИФН- γ и ИЛ12p70 у детей с микобактериальными инфекциями отмечалась низкая спонтанная продукция ИФН- γ и ИЛ12p70 (обратная слабая корреляция), в отличие от здоровых детей (положительная корреляция), что позволило автору сделать вывод о нарушении функциональной активности рецептора ИФН- γ у пациентов с микобактериальными инфекциями. В настоящее время доказано, что восстановление показателей системы ИФН до нормальных значений совпадает с процессами выздоровления [5].

По данным исследователей [15], при туберкулёзе лёгких наблюдается гиперпродук-

ция ИФН- γ мононуклеарными лейкоцитами периферической крови. При этом количество ИФН- γ имеет положительную корреляционную зависимость с количеством НК-клеток крови. При увеличении количества НК-клеток и, соответственно, усиленной продукции ими цитокинов происходит усиление функциональной активности Th1-хелперов. По мнению других авторов [34], продуцируемый НК-клетками ИФН- γ не обладает специфическими эффектами своего Т-лимфоцитарного гомолога. Некоторые авторы отмечают вариабельность концентрации ИФН- γ в зависимости от степени поражения лёгких [35]. Так, высокая концентрация ИФН- γ в сыворотке крови отмечалась при прогрессировании процесса у пациентов с МЛУ-ТБ, и низкие значения были у пациентов с площадью поражения менее 2 сегментов [35]. По результатам других исследователей, при распространённом туберкулёзе, МЛУ-ТБ, затяжном течении специфического туберкулёзного процесса концентрация ИФН- γ в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у здоровых доноров, а неосложнённое течение туберкулёза сопровождалось увеличением продукции ИФН- γ [10]. По результатам исследования Салиной Т.Ю., у пациентов с туберкулёзом выявлено повышение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами, однако зависимости от тяжести течения и распространённости процесса получено не было [37]. При оценке влияния уровня ИФН- γ на течение и прогноз туберкулёза ряд исследователей [28] указывает, что концентрация ИФН- γ в сыворотке крови обратно коррелирует с тяжестью заболевания и увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с туберкулёзом является благоприятным прогностическим признаком. По данным других авторов [23], при низкой продукции ИФН- γ и ИФН- γ , преобладания CD8⁺ над CD4⁺, при усилении выработки активированных форм кислорода фагоцитирующими клетками при МЛУ-ТБ формируется тяжёлое течение заболевания. При нарушении продукции ИФН- γ , повреждении рецепторного аппарата, нарушении передачи сигнала или при нарушении ответа клетки на действие цитокина ухудшается течение и прогноз туберкулёза [5, 23, 33].

Основную роль в лечении пациентов с туберкулёзом играют противотуберкулёзные лекарственные средства (ПТЛС) [38]. Однако

применение только одних ПТЛС не всегда даёт ожидаемые результаты. Особенно это касается пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Благоприятное течение и исход заболевания возможен только в случае адекватного иммунного ответа [10]. Важную роль в лечении туберкулёза у пациентов с иммунологическими нарушениями играют иммуотропные препараты [10]. Распространённые формы туберкулёза лёгких имеют тенденцию к длительному течению, часто протекают с осложнениями, после лечения чаще бывают рецидивы, что связано с более серьёзными нарушениями в иммунной системе по сравнению с пациентами с ограниченными формами туберкулёза, и обосновывает коррекцию лечения включением иммуотропных лекарственных средств [10, 39]. Доказано, что применение патогенетической терапии у таких пациентов приводит к более раннему купированию симптомов заболевания, способствует более раннему прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Сроки стационарного лечения таких пациентов сокращаются, что экономически выгодно. Процессы репарации в лёгких более полноценные, в результате чего снижается частота рецидивов и развитие МЛУ-ТБ [10].

В настоящее время во физиотерапевтической практике уже утратили своё первостепенное значение такие иммуномодуляторы, как Т-активин, тималин, тимактин, диуцифон, левамизол. На смену им пришли новые иммуномодулирующие средства. Так, достаточно успешно применялся в лечении туберкулёза полиоксидоний [10, 40]. Данный препарат обладает иммуномодулирующим и дезинтоксикационным свойством. По данным Аршиновой С.С., у пациентов с туберкулёзом препарат повышает активность фагоцитов, а его дезинтоксикационное действие может быть связано с нормализацией содержания CD3⁺-лимфоцитов в периферической крови. Препарат применяется внутримышечно и внутривенно, что ограничивает его применение на амбулаторном этапе. Одним из критериев его назначения является снижение относительного количества лимфоцитов в периферической крови ниже 20% [40]. Также есть положительный опыт применения полиоксидония в виде ингаляций [10]. Галавит в комплексной терапии туберкулёза применялся внутримышечно в России [10]. Препарат действует на метаболизм макрофагов. Наряду

ду с положительными эффектами препарата у 18% пациентов отмечалось обострение туберкулезного процесса [10]. В Беларуси данный препарат не зарегистрирован. Есть данные о положительном влиянии тубосана (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотинил гидразид) в комплексной терапии туберкулеза в России. Препарат действует на все звенья иммунной системы, активен в отношении МБТ. Рандомизированные контролируемые исследования данного препарата не проводились [10, 41]. Данный препарат не зарегистрирован в Беларуси. Достаточно широко применялся во фтизиатрии ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2 человека) [10, 42]. Доказана эффективность использования препарата у пациентов с деструктивными формами туберкулеза лёгких, при прогрессировании процесса, в лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза. При ограниченных формах туберкулеза лёгких применялся беталейкин (rIL-1 β). Применение препарата повышало функциональную активность нейтрофилов, стимулировало Т-лимфоциты, снижало уровень циркулирующих иммунных комплексов, увеличивало образование антител [10, 43]. Бестим (пептидный биорегулятор) вызывает дифференцировку Th-1 лимфоцитов и стимулирует продукцию ИЛ-2 и ИФН- γ , восстанавливает иммунорегуляторный индекс. Применяется внутримышечно в России [44]. Данный препарат не зарегистрирован в Беларуси.

Доказано, что при распространённых формах туберкулеза имеет место нарушение баланса цитокинов [2, 11, 12, 13, 14, 23, 28]. ИФН- γ является самым сильным активатором макрофагов [1, 2, 6, 10, 14, 20, 23, 35]. В случае недостаточной его продукции заболевание протекает тяжелее. У пациентов с активным туберкулезом снижается интерферонпродуцирующая способность клеток [11, 23]. О положительном влиянии препаратов интерферона и индукторов интерферона свидетельствует нарастание концентрации ИФН в процессе лечения [10, 27]. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения препаратов ИФН [10]. Препараты ИФН делят на две группы – природные человеческие лейкоцитарные ИФН (первого поколения) и рекомбинантные ИФН (второго поколения), которые получены благодаря генной инженерии. К препаратам I поколения, в зависимости от активного компонента, относят альфафероны (человеческий лейко-

цитарный ИФН, Эгиферон®, Вэллферон®), бетафероны (человеческий фибробластный интерферон, Ребиф®, Ферон®), гаммафероны (человеческий иммунный интерферон (ИФН- γ). Недостатками препаратов 1 поколения является их дороговизна и сложность получения (нужна донорская кровь), поэтому в настоящее время их используют редко [2]. К рекомбинантным ИФН (II поколение) относят ИФН-а2а (Реаферон®, Роферон-А®, Виферон®, Интэраль®), ИФН -а2b (Интрон-А®, Инрек®, Пэгинтерферон®), ИФН -а2с (Берофор®), ИФН- γ (Авонекс®, Фрон®), ИФН- γ (Гаммаферон®, Актиммун®, Имукин®, Ингарон®). Используемые препараты 2 поколения применяют в основном в терапии вирусных заболеваний [2, 45]. Однако есть данные о положительном влиянии рекомбинантных интерферонов в комплексной терапии туберкулеза [4, 45].

Перспективным направлением иммуно-терапии в комплексном лечении туберкулеза в настоящее время является использование индукторов интерферона. Использование в клинической практике ИИ явилось продолжением интерферонотерапии. ИИ относят к семейству высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Данные препараты обладают способностью включать систему интерферона благодаря синтезу собственных интерферонов в клетках человека [2, 10]. Однако в результате проведенных исследований было установлено, что большинство ИИ имеют ряд серьёзных побочных эффектов (токсичность, инфекционность, антигенные свойства, вызывают аллергические реакции и обладают канцерогенными свойствами). Использование ИИ имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием ИФН. Они не обладают антигенностью; отсутствуют побочные эффекты, так как ИИ сбалансировано стимулируют и контролируют синтез собственного ИФН; не требуется многократного введения и высоких доз; синтез ИФН после введения ИИ происходит в определённых клетках и органах, в отличие от поликлональной стимуляции иммунцитов интерфероном; хорошо сочетаются как с другими ИФН, так и с другими лекарственными средствами [2, 10]. Из индукторов интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью для клинического применения пригодно небольшое количество препаратов. По способности индуцировать синтез ИФН все ИИ делят-

ся на высокоактивные, средние, с низкой интерферониндуцирующей активностью [10]. На первом месте по продукции ИФН стоит циклоферон (у животных индуцируемая продукция ИФН составляет до 1000000 Ед/мл, в культуре клеток лимфоцитов человека до 1280 – 2560 Ед/мл ИФН). Также к активным ИИ относят рагосин и кагоцел (концентрация сывороточного ИФН 1280-2560 Ед/мл), амплиген (1280 Ед/мл), ларифан (до 8000 Ед/мл) [8]. Максимальная концентрация и длительность циркуляции ИФН в организме зависит от дозы и способа введения ИИ [8]. Существует деление ИИ на ранние и поздние. К ранним ИИ 1 и 2 типа относят циклоферон (пик продукции эндогенного ИФН через 4 и 8 ч (зависит от дозы)), ридостин (первый пик продукции ИФН через 4 ч). К поздним ИИ 1 типа относят ридостин (второй пик продукции ИФН через 48 ч), кагоцел (48-72 ч), амиксин (18ч), изопринозин (24 и 96ч) [10]. Выделяют ИИ смешанного типа: изопринозин (через 24 часа после введения образуется ИФН-а, а через 96 ч - ИФН-γ) и циклоферон (через 4 ч при дозе 500 мг синтезируется ИФН-γ, а через 8ч при дозе 250 мг синтезируется ИФН-а) [10]. Для грамотного использования ИИ необходимо знать в каких органах они способны включать синтез ИФН. Двухспиральные ИИ (Ларифан®, Ридостин®, Полудан®) в ответ на дсРНК индуцируют синтез ИФН большим количеством клеток. При этом синтез ИФН Т-клетками происходит только в присутствии макрофагов. В культуре лимфоцитов синтезируется в основном ИФН-а, а в культуре фибробластов ИФН-γ. Наиболее высокие уровни ИФН достигаются при парентеральном введении препаратов. Также данные препараты усиливают гуморальный иммунитет (быстрее образуются антитела, повышается их титр и увеличивается время циркуляции антител). Данные препараты действуют на самые ранние этапы иммунного ответа. Под действием дсРНК ускоряется созревание цитотоксических Т-лимфоцитов, активируются ЕК- клетки, увеличивается количество кроветворных стволовых клеток, стимулируется продукция ИЛ-1 [2]. Низкомолекулярные ИИ (Амиксин®, Циклоферон®) приводят к высокой продукции ИФН в органах, богатых лимфоидной тканью. В отличие от двухспиральных ИИ синтез ИФН Т-клетками происходит без помощи макрофагов. У препаратов этой группы широкий спектр антивирусной защиты [2, 10]. Полифенолы, со-

державшие альдегидные группы (Мегосин®, Кагоцел®, Гозалидон®), стимулируют активность многих клеточных популяций, в результате, под их действием, синтезируется ИФН-а/β в разных пропорциях [2].

К клинически перспективным ИИ относят циклоферон, амиксин, ларифан, ридостин, полудан, кагоцел [2, 46]. В лечении пациентов с туберкулёзом клинические испытания прошли амиксин и циклоферон. Амиксин (тилорон) был первым препаратом ИИ, не относящимся к дсРНК. Амиксин относится к классу флуоренонов и является низкомолекулярным синтетическим соединением [2, 8]. При пероральном приёме данный ИИ вызывает выработку ИФН эпителиальными клетками кишечника, после чего ИФН поступает в кровоток и далее в другие органы [8]. Амиксин вызывает медленную продукцию ИФН Т-лимфоцитами [2]. Имеются данные о положительном влиянии амиксина в комплексной терапии туберкулёза [10]. Однако к недостаткам данного препарата относят относительно высокую токсичность: препарат образует стабильные молекулярные комплексы с ДНК. Недостаточно изучено влияние данного препарата на печень у пациентов с туберкулёзом [10].

Циклоферон (меглумина акридонacetат) является ранним индуктором интерферона 1 и 2 типов. Данный препарат прямо и опосредованно действует на разные звенья иммунитета [8, 10]. Меглумина акридонacetат обладает противовирусной активностью, в том числе против вирусов гепатита, СПИДа [10]. Данный препарат, меняя метаболизм в купферовских клетках и гепатоцитах, повышает их устойчивость к повреждающему действию ПТЛС [10]. Интерфероногенная активность меглумина акридонacetата сохраняется в течение 3 суток, что обуславливает кратность его приёма и не требует многократного введения, в отличие от экзогенных интерферонов [10]. Действующим веществом меглумина акридонacetата является акридонуксусная кислота, которая является плоской трициклической гетероароматической молекулой с N-карбоксиметильным заместителем [8, 10]. Меглумина акридонacetат вызывает образование ИФН в В-лимфоцитах, макрофагах и нейтрофилах. Индукции синтеза ИФН под влиянием меглумина акридонacetата в Т-клетках не происходит [8]. Время накопления ИФН в крови зависит от способа применения

препарата - при пероральном применении отмечается более раннее накопление ИФН по сравнению с парентеральным введением. Для меглумина акридонацетата оптимальной дозой, обеспечивающей ИФН-индуцирующую способность, является 600 мкг/мл [8]. Меглумина акридонацетат имеет сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов, вследствие чего ИФН продуцируется в лёгких, что обосновывает его применения при различных заболеваниях лёгких. Практически все ИИ вызывают синтез значительных количеств ИФН в печени и некоторые (циклоферон, кагоцел, ларифан) в селезёнке, что даёт возможность использования данных препаратов в терапии вирусных гепатитов [46]. Меглумина акридонацетат действует на различные звенья иммунной системы. Он стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает миграцию макрофагов в поражённые ткани и активирует их, усиливает и делает полноценными реакции фагоцитоза [8]. Воздействие на Т-клеточный иммунитет является не прямым, а опосредованным эндогенным ИФН, синтезированным под влиянием ИИ (нормализует субпопуляции Т-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и ЕК-клетки). Под влиянием меглумина акридонацетата происходит увеличение концентрации высокоавидных антител, что свидетельствует о положительном влиянии данного ИИ на гуморальный иммунитет. Под действием циклоферона происходит повышение чувствительности нейтрофилов к экспрессии антигенов и другим иммунокорректорам [8]. Меглумина акридонацетат является индуктором Th-1/ Th-2 иммунного ответа, так как он индуцирует синтез ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-2 [8]. В России В. А. Шкурупием (2004) была предложена схема лечения туберкулёза с использованием меглумина акридонацетата в таблетках (в пенитенциарной системе) в течение 2 месяцев по схеме 0,3-0,6 г перорально в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни и далее 3 раза в неделю [47]. В результате лечения авторы наблюдали более раннее прекращение симптомов интоксикации (через 1 месяц лечения у 50% пациентов основной группы (ОГ) против 30% в группе сравнения (ГС)), абациллирование (через 3 месяца терапии прекращение бактериовыделения в 1,5 раза выше у пациентов ОГ) и закрытие полостей распада (у 58% через 3 месяца лечения в ОГ, что в 1,9 раза выше, чем в ГС). Причём заживление рентгенологических

изменений у пациентов, получающих комплексную терапию, было более полноценным, чем у пациентов, получающих только ПТЛС. У пациентов ОГ количество лимфоцитов через 6 месяцев лечения выросло на 22,4% в ОГ, а в ГС на 4,5%. Динамика количества цитокинов была более выражена у пациентов ОГ (ИЛ-4, ИЛ-1 γ , ФНО- α). Концентрация ИФН- γ увеличилась в 1,9 раз у пациентов ОГ с инфильтративным туберкулёзом, а у пациентов с диссеминированным туберкулёзом в ОГ концентрация ИФН- γ к концу 3 месяца лечения превысила показатель в ГС в 1,7 раз. Кроме этого, не наблюдалось гепатотоксического эффекта у пациентов, получающих комплексную терапию, в отличие от пациентов, получающих только ПТЛС. АЛАТ в ОГ была на 21% ниже, чем в ГС в процессе лечения. АСАТ повышалась в ГС в процессе лечения, а в ОГ повысилась на 28,6% к 3 месяцу лечения и снизилась до нормы к концу срока лечения. На наш взгляд, является нецелесообразным частый приём препарата в 1-й месяц терапии.

А.А. Муромцева (2006) применяла циклоферон (в таблетках) совместно с эссенциале в течение 1 месяца у пациентов с туберкулёзом лёгких на фоне HCV-инфекции [48]. Отмечено снижение репликации вируса на 30% в ОГ, в ГС репликация вируса сохранялась. Положительная рентгенологическая динамика отмечалась у 36,7% пациентов ОГ через 2 месяца терапии. У пациентов с остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких в ОГ отмечено снижение симптомов интоксикации и нормализация температуры тела к 10-18 дню терапии. Прекращение бактериовыделения в ОГ было на 2-3 месяца раньше, чем в ГС. Имеются данные о применении данного препарата при туберкулёзе парентерально в РФ, на Украине и в РБ. Препарат назначался по схеме в первые 2 недели от начала лечения [49]. В результате у 79,4% пациентов ОГ против 53,9% в ГС отмечено прекращение интоксикационного синдрома. Через 2 месяца абациллировано 51,1% в ОГ и 39,5% в ГС. Положительная рентгенологическая динамика через 4 месяца у 80,1% пациентов ОГ против 44,2% в ГС, закрытие полостей распада у 47,4% в ОГ и у 39,3% в ГС. Оценка данными исследователями динамики концентрации ИФН- γ через 2 месяца терапии показала, что данный показатель вырос в 2 раза в ОГ и остался без динамики в ГС. Через 2 месяца терапии показатели ИЛ-4 в обеих группах снижались незна-

чительно, и авторы предположили, что использование такого короткого курса у пациентов с распространёнными формами туберкулёза недостаточно. В результате через 2 месяца от начала терапии они продолжили комплексную терапию с применением циклоферона в течение 55 дней курсовая доза 7,5 грамм. В результате клиническое улучшение зарегистрировано у 95,8% в ОГ и у 85,3 в ГС, положительная рентгенологическая динамика у 53,6% в ОГ и у 34,4% в ГС, абациллировано 76,3% пациентов в ОГ и 58,9% в ГС. По результатам исследования авторы сделали вывод, что наилучший результат был достигнут у впервые выявленных пациентов. У пациентов длительно болеющих или с рецидивом процесса статистически значимая разница отмечалась только по клиническому улучшению [49]. В РФ применяли циклоферон и в ингаляциях, что на 20% повысило частоту рассасывания инфильтративно-очаговых изменений [50].

Заключение

В настоящее время основными проблемами во фтизиатрии являются МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированный туберкулёз. Эффективное лечение впервые выявленных пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких препятствует дальнейшему прогрессированию процесса, рецидивам туберкулёза и развитию МЛУ-ТБ. До 90% пациентов с туберкулёзом имеют вторичную иммунологическую недостаточность. Изменения в иммунной системе более выражены у пациентов с распространёнными формами туберкулёза. Важную роль в патогенезе туберкулёза играют макрофаги и интерферон-гамма. До настоящего времени недостаточно изучена роль моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , а также их фенотипов у пациентов с туберкулёзом лёгких. Изучение связи между количеством моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , их фенотипов, концентрации ИФН- γ в сыворотке крови в совокупности с клиническими проявлениями болезни позволят прогнозировать течение туберкулёза лёгких и разработать новые схемы комплексной терапии.

Литература

1. Особенности продукции ИФН- γ и экспрессия его рецепторов мононуклеарами крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. И. Исаева [и др.] // *Интерферон – 2011* : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 338–341.
2. Ершов, Ф. И. Основные итоги изучения интерферона к 2011 году / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // *Интерферон – 2011* : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 14–34.
3. Ковальчук, Л. В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И. И. Мечникова / Л. В. Ковальчук // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
4. Ильинская, И. Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулёзе / И. Ф. Ильинская // *Клиническая иммунология. Аллергология, инфектология*. – 2012. – № 3. – С. 18–22.
5. Пичугина, Л. В. Оценка основных звеньев системы интерферона-гамма у пациентов с инфекциями, вызываемыми внутриклеточными возбудителями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Л. В. Пичугина. – Москва, 2004. – 94 с.
6. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis / M. Chawla-Sarkar [et al.] // *Apoptosis*. – 2003 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 237–249.
7. Bach, E. A. The IFN- γ receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E. A. Bach, M. Aguet, R. D. Schreiber // *Annu. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 563–591.
8. Ершов, Ф. И. От чего зависят эффекты индукторов интерферона? / Ф. И. Ершов, Э. Б. Тазулахова // *Интерферон – 2011* : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 80–106.
9. Young, H. A. Interferon expression by B cells / H. A. Young // *Methods*. – 1997 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 112–115.
10. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе : рук. для врачей первич. звена здравоохранения и студентов мед. вузов / под ред. А. К. Иванова, М. Г. Романцова. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2010. – 184 с.
11. Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment / C. Ridruechai [et al.] // *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health*. – 2011 Jul. – Vol. 42, N 4. – P. 876–889.
12. Robinson, C. M. Interferon- γ , tumor necrosis factor, and interleukin-18 cooperate to control growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages [Electronic resource] / C. M. Robinson, J. Y. Jung, G. J. Nau // *Cytokine*. – 2012

- Oct. – Vol. 60, N 1. – P. 233–241. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749533>.
13. Гариб, Ф. Ю. Влияние патогенов на продукцию интерферонов и других цитокинов / Ф. Ю. Гариб // *Интерферон – 2011* : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 158–172.
 14. Горлова, Е. Е. Патология иммунитета при туберкулезе / Е. Е. Горлова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2010. – № 35. – С. 37–44.
 15. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
 16. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе лёгких: влияние M. Tuberculosis на течение иммунного ответа / И. Е. Есимова [и др.] // *Бюллетень Сибирской медицины*. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 79–86.
 17. Филинюк, О. В. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких / О. В. Филинюк, О. И. Уразова, В. В. Новицкий // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. – 2006. – № 1. – С. 79–81.
 18. How cells respond to interferons / G. R. Stark [et al.] // *Annu. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol. 67. – P. 227–264.
 19. Farrar, M. A. The molecular biology of interferon γ and its receptor / M. A. Farrar, R. D. Schreiber // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 571–611.
 20. Cellular responses to interferon-gamma / U. Boehm [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 749–795.
 21. Нарушения IL-12/IL-27 зависимой активации Т-лимфоцитов при диссеминированном туберкулезе лёгких / М. С. Писаренко [и др.] // *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2013. – № 11. – С. 52–57.
 22. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naïve CD4⁺ T-cells through Stat 1- dependent and – independent mechanisms / L. Sophie [et al.] // *Sauvage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003 dec. – Vol. 100, N 25. – P. 15047–15052.
 23. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment [Electronic resource] / E. Sahiratmadja [et al.] // *Infect. Immun.* – 2007 Feb. – Vol. 75, N 2. – P. 820–829. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145950>.
 24. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких / М. В. Захарова [и др.] // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2010. – № 1/2 (29). – С. 134–135.
 25. Распай, Ж. М. Характеристика фенотипических и функциональных свойств антигенпрезентирующих клеток у больных туберкулезом легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Ж. М. Распай. – Новосибирск, 2008. – 94 с.
 26. Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулеза и течения специфического процесса / О. Т. Титаренко [и др.] // *Биомедицинская химия*. – 2013. – Т. 59, Вып. 4. – С. 469–478.
 27. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes [Electronic resource] / C. M. Stein [et al.] // *Hum. Genet.* – 2007 Jul. – Vol. 121, N 6. – P. 663–673. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431682>.
 28. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis [Electronic resource] / L. Bulat-Kardum [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2006 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 142–150. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476014>.
 29. Qu, H. Q. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases [Electronic resource] / H. Q. Qu, S. P. Fisher-Hoch, J. B. McCormick // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011 May. – Vol. 15, N 5. – P. e305–313. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330176>.
 30. Disseminated Mycobacterium avium infection in a 20-year-old female with partial recessive IFNgammaR1 deficiency [Electronic resource] / P. Remiszewski [et al.] // *Respiration*. – 2006. – Vol. 73, N 3. – P. 375–378. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195661>.
 31. Granulomatous skin lesions, severe scrotal and lower limb edema due to mycobacterial infections in a child with complete IFN- γ receptor-1 deficiency [Electronic resource] / N. Edeer [et al.] // *Immunotherapy*. – 2012 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. 1121–1127. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194362>.
 32. Blurring the lines in interferon {gamma} receptor deficiency: an infant with near-fatal airway disease [Electronic resource] / B. Auld [et al.] // *Pediatrics*. – 2011 May. – Vol. 127, N 5. – P. e1352–1355. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464185>.
 33. Casanova, J. L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model / J. L. Casanova, L. Abel // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 581–620.
 34. Иммунопатология туберкулеза лёгких / О. В.

- Воронкова [и др.]. – Томск : ТГУ, 2007. – 194 с.
35. Цитокиновый статус подростков, больных туберкулёзом органов дыхания / Н. А. Емельянова [и др.] // Интегративный подход к проблемам туберкулёза и ВИЧ-инфекции : сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12–13 мая 2011 г. – Гомель, 2011. – С. 70–72.
36. Desvignes, L. Interferon-gamma-responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* [Electronic resource] / L. Desvignes, J. D. Ernst // *Immunity*. – 2009 Dec. – Vol. 18, N 6. – P. 974–985. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064452>.
37. Салина, Т. Ю. Особенности продукции интерферона гамма при туберкулёзе лёгких / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // *Цитокины и воспаление*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 96–100.
38. Мишин, В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом легких с позицией доказательной медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // *Пульмонология*. – 2012. – № 5. – С. 41–49.
39. Гергерт, В. Я. Иммунология туберкулеза / В. Я. Гергерт // *Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы* : тр. науч. практ. конф. – Москва, 2000. – С. 18–20.
40. Аршинова, С. С. Иммунный статус и эффективность полиоксидония в комплексном лечении больных активным туберкулезом легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / С. С. Аршинова. – Москва, 2001. – 135 с.
41. Бифункциональные иммуномодуляторы в комплексной терапии туберкулеза / В. В. Михайлов [и др.] // *Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням*, Москва, 29-31 марта 2010 г. – Москва, 2010. – С. 204.
42. Елькин, А. В. Исследование эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких : пособие для врачей / А. В. Елькин. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 35 с.
43. Гисматов, Р. Х. Беталейкин в сопроводительной терапии больных туберкулёзом лёгких / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев // *Цитокины и воспаление*. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 59–63.
44. Бестим в комплексной терапии туберкулеза легких / под ред. Ю. Н. Левашева, А. С. Симбирцева. – СПб., 2007. – 68 с.
45. Киселев, О. И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон / О. И. Киселев, Ф. И. Ершов, Э. Г. Деева. – Москва : Димитрейд График Групп, 2007. – 348 с.
46. Ершов, Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселёв. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
47. Способ лечения очагового и инфильтративного туберкулеза легких : пат. 2297846 Российской Федерации : МПК А61Р31/06, А61К38/21 / Л. Л. Лазаренко, Н. Л. Мартыщенко, В. А. Шкурпий ; заявитель Государственное учреждение Научный центр Клинической и Экспериментальной медицины Сибирского Отделения Российской академии медицинских наук. – № 2005107293/14; заявл. 27.08.06; опубл. 27.04.07.
48. Муромцева, А. А. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом / А. А. Муромцева, А. А. Коваленко, Т. В. Сологуб // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова*. – 2004. – № 3. – С. 103.
49. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец [и др.] // *Человек и его здоровье*. – 2013. – № 1. – С. 81–85.
50. Патогенетическая терапия туберкулеза органов дыхания на санаторном этапе лечения / Д. С. Суханов [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

Поступила 20.07.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Правада Н.С. – ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии 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 фтизиопульмонологии. Тел. моб.: +375 (33) 645-59-58, e-mail: provada@mail.ru – Правада Наталия Сергеевна.

ПОВЫШЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К СТРЕССУ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕИОДНЫМИ ГОРМОНАМИ

ГУСАКОВА Е.А.

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

Резюме.

В опытах на 255 беспородных крысах-самцах установлено, что стадия тревоги стресс-реакции (через 1 час после стресса, моделируемого плаванием крыс в клетке в течение 1 часа), развивающаяся на фоне повышения сывороточной концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ), сопровождается увеличением трипсиноподобной активности (ТпА) в печени и крови. Стадия устойчивости (через 48 часов после стресса) характеризуется нормализацией сывороточного содержания ЙТГ и ТпА в крови, а также ограничением возрастания ТпА в печени. Стадия истощения (10 дней стресса по 1 часу) вызывает снижение сывороточного уровня ЙТГ и наибольшую стимуляцию ТпА, что приводит к глубокому падению резистентности организма и гибели 21% животных. Введение мерказолила (25 мг/кг 20 дней), сопровождающееся снижением концентрации ЙТГ в крови на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более выраженную, чем у эутиреоидных животных, активацию ТпА в печени и крови, что вызывает значительное падение устойчивости организма и гибель 42% крыс на стадии истощения. L-тироксин, вводимый в дозах условно названных малыми (1,5-3 мкг/кг 28 дней), на стадиях тревоги и истощения определяет незначительное изменение сывороточного уровня ЙТГ и лимитирует возрастание ТпА в печени и крови, а на стадии устойчивости определяет нормализацию концентрации ЙТГ и ТпА и в печени, и в крови, вследствие этого повышает резистентность организма и предотвращает гибель животных на стадии истощения. Наличие сильной корреляционной связи между ТпА и величиной относительной массы селезенки и тимуса, сывороточной концентрацией кортизола и инсулина, физической выносливостью крыс, параметрами повреждения слизистой оболочки желудка, а также их зависимость от тиреоидного статуса организма при стрессе доказывают новый механизм антистрессорного эффекта ЙТГ – нормализующее влияние на активность трипсиноподобных протеиназ, что обосновывает возможность коррекции лизосомальной дисфункции и повышения устойчивости организма в этих условиях путем введения близких к физиологическим доз экзогенного L-тироксина.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, трипсиноподобная активность, устойчивость организма, стресс.

Abstract.

In the experiments on 255 mongrel male rats it has been established that the alarm stage of stress reaction (1 hour after stress, simulated by swimming of the rats in a cage during 1 hour) developing on the background of increased serum concentration of iodine-containing thyroid hormones (ITH) is accompanied by an increase of trypsin-like activity (TLA) in the liver and blood. The resistance stage (48 hours after stress) is characterized by normalization of serum levels of ITH and TLA in the blood, as well as limitation of TLA increase in the liver. The exhaustion stage (10 days of one-hour stress) causes serum level decrease of ITH and the greatest stimulation of TLA, which leads to a profound fall of the organism's resistance and death of 21% of animals. The introduction of mercazolil (25 mg/kg during 20 days), accompanied by decreased concentration of ITH in the blood at all stages of stress reaction, provokes more pronounced in comparison with euthyroid animals TLA activation in the liver and blood, causing significant fall of the organism's resistance and death of 42% of rats at the exhaustion stage. L-thyroxin administered at doses provisionally called small (1,5-3 µg/kg during 28 days) at the alarm and exhaustion stages of stress reaction predetermines a slight change of serum level of ITH and limits the increase of TLA in the liver and blood, and at the resistance stage it predetermines the normalization of ITH concentration and TLA both in the liver and blood, thereby increasing the resistance of the organism and prevents death of animals at the exhaustion stage of stress reaction. The presence of strong correlation between TLA and the relative weight of the spleen and

thymus, serum concentration of cortisol and insulin, rats' physical endurance, gastric mucosa damage parameters, as well as their dependence on the thyroid status of the organism under stress demonstrate a new mechanism of ITN antistress effect – normalizing influence on the activity of the trypsin-like proteolytic enzymes, which justifies the possibility of lysosomal dysfunction correction and the increase of the organism's resistance under these conditions by means of the administration of exogenous L-thyroxin physiological doses.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, trypsin-like activity, organism's resistance, stress.

Известно, что больше половины всех видов патологии связаны со стрессом [1]. Поэтому изучение закономерностей его развития и факторов, предупреждающих или ограничивающих реализацию стресс-реакции и повышения устойчивости организма к действию стрессоров, является актуальным.

Известно, что протеолитические ферменты участвуют в регуляции биологических процессов на разных уровнях: молекулярном – контролируют концентрацию белковых и пептидных биорегуляторов [2]; клеточном – обеспечивают реализацию и регуляцию функций клеток (биогенез структур [3], фагоцитоз [4], деление [5], движение [6] и др.); тканевом – осуществляют ряд физиологических процессов (свертывание крови [7], фибринолиз [8] и др.); межорганном – участвуют в гуморальной и нервной регуляции, что координирует функционирование всех систем и интеграцию организма как целого [9]. Однако при действии стрессоров происходит значительное увеличение активности протеолитических ферментов в тканях и крови и они из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения. С другой стороны, установлено, что одним из значимых факторов антистресс-системы организма, ограничивающих деятельность стресс-системы на всех уровнях ее организации, являются йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) [10]. Однако значение ЙТГ в регуляции активности протеолитических ферментов при стрессе остается неисследованным.

Актуальность работы определяет и тот факт, что в настоящее время в Республике Беларусь заболевания щитовидной железы встречаются у 70% детей, 40% трудоспособного населения и 30% у людей пожилого возраста и занимают лидирующее положение в структуре первичной эндокринологической заболеваемости, причем с каждым годом прогнозируется рост распространенности данной патологии [11].

Цель работы – установить новый механизм повышения устойчивости организма к действию стрессоров йодсодержащими тиреоидными гормонами, связанный с их влиянием на активность протеолитических ферментов.

Материал и методы

Опыты поставлены на 255 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220 – 250 г в осенне-зимний период. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Крысы были разделены на 13 групп (по 10 особей в каждой): 1 – интактные; 2 – контроль (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера); 3, 4, 5 – животные, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» (СПК) (по 5 особей в стандартной пластиковой клетке (50x30x20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [12]) в течение 1 часа и взятые в эксперимент через 1 час (стадия тревоги), 48 часов после стресса (стадия устойчивости) и после стресса по 1 часу в течение 10 суток (стадия истощения); 6 – крысы, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 суток); 7, 8, 9 – получавшие мерказолил животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 – крысы, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5 – 3,0 мкг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 суток); 11, 12, 13 – получавшие L-тироксин животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Крыс забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ (общих трийодтиронина (T₃))

и тироксина (T_4), их свободных фракций (T_3 св и T_4 св)) и ТТГ в крови определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА- T_3 -СТ, РИА- T_4 -СТ, ИРМА-ТТГ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Трипсиноподобную активность (ТпА) в печени и крови исследовали по И.Ю. Карягиной и др. [13]. Для характеристики показателей, характеризующих устойчивость организма к стрессу, исследовали: 1) относительную массу органов-маркеров стресса (надпочечников, селезенки, тимуса), рассчитываемую как отношение абсолютной массы органов к массе тела; 2) концентрацию инсулина и кортикостероидов, определяемую радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов Insulin(e) IRMA KIT (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия) и РИА-КОРТИЗОЛ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси); 3) состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), изучаемое визуально в отраженном свете под малым увеличением по тяжести поражения (ТП) (1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы), частоте поражения (отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах), множественности поражения (числу повреждений у каждой крысы), индексу поражения (сумме тяжести, частоты и множественности поражения) [14]; 4) физическую выносливость, исследуемую по времени плавания животных в воде комнатной температуры с прикрепленным к основанию хвоста грузом массой 5% от массы тела до опускания на дно); 5) выживаемость животных, определяемую как отношение числа погибших к концу эксперимента крыс к общему количеству животных в группе, выраженному в процентах). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация T_3 в крови интактных крыс составила 1,65 (1,57; 1,69) нмоль/л, T_4 67,10 (62,37; 73,59) нмоль/л, T_3 св 3,72 (3,58; 4,15)

пмоль/л, T_4 св 13,87 (13,10; 14,82) пмоль/л, ТТГ 0,19 (0,17; 0,27) мМЕ/л. Величина ТпА в печени была равна 51,160 (48,894; 55,109) нмоль/ч·мг белка, в крови 33,693 (21,526; 35,565) нмоль/с·л. Величина относительной массы надпочечников составила 0,18 (0,15; 0,23) мг/г, относительной массы селезенки 4,12 (3,91; 4,42) мг/г, относительной массы тимуса 2,12 (1,94; 2,17) мг/г. Концентрация кортизола в крови была равна 23,775 (23,461; 25,699) нмоль/л, инсулина 1,372 (1,155; 1,550) мкМЕ/мл. Время плавания крыс составило 13,72 (13,38; 14,18) мин.

Введение контрольным крысам 1% крахмального клейстера не оказало влияния на исследуемые показатели.

Через 1 час после СПК концентрация ЙТГ в крови, особенно, их свободных фракций повышалась: T_3 на 26% ($p < 0,01$), T_4 на 28% ($p < 0,01$), T_3 св на 64% ($p < 0,01$), T_4 св на 54% ($p < 0,01$). В ответ на возрастание сывороточного уровня ЙТГ содержание ТТГ снижалось на 66% ($p < 0,01$). ТпА в печени увеличивалась на 23% ($p < 0,01$), в крови она повышалась в несколько большей степени – на 33% ($p < 0,01$). При этом относительная масса надпочечников возрастала на 47% ($p < 0,05$), а селезенки и тимуса снижалась на 23 и 22% ($p < 0,01$). Уровень кортизола в крови увеличивался на 40% ($p < 0,01$), а инсулина, напротив, падал – на 15% ($p < 0,01$). У 70% животных наблюдалось повреждение СОЖ с тяжестью поражения 1 балл у 40% крыс, 2 балла у 20%, 3 балла у 10% ($p < 0,01$); множественностью 1 поражение у 40% животных, 2 у 30% ($p < 0,01$); индексом поражения 2,80. Время плавания крыс повышалось на 15% ($p < 0,01$). Установлено, что наиболее значимая корреляционная связь существует между ТпА в печени и крови и тяжестью поражения СОЖ ($r = 0,85$ и $0,82$) (табл. 1). ТпА в крови также прямо коррелировала с множественностью поражения СОЖ ($r = 0,76$). Это указывает на то, что чем сильнее стимуляция протеолиза, тем более значительно повреждение СОЖ на стадии тревоги.

Через 48 часов после СПК сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ возвращался к исходной величине и наблюдалась тенденция к возвращению ТпА к ее величине в контроле. В печени ТпА превышала ее лишь на 8% ($p < 0,05$). В крови она не отличалась от исходного значения. Относительная масса органов-маркеров стресса и физическая выносливость

Таблица 1 – Величина коэффициента корреляции между ТпА и параметрами устойчивости организма у крыс, подвергнутых СПК (группы «Контроль» и «Стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	0,43 p>0,05	0,43 p>0,05	0,07 p>0,05	0,30 p>0,05	0,62 p<0,05	0,74 p<0,01
Относительная масса селезенки	-0,56 p<0,05	-0,50 p>0,05	0,02 p>0,05	0,31 p>0,05	-0,73 p<0,01	-0,67 p<0,01
Относительная масса тимуса	-0,57 p<0,05	-0,52 p>0,05	-0,09 p>0,05	0,46 p>0,05	-0,62 p<0,05	-0,64 p<0,05
Концентрация кортизола в крови	0,69 p<0,01	0,66 p<0,05	0,46 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,85 p<0,001	-0,78 p<0,001
Концентрация инсулина в крови	-0,70 p<0,01	-0,73 p<0,01	-0,39 p>0,05	0,08 p>0,05	-0,67 p<0,01	-0,83 p<0,001
Время плавания крыс	0,56 p<0,05	0,72 p<0,01	-0,31 p>0,05	0,07 p>0,05	-0,75 p<0,01	-0,74 p<0,01
Множественность поражения СОЖ	0,73 p<0,01	0,76 p<0,01	0,35 p>0,05	0,12 p>0,05	0,80 p<0,001	0,83 p<0,001
Тяжесть поражения СОЖ	0,85 p<0,001	0,82 p<0,001	0,34 p>0,05	0,15 p>0,05	0,70 p<0,01	0,79 p<0,001

Примечание в таблицах 1-5: 1. корреляция рассчитывалась непараметрическим методом ранговой корреляции Спирмена для двусторонней связи; 2. p – обозначение достоверности различий.

животных также достоверно не отличались от контроля (p>0,05). Уровень кортизола незначительно превышал его – на 14% (p<0,01), инсулина, напротив, был несколько ниже – на 12% (p<0,01). Повреждение СОЖ, как и в предыдущий период, отмечалось у 70% крыс с тяжестью поражения 1 балл у 50% животных, 2 балла у 20% (p<0,01); множественностью 1 поражение у 50% крыс, 2 у 20% (p<0,01); индексом поражения 2,50. На стадии устойчивости между изученными показателями корреляционной связи не обнаружено. Это объясняется тем, что все исследованные параметры имели тенденцию к возвращению к исходным величинам.

После 10 дней СПК по 1 часу в отличие от предшествующих стадий происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ: T₃ на 20% (p<0,01), T₄ на 24% (p<0,01), T₃св на 27% (p<0,01), T₄св на 35% (p<0,01). В ответ на падение содержания ЙТГ в крови концентрация ТТГ возрастала на 161% (p<0,01), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипофиз-щитовидная железа. В этот период наблюдались наиболее глубокие изменения

активности трипсиноподобных протеолитических ферментов. ТпА в печени повышалась на 38% (p<0,01). В крови ТпА увеличивалась еще более существенно – на 52% (p<0,01). Этот период исследования также характеризовался наиболее значительными ростом относительной массы надпочечников на 82% (p<0,01) и снижением относительной массы селезенки и тимуса на 28 и 30% (p<0,01). Концентрация кортизола в крови не увеличивалась, как в предшествующие периоды, а падала на 43% (p<0,01). Уровень инсулина, как и в предыдущие стадии стресс-реакции, снижался, но более существенно – на 25% (p<0,01). Повреждение СОЖ также было наибольшим – отмечалось у всех крыс (т.е. на 30% чаще, чем в предшествующие промежутки эксперимента) и характеризовалось большими тяжестью (1 балл у 20% крыс, 2 у 50%, 3 у 30% (p<0,001)); множественностью (1 поражение у 50% животных, 2 у 20% и по 3, 4 или 5 у 10% (p<0,001)) и индексом поражения (5,20). В отличие от предыдущих периодов время плавания животных уменьшалось на 67% (p<0,01). Указанные изменения приводили к значительному снижению устойчивости организма и гибели 21%

крыс. На стадии истощения ТпА коррелировала с большинством параметров, характеризующих устойчивость организма к действию стрессоров. Так, ТпА в печени обратно коррелировала с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,85$) и временем плавания крыс ($r=-0,75$). ТпА в крови также обратно коррелировала с концентрацией в ней кортизола ($r=-0,78$) и инсулина ($r=-0,83$) и прямо – с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,79$). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью поражения СОЖ. Коэффициент корреляции был равен 0,80 и 0,83 соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о том, что чем больше ТпА в печени и крови на стадии истощения стресс-реакции, тем ниже содержание кортизола и инсулина в крови, физическая выносливость животных и более существенно повреждение СОЖ.

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ: T_3 на 22% ($p<0,01$), T_4 на 18% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 31% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 27% ($p<0,01$) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ на 89% ($p<0,01$), что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. В этих условиях ТпА незначительно снижалась: в печени на 12% ($p<0,05$), в крови на 24% ($p<0,05$). Относительная масса надпочечников уменьшалась на 18% ($p<0,05$), селезенки на 12% ($p<0,01$), тимуса на 10% ($p<0,05$), уровень кортизола и инсулина в крови – на 19 и 5% ($p<0,01$). У 60% крыс развивалось повреждение СОЖ с тяжестью поражения 1 балл ($p<0,05$); множественностью 2 повреждения у 30% животных, 3 у 20%, 4 у 10% ($p<0,05$); индексом поражения 2,8. Время плавания крыс снижалось на 14% ($p<0,01$). Следовательно, экспериментальный гипотиреоз сам по себе сопровождается уменьшением уровня ЙТГ в крови, угнетением ТпА и появлением комплекса изменений, характерных для стресса (за исключением возрастания относительной массы надпочечников и сывороточного содержания кортизола).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ЙТГ в крови, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, падала: по отношению к группе «Мерказолил» уровень T_3 уменьшался на 12% ($p<0,01$), T_4 на 11% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 14% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 21% ($p<0,01$). Несмотря на это, сывороточ-

ное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось на 123% ($p<0,01$), что свидетельствует о нарушении функционирования короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе. ТпА в печени возрастала на 40% ($p<0,01$) (т.е. на 17% больше, чем у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресс-реакции), в крови еще более выражено – на 66% ($p<0,01$) (на 33% больше). Относительная масса надпочечников не повышалась, как это имело место при стрессе у эутиреоидных животных, а таковая селезенки и тимуса уменьшалась. В результате относительная масса надпочечников была ниже, чем в соответствующую стадию стресса у эутиреоидных крыс, на 59% ($p<0,01$), селезенки и тимуса – на 9 и 13% ($p<0,05$). Тяжесть (1 балл у 20% животных, 2 у 50%, 3 у 30%, $p<0,01$) и множественность поражения (1 поражение у 40% крыс, 3 у 20%, 4 у 20%, 5 у 20%, $p<0,01$) СОЖ, напротив, были более выраженными ($p<0,05$), как и частота (на 30%) и индекс поражения (в 2,1 раза). Время плавания в отличие от эутиреоидных животных не повышалось, а снижалось на 21% ($p<0,01$). У крыс, получавших мерказолил и подвергнутых стрессу, на стадии тревоги анализ связи между изучаемыми показателями в группах «Мерказолил» и «Мерказолил + стресс» выявил обратную корреляцию между ТпА в печени и крови и величиной относительной массы тимуса (табл. 2). Коэффициент корреляции был равен -0,80 и -0,85 соответственно. ТпА в печени также обратно коррелировала с содержанием инсулина в крови ($r=-0,75$), а ТпА в крови с временем плавания крыс ($r=-0,79$). Приведенные данные означают, что чем выраженнее стимуляция протеолиза, тем меньше относительная масса тимуса, концентрация инсулина в крови и физическая выносливость животных в указанный период.

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных животных в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс содержание ЙТГ и ТТГ в крови не возвращалось к исходным значениям, а продолжало падать: уровень T_3 уменьшался на 10% ($p<0,01$), T_4 на 7% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 11% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 17% ($p<0,01$), ТТГ на 130% ($p<0,01$). В этот период не ослаблялась тенденция к возвращению ТпА к исходной величине, наблюдавшаяся в такой же период исследования у эутиреоидных жи-

Таблица 2 – Величина коэффициента корреляции между ТпА в печени и крови и показателями резистентности организма у животных, получавших мерказолил и подвергнутых стрессу (группы «Мерказолил» и «Мерказолил + стресс»)

Показатели	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	0,29 p>0,05	0,04 p>0,05	-0,002 p>0,05	-0,14 p>0,05	-0,27 p>0,05	-0,52 p>0,05
Относительная масса селезенки	-0,64 p<0,05	-0,61 p<0,05	-0,63 p<0,05	-0,55 p<0,05	-0,77 p<0,01	-0,78 p<0,001
Относительная масса тимуса	-0,80 p<0,001	-0,85 p<0,001	-0,85 p<0,001	-0,73 p<0,01	-0,78 p<0,001	-0,75 p<0,01
Концентрация кортизола в крови	0,31 p>0,05	0,26 p>0,05	-0,69 p<0,01	-0,81 p<0,001	-0,64 p<0,05	-0,83 p<0,001
Концентрация инсулина в крови	-0,75 p<0,01	-0,68 p<0,01	-0,83 p<0,001	-0,59 p<0,05	-0,71 p<0,01	-0,67 p<0,01
Время плавания крыс	-0,71 p<0,01	-0,79 p<0,001	-0,65 p<0,05	-0,75 p<0,01	-0,62 p<0,05	-0,82 p<0,001
Множественность поражения СОЖ	0,53 p>0,05	0,74 p<0,01	0,75 p<0,01	0,79 p<0,001	0,76 p<0,01	0,78 p<0,01
Тяжесть поражения СОЖ	0,68 p<0,01	0,68 p<0,01	0,61 p<0,05	0,90 p<0,001	0,82 p<0,001	0,92 p<0,001

вотных. ТпА оставалась значительно увеличенной и в печени (выше, чем в группе «Мерказолил», на 32% (p<0,01)), и в крови (больше на 55% (p<0,01)). Относительная масса надпочечников оставалась такой же, как в группе «Мерказолил» (p>0,05), а относительная масса селезенки и тимуса уменьшалась. Поэтому по сравнению с ее величиной в стадию резистентности у эутиреоидных животных она были меньшей: относительная масса надпочечников на 53% (p<0,05), селезенки на 8% (p<0,01), тимуса на 35% (p<0,01). Повреждение СОЖ было более существенным: тяжесть – по 1 или 2 балла у 30% крыс, 3 у 40% (p<0,05); множественность – по 1 или 4 повреждению у 30%, по 5 или 6 у 20% животных (p<0,01); частота была выше в 1,4 раза; индекс поражения – в 2,7 раза. Физическая выносливость в отличие от стрессированных эутиреоидных крыс падала на 40% (p<0,01). На стадии, соответствующей стадии устойчивости у гипотиреоидных животных, ТпА в печени коррелировала не только с величиной относительной массы тимуса (r=-0,85) и уровнем инсулина в крови (r=-0,83) (характер связи обратный), как на предыдущей стадии, но и с множественностью поражения СОЖ (r=0,75) (характер связи прямой). ТпА в

крови, как и в предыдущий период исследования, коррелировала с временем плавания крыс (r=-0,75), а также с сывороточным уровнем кортизола (r=-0,81) (обратная связь) и с множественностью (r=0,79) и тяжестью поражения СОЖ (r=0,90) (прямая связь). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что чем интенсивнее стимуляция протеолиза в указанный период стресс-реакции, тем более существенно падение относительной массы тимуса, уровня стресс-гормонов в крови, физической выносливости животных и более значительно поражение СОЖ.

После 10 дней ежедневного стресса по 1 часу уровень ЙТГ в крови снижался еще в большей степени, чем после СПК у эутиреоидных крыс: по отношению к группе «Мерказолил» концентрация Т₃ в крови падала на 18% (p<0,01), Т₄ на 33% (p<0,01), Т₃св на 19% (p<0,01), Т₄св на 51% (p<0,01). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило на такой же стадии эксперимента у эутиреоидных животных, а снижалось на 140% (p<0,01). Стадия истощения у крыс, получавших мерказолил, сопровождалась существенным повышением ТпА, как это наблюдалось после стресса и у эутиреоид-

ных животных, но значительно более выраженным. По отношению к группе «Мерказолил» ТпА в печени возрастала на 68% ($p < 0,01$) (т.е на 30% больше), в крови на 109% ($p < 0,01$) (на 57% больше). По отношению к их значениям у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресса относительная масса стресс-сенситивных органов также была меньшей: надпочечников на 123% ($p < 0,01$), селезенки на 16% ($p < 0,01$), тимуса на 17% ($p < 0,01$); а тяжесть (2 балла у 20% и 3 у 80% крыс, $p < 0,001$) и множественность (1, 4 или 6 поражений у 20% животных, 5 у 30%, 7 у 10%, $p < 0,05$) поражения СОЖ были большими ($p < 0,05$), как и индекс поражения – в 1,6 раза. Время плавания крыс также было значительно ниже – на 17% ($p < 0,01$). Гибель животных, напротив, была в 2 раза выше ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил обратную связь между ТпА в печени и крови и величиной относительной массы селезенки ($r = -0,77$ и $-0,78$) и тимуса ($r = -0,78$ и $-0,75$) и прямую корреляцию между ней и множественностью ($r = 0,76$ и $0,78$) и тяжестью ($r = 0,82$ и $0,92$) поражения СОЖ. ТпА в крови также обратно коррелировала с сывороточной концентрацией кортизола ($r = -0,83$) и временем плавания животных ($r = -0,82$). Т.е. на последней стадии стресс-реакции у животных с экс-

периментальным гипотиреозом ТпА в печени и крови коррелирует с большим количеством параметров устойчивости организма. Полученные результаты указывают на то, что чем больше интенсификация протеолиза на стадии истощения у гипотиреоидных животных, тем меньше относительная масса селезенки и тимуса, сывороточное содержание кортизола и инсулина, физическая выносливость крыс и устойчивость СОЖ к повреждению.

Следовательно, у гипотиреоидных крыс, перенесших СПК, статистически значимая корреляция между параметрами, характеризующими интенсивность протеолиза и резистентность организма, выявляется на всех стадиях общего адаптационного синдрома. При этом ТпА коррелирует с относительной массой тимуса и физической выносливостью на всех промежутках исследования, с сывороточным уровнем инсулина на начальных стадиях, с содержанием кортизола в крови и показателями повреждения СОЖ на конечных, с величиной относительной массы селезенки – только на стадии истощения.

Анализ корреляции между ТпА и параметрами устойчивости организма в группах «Контроль» и «Мерказолил + стресс» на стадии тревоги стресс-реакции выявил связь меж-

Таблица 3 – Величина коэффициента корреляции между параметрами, характеризующими интенсивность протеолиза и устойчивость организма к стрессу, в группах «Контроль» и «Мерказолил + стресс»

Показатели	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,46 $p > 0,05$	-0,32 $p > 0,05$	-0,63 $p < 0,05$	-0,37 $p > 0,05$	-0,64 $p < 0,05$	-0,58 $p < 0,05$
Относительная масса селезенки	-0,67 $p < 0,01$	-0,64 $p < 0,05$	-0,68 $p < 0,01$	-0,60 $p < 0,05$	-0,71 $p < 0,01$	-0,65 $p < 0,05$
Относительная масса тимуса	-0,72 $p < 0,01$	-0,77 $p < 0,01$	-0,76 $p < 0,01$	-0,60 $p < 0,05$	-0,70 $p < 0,01$	-0,67 $p < 0,01$
Концентрация кортизола в крови	-0,84 $p < 0,001$	-0,82 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,75 $p < 0,01$	-0,71 $p < 0,01$	-0,80 $p < 0,001$
Концентрация инсулина в крови	-0,68 $p < 0,01$	-0,79 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,68 $p < 0,01$	-0,64 $p < 0,05$	-0,78 $p < 0,001$
Время плавания крыс	-0,82 $p < 0,001$	-0,76 $p < 0,01$	-0,76 $p < 0,01$	-0,67 $p < 0,01$	-0,73 $p < 0,01$	-0,79 $p < 0,001$
Множественность поражения СОЖ	0,80 $p < 0,001$	0,83 $p < 0,001$	0,84 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,01$	0,82 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,01$
Тяжесть поражения СОЖ	0,80 $p < 0,001$	0,70 $p < 0,01$	0,79 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$

ду ТпА в печени, с одной стороны, и уровнем кортизола в крови ($r=-0,84$), временем плавания животных ($r=-0,82$), множественностью и тяжестью поражения СОЖ ($r=0,80$), с другой (табл. 3). ТпА в крови также коррелировала с сывороточным содержанием кортизола ($r=-0,82$), временем плавания крыс ($r=-0,79$) и множественностью повреждения СОЖ ($r=0,83$) и, кроме этого, с величиной относительной массой тимуса ($r=-0,77$) и содержанием инсулина в крови ($r=-0,79$). На стадии устойчивости стресс-реакции у гипотиреоидных животных ТпА в печени обратно коррелировала с величиной относительной массой тимуса ($r=-0,76$), содержанием кортизола ($r=-0,76$) и инсулина ($r=-0,76$) в крови, временем плавания крыс ($r=-0,76$) и прямо – с множественностью ($r=0,84$) и тяжестью ($r=0,79$) повреждения СОЖ. ТпА в крови коррелировала только с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,75$, обратная связь) и, особенно сильно, с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,87$, прямая связь). На стадии истощения стресс-реакции у крыс, получавших мерказолил, ТпА в печени прямо коррелировала с множественностью и тяжестью поражения СОЖ. Коэффициент корреляции составил 0,82 и 0,87. ТпА в крови коррелировала с сывороточным уровнем кортизола ($r=-0,80$) и инсулина ($r=-0,78$), временем плавания крыс ($r=-0,79$) (характер связи обратный), а также с тяжестью повреждения СОЖ ($r=0,87$) (характер связи прямой).

Следовательно, корреляционный анализ связи между ТпА и показателями устойчивости организма к стрессу у контрольных крыс и таковыми у гипотиреоидных животных, подвергнутых стрессу, выявил наличие статистически значимой корреляции между ТпА и величиной относительной массой тимуса на стадиях тревоги и устойчивости стресс-реакции, а также между ТпА и сывороточным уровнем кортизола и инсулина, физической выносливостью животных и параметрами повреждения СОЖ на всех стадиях стресс-реакции.

В целом, полученные результаты указывают на то, что чем ниже концентрация ЙТГ в крови, тем больше стимуляция протеолиза в печени и крови и меньше устойчивость организма к стрессу.

Само по себе введение L-тироксина не повлияло на изменение уровня ЙТГ, ТТГ и ТпА в печени и крови, а также относительную

массу стресс-сенситивных органов, уровень кортизола и инсулина в крови и состояние СОЖ ($p>0,05$) и, вместе с тем, увеличило время плавания крыс на 13% ($p<0,05$).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ в крови повышалось, как и у животных, стрессированных без него, но в меньшей степени: T_3 на 16% ($p<0,01$), T_4 на 19% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 42% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 27% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала также менее существенно – на 51% ($p<0,01$). На этой стадии стресс-реакции у животных, получавших L-тироксин, ТпА хотя и увеличивалась, как в этот же период после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, но значительно менее выражено. По сравнению с группой «L-тироксин» ТпА в печени повышалась только на 7% ($p<0,05$) (т.е. на 16% меньше), в крови на 29% ($p<0,01$) (на 4% меньше). Возрастания относительной массы надпочечников и снижения таковой селезенки не наблюдалось ($p>0,05$ по отношению к группе «L-тироксин»), а относительная масса тимуса незначительно падала. Поэтому по сравнению с их величиной у животных, не получавших L-тироксин, в аналогичную стадию стресс-реакции относительная масса надпочечников была ниже на 23% ($p<0,05$), а относительная масса селезенки и тимуса выше – на 5 и 13% ($p<0,05$). Тяжесть поражения СОЖ была меньшей (1 балл у 20% крыс, $p<0,05$), как и частота – в 3,5 раза, и индекс поражения – в 3,1 раза. Время плавания животных было выше на 25% ($p<0,01$). У животных, получавших L-тироксин и находящихся на стадии тревоги стресс-реакции, корреляционный анализ между изученными показателями в группах «L-тироксин» и «L-тироксин + стресс» выявил прямую связь между ТпА в крови, с одной стороны, и содержанием в ней кортизола ($r=0,80$) и временем плавания крыс ($r=0,84$), с другой (табл. 4).

Через 48 часов после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ и ТТГ в крови возвращалось к их величине в контроле. На этой стадии стресс-реакции не наблюдалось повышения ТпА в печени (по отношению к группе «L-тироксин»), имевшее место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина, а ТпА в крови, как и у них, не изменялась. По сравнению со стадией резистентности у крыс, не получавших L-тироксин, от-

Таблица 4 – Величина коэффициента корреляции между активностью трипсиноподобных протеиназ в печени и крови и показателями резистентности организма у крыс, получавших L-тироксин и подвергнутых стрессу (группы «L-тироксин» и «L-тироксин + стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,08 p>0,05	0,12 p>0,05	0,18 p>0,05	-0,30 p>0,05	0,41 p>0,05	0,33 p>0,05
Относительная масса селезенки	-0,35 p>0,05	-0,45 p>0,05	0,13 p>0,05	0,05 p>0,05	-0,73 p<0,01	-0,66 p<0,05
Относительная масса тимуса	-0,50 p>0,05	-0,60 p>0,05	-0,31 p>0,05	0,02 p>0,05	-0,79 p<0,01	-0,63 p<0,05
Концентрация кортизола в крови	0,55 p<0,05	0,80 p<0,05	-0,31 p>0,05	-0,12 p>0,05	-0,75 p<0,01	-0,64 p<0,05
Концентрация инсулина в крови	-0,37 p>0,05	-0,74 p<0,05	-0,17 p>0,05	-0,05 p>0,05	-0,72 p<0,01	-0,69 p<0,01
Время плавания крыс	0,66 p<0,05	0,84 p<0,05	0,35 p>0,05	-0,22 p>0,05	-0,79 p<0,001	-0,59 p<0,05
Множественность поражения СОЖ	0,24 p>0,05	0,38 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,38 p>0,05	0,84 p<0,001	0,81 p<0,001
Тяжесть поражения СОЖ	0,24 p>0,05	0,38 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,38 p>0,05	0,84 p<0,001	0,77 p<0,01

носительная масса надпочечников была ниже на 30% ($p<0,05$), а относительная масса селезенки и тимуса выше – на 5 и 10% ($p<0,05$). Повреждение СОЖ характеризовалось меньшими тяжестью (1 балл у 20% животных, $p<0,05$), частотой – в 3,5 раза и индексом поражения – в 3,1 раза. Время плавания крыс было выше на 25% ($p<0,01$). На стадии устойчивости между исследованными показателями корреляционной связи не обнаружено.

Через 10 дней СПК по 1 часу у крыс, получавших L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него: содержание T_3 в крови уменьшалось на 13% ($p<0,01$), T_4 на 16% ($p<0,01$), $T_{3св}$ на 22% ($p<0,01$), $T_{4св}$ на 28% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ возрастала, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но также менее значительно – на 116% ($p<0,01$). По отношению к группе «L-тироксин» ТпА в печени и крови увеличивалась на 18 и 41% ($p<0,01$), т.е. на 20 и 11% меньше, чем в аналогичный период стресс-реакции у крыс, не получавших L-тироксин. По сравнению с ее величиной у животных, не получавших L-тироксин, в такую же стадию эксперимента относительная масса надпо-

чечников была меньше на 47% ($p<0,05$), а селезенки и тимуса выше на 12 и 15% ($p<0,01$). Повреждение СОЖ имело меньшую тяжесть (1 балл у 80% крыс и 2 балла у 20%, $p<0,05$) и индекс поражения – в 1,2 раза. Время плавания крыс было больше на 61% ($p<0,01$). ТпА в печени обратно коррелировала с величиной относительной массы тимуса ($r=-0,79$), концентрацией кортизола в крови ($r=-0,75$) и временем плавания животных ($r=-0,79$). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью (коэффициент корреляции составил 0,84 и 0,81) и тяжестью (коэффициент корреляции был равен 0,84 и 0,77) поражения СОЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что чем более выражена стимуляция протеолиза в указанный период исследования, тем ниже относительная масса тимуса, сывороточное содержание кортизола, физическая выносливость крыс и более существенно поражение СОЖ.

Следовательно, корреляционная связь между изученными показателями у крыс, получавших L-тироксин и подвергнутых СПК, выявляется только на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции. При этом на стадии тревоги ТпА в крови прямо коррелирует с сывороточным уровнем кортизола и временем

плавания животных. На стадии истощения ТпА в печени обратно коррелирует с относительной массой тимуса, содержанием кортизола в крови и временем плавания животных, а ТпА и в печени и в крови прямо коррелирует с тяжестью и множественностью повреждения СОЖ.

В группах «Контроль» и «L-тироксин + стресс» статистически значимая корреляция отмечалась только на стадии истощения стресс-реакции. ТпА в печени обратно коррелировала с уровнем кортизола в крови ($r=-0,76$) и временем плавания крыс ($r=-0,75$) и прямо с тяжестью поражения СОЖ ($r=0,84$) (табл. 5). ТпА и в печени, и в крови прямо коррелировала с множественностью повреждения СОЖ. Коэффициент корреляции составил 0,84 и 0,76. Следовательно, в группах «Контроль» и «L-тироксин + стресс» корреляция между ТпА и показателями устойчивости организма наблюдается только на стадии истощения стресс-реакции. При этом интенсификация протеолиза коррелирует со снижением сывороточного содержания кортизола, времени плавания животных и поражением СОЖ.

Таким образом, обнаруженные результаты указывают на то, что менее выражено изменение уровня ЙТГ в крови, тем менее значительна стимуляция протеолиза и больше устойчивость организма к стрессу.

В целом, приведенные в настоящем разделе данные свидетельствуют о том, что важным механизмом стрессорного повреждения является активация трипсиноподобных протеиназ, поскольку величина ТпА в печени и крови обратно коррелирует с сывороточным уровнем стресс-гормонов, относительной массой селезенки и тимуса, физической выносливостью животных и прямо – с множественностью и тяжестью поражения СОЖ. Это позволило установить, что важное значение в стресс-протекторном эффекте ЙТГ занимает ограничение под их влиянием избыточной активации трипсиноподобных протеолитических ферментов.

Заключение

1. Стадия тревоги стресс-реакции развивается на фоне повышения сывороточной

Таблица 5 – Величина коэффициента корреляции между показателями, характеризующими интенсивность протеолиза и устойчивость организма, у животных, получавших малые дозы L-тироксина и подвергнутых стрессу (группы «Контроль» и «L-тироксин + стресс»)

Стадии стресс-реакции	Стадия тревоги		Стадия устойчивости		Стадия истощения	
	ТпА		ТпА		ТпА	
	печень	кровь	печень	кровь	печень	кровь
Относительная масса надпочечников	-0,21 $p>0,05$	0,20 $p>0,05$	-0,12 $p>0,05$	0,20 $p>0,05$	0,40 $p>0,05$	0,63 $p<0,05$
Относительная масса селезенки	-0,31 $p>0,05$	-0,21 $p>0,05$	0,03 $p>0,05$	0,33 $p>0,05$	-0,69 $p>0,01$	-0,58 $p<0,05$
Относительная масса тимуса	-0,25 $p>0,05$	-0,11 $p>0,05$	0,22 $p>0,05$	0,44 $p>0,05$	-0,65 $p<0,05$	-0,40 $p>0,05$
Концентрация кортизола в крови	0,51 $p>0,05$	0,53 $p>0,53$	-0,11 $p>0,05$	-0,16 $p>0,05$	-0,76 $p<0,01$	-0,62 $p<0,05$
Концентрация инсулина в крови	-0,42 $p>0,05$	-0,58 $p<0,05$	-0,14 $p>0,05$	-0,02 $p>0,05$	-0,69 $p<0,01$	-0,65 $p<0,05$
Время плавания крыс	0,57 $p<0,05$	0,68 $p<0,01$	0,09 $p>0,05$	-0,20 $p>0,05$	-0,75 $p<0,01$	-0,25 $p>0,05$
Множественность поражения СОЖ	0,17 $p>0,05$	0,31 $p>0,05$	0,10 $p>0,05$	0,34 $p>0,05$	0,84 $p<0,001$	0,76 $p<0,01$
Тяжесть поражения СОЖ	0,17 $p>0,05$	0,31 $p>0,05$	0,10 $p>0,05$	0,34 $p>0,05$	0,84 $p<0,001$	0,73 $p<0,01$

концентрации общих и свободных тироксина и трийодтиронина и вызывает умеренную интенсификацию ТпА, несколько более выраженную в крови. Стадия устойчивости характеризуется нормализацией сывороточного уровня ЙТГ и сопровождается восстановлением активности трипсиноподобных протеиназ в крови и ограничением ее повышения в печени. Стадия истощения вызывает уменьшение сывороточного содержания трийодтиронина и тироксина и, вместе с тем, приводит к значительному возрастанию ТпА в печени и, особенно, в крови, что приводит к глубокому падению устойчивости организма и гибели 21% животных.

2. Экспериментальный гипотиреоз, определяющий снижение сывороточной концентрации ЙТГ на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более значительную по сравнению с эутиреоидными крысами стимуляцию протеолиза в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции, а в период, соответствующий стадии устойчивости, устраняет минимизацию повышения ТпА в печени и предупреждает ее нормализацию в крови. Это вызывает значительное падение резистентности организма на всех стадиях стресс-реакции и гибель 42% крыс на стадии истощения.

3. Введение L-тироксина в малых дозах на стадиях тревоги и истощения определяет незначительное изменение сывороточной концентрации тироксина и трийодтиронина и ограничивает повышение ТпА в печени и крови в этих условиях, а на стадии устойчивости предотвращает стимуляцию протеолиза и в крови, и в печени, вследствие этого повышает устойчивость организма к стрессу и предотвращает гибель животных на стадии истощения.

4. Результаты проведенной корреляции между активностью трипсиноподобных протеиназ, с одной стороны, и показателями, характеризующими резистентность организма к действию стрессоров, с другой, свидетельствуют о том, что стимуляция активности трипсиноподобных протеиназ является важным механизмом стрессорного повреждения. Поэтому существенное значение в формировании стресс-протекторного эффекта ЙТГ и повышения устойчивости организма к стрессу имеет ограничение под их влиянием избыточной интенсификации протеолиза.

Литература

1. Головацкая, С. Л. Болезнь века – стресс [Электронный ресурс] / С. Л. Головацкая. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/kultura_zdorovia/profilaktike_stressov/bolezn_veka. – Дата доступа: 01.11.2014.
2. Kagan, E. Bioregulators as instruments of terror / E. Kagan // *Clin. Lab. Med.* – 2001 Sep. – Vol. 21, № 3. – P. 607–618.
3. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism / K. Marschner [et al.] // *Science.* – 2011 Jul. – Vol. 333, № 6038. – P. 87–90.
4. Membrane-bound proteinase 3 and PAR2 mediate phagocytosis of non-opsonized bacteria in human neutrophils / Y.C. Kim [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2011 Sep. – Vol. 48, № 15/16. – P. 1966–1974.
5. The SUMO-specific protease SENP5 is required for cell division / A. Di Bacco [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2006 Jun. – Vol. 26, № 12. – P. 4489–4498.
6. Regulation of cell migration by the calcium-dependent protease calpain / C. A. Huttenlocher [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997 Dec. – Vol. 272, № 52. – P. 32719–32722.
7. Walsh, P. N. Proteases in blood clotting / P. N. Walsh, S. S. Ahmad // *Essays Biochem.* – 2002. – № 38. – P. 95–111.
8. Fibrinolysis and anticoagulant potential of a metalloprotease produced by *Bacillus subtilis* K42 / W. A. Hassanein [et al.] // *J. Biosci.* – 2011 Dec. – Vol. 36, № 5. – P. 773–779.
9. Локшина, Л. А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов / Л. А. Локшина // *Биоорганическая химия.* – 2002. – Т. 20, № 2. – С. 34–52.
10. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при имобилизационном стрессе у крыс / И. В. Городецкая [и др.] // *Российский физиологический журнал.* – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
11. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С. С. Корытько [и др.] // *Медицинские новости.* – 2013. – № 3. – С. 42–48.
12. Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
13. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в гастроэнтерологической

клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
14. Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на

экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 1. – С. 3–7.

*Поступила 29.06.2015 г.
Принята в печать 07.08.2015 г.*

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – старший преподаватель кафедры общей и физколлоидной химии 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 общей и физколлоидной химии. Тел.моб.: +375 (29) 512-40-15, e-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ПОЛИПЭКТОМИИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

КАТИНА Е.Л.*, КОНОРЕВ М.Р.*, БУХТАРЕВИЧ С.П.**

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

**УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования - провести сравнительный анализ эффективности трёх режимов периоперационной антисекреторной фармакотерапии у пациентов с полипами желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследование был включен 61 пациент, из них 59 с полипами желудка и 2 пациента с полипами двенадцатиперстной кишки, которые были рандомизированы на 3 параллельные группы. Пациенты первой группы получали омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, начиная со дня предшествующего эндоскопической полипэктомии (ЭПЭ), пациенты второй группы - начиная со дня проведения ЭПЭ, и пациенты третьей группы - начиная со следующего дня после удаления полипа. У всех пациентов выполнена электроэксцизия полипов при помощи диатермической петли. В каждой группе проводились контрольные эндоскопические исследования на следующий день и на пятые сутки после полипэктомии. Для оценки эффективности фармакотерапии определяли изменение размера посткоагуляционного дефекта, а также оценивали его макроскопические характеристики. Также нами проведен фармакоэкономический анализ предложенных схем фармакотерапии. Согласно полученным данным, в первой и во второй группе пациентов заживление дефекта слизистой оболочки происходило достоверно быстрее, чем в третьей группе ($P_{1-3} < 0,017$), ($P_{2-3} < 0,017$), ($P_{1-2} > 0,017$). Установлено, что чистое (белое) дно посткоагуляционного дефекта на следующие сутки после проведения ЭПЭ достоверно чаще наблюдалось в первой и второй группе пациентов по сравнению с третьей ($P_{1-3} < 0,017$), ($P_{2-3} < 0,017$), ($P_{1-2} > 0,017$). В результате проведенного исследования установлено, что схема, предполагающая начало приёма омепразола в дозе 20 мг два раза в сутки непосредственно в день эндоскопической полипэктомии, является эффективным и наименее затратным вариантом антисекреторной фармакотерапии, способствующим повышению скорости заживления посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки.

Ключевые слова: полип, желудок, двенадцатиперстная кишка, ингибиторы протонной помпы.

Abstract.

The purpose of this research was to make a comparative analysis of the effectiveness of three perioperative antisecretory pharmacotherapy regimens in patients with polyps of the stomach and duodenum. 61 patients were included into the study, among them 59 persons with gastric polyps and 2 persons with duodenal polyps, who were randomized into three parallel groups. Patients of the first group received 20 mg of omeprazole 2 times a day, starting with the day preceding endoscopic polypectomy (EPE), patients of the second group – beginning with the day when EPE was performed and the third group of patients - beginning with the day following the removal of the polyp. In all patients electroexcision of polyps was conducted by means of diathermy loop. In each group the control endoscopic examinations were done on the next day and on the fifth day after polypectomy. To evaluate the effectiveness of pharmacotherapy, the changes in the size of postcoagulation defect were estimated, and its macroscopic characteristics were evaluated as well. We have also made pharmacoeconomic analysis of the proposed schemes of pharmacotherapy. According to the obtained data, in the first and in the second groups of patients the healing of the mucosa defect occurred significantly faster than in the third group ($P_{1-3} < 0,017$), ($P_{2-3} < 0,017$), ($P_{1-2} > 0,017$). It was found that the pure (white) base of postcoagulation defect on the next day after EPE was observed more frequently in the first and in the second groups of patients in comparison with the third one ($P_{1-3} < 0,017$), ($P_{2-3} < 0,017$), ($P_{1-2} > 0,017$). As a result of the conducted study, it was determined that the scheme which includes 20 mg of omeprazole twice a day administered immediately on the day of endoscopic polypectomy is an effective and less expensive regimen of antisecretory pharmacotherapy, contributing to the increased rate of postcoagulation mucosal defect healing.

Key words: polyp, stomach, duodenum, proton pump inhibitors.

В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта значительное место занимают полипы. Термин «полип» - понятие, обозначающее макроскопическое образование, выступающее в просвет органа относительно нормальной слизистой оболочки. Структуру таких образований можно установить только по результатам морфологического исследования [1].

Частота встречаемости полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта неодинакова, чаще всего полипы локализуются в желудке, далее следует прямая и ободочная кишка, и реже всего полипы можно встретить в пищеводе, двенадцатиперстной кишке (ДПК) и других отделах тонкого кишечника [2]. Так, при эндоскопическом исследовании частота выявления полипов желудка, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет от 0,33% до 9,0% [1, 3, 4, 5, 6], в то время как частота встречаемости дуоденальных полипов среди пациентов, подвергшихся эзофагогастродуоденоскопии (ЭДС), составляет 0,3-1,5% [7, 8].

Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов, с морфологической точки зрения полипы желудка классифицируют на эпителиальные образования (гиперпластические полипы, полипы фундальных желез, аденомы, гамартомные полипы и полипы, ассоциированные с наследственными полипозами), которые являются собственно полипами желудка, а также неэпителиальные интрамуральные полиповидные образования (карциноиды, лейомиомы, липомы, фибромы и фибромиомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли, воспалительные фиброидные полипы, эктопированная поджелудочная железа и т.д.).

Наиболее распространёнными морфологическими типами полипов желудка являются гиперпластические полипы, которые выявляются в 30-93% случаев, полипы фундальных желез - в 16-51% и аденомы - в 3-26% случаев [9].

Основным способом лечения пациентов с полипами желудка и двенадцатиперстной кишки на сегодняшний день является эндоскопическая полипэктомия (ЭПЭ). Вопрос о показаниях и противопоказаниях к проведению данной операции остаётся до конца не решённым. Тем не менее, большинство авторов в ка-

честве показаний к выполнению ЭПЭ определяют наличие полипа более 0,5см в диаметре, аденоматозные полипы, наличие диспластических изменений в слизистой оболочке полипа, быстрый рост полипа, кровотечение из полипа, ущемление полипа, обтурацию полипом просвета полого органа [9, 10, 11]. Выбор способа полипэктомии зависит от локализации, количества, размеров, формы полипа и его гистологической структуры. Ведущим методом эндоскопической полипэктомии является электроэксцизия полипа при помощи диатермической петли, реже используются электрокоагуляция, лазерная фотокоагуляция, аргонплазменная коагуляция, радиоволновая эксцизия, медикаментозная полипэктомия с применением этилового спирта и уксусной кислоты, а также сочетание данных методик [11, 12, 13, 14].

В результате проведения эндоскопической полипэктомии возможен ряд осложнений, среди которых следует отметить кровотечение, перфорацию стенки органа, ожоги и некроз слизистой оболочки вне зоны полипов, длительно незаживающие дефекты слизистой оболочки и рецидивы полипов [11].

Кровотечение после полипэктомии (до 7,2% случаев) может возникнуть непосредственно после удаления полипа или спустя 4 - 7 дней после операции [9, 15]. Кровотечение, возникающее сразу после отсечения полипа, может быть обусловлено нарушением методики электроэксцизии, образованием глубоких и обширных дефектов слизистой оболочки [15]. Отсроченное кровотечение обычно возникает в результате отторжения посткоагуляционного струпа, изъязвления и аррозии находящегося в дне дефекта сосуда.

Считается, что применение кислотосупрессивной терапии в послеоперационном периоде может оказывать положительное влияние на скорость заживления послеоперационной язвы и снижать частоту отсроченных кровотечений после ЭПЭ [16]. В многочисленных исследованиях было установлено, что существует прямая зависимость между длительностью поддержания кислотности желудка с рН > 4,0 и скоростью заживления язв и эрозий пищевода, желудка и ДПК [17]. Как известно, соляная кислота нарушает образование тромбов путем ингибирования агрегации тромбоцитов и усиления процесса дезагрегации, а также сти-

мулирует тромбозис за счет кислотостимулированного пепсинового механизма [18, 19]. Таким образом, ингибирование продукции соляной кислоты способствует формированию тромбов, угнетает фибринолиз, повышает скорость регенерации слизистой оболочки.

Вопрос о целесообразности проведения преоперационной кислотосупрессивной терапии при полипэктомии желудка и двенадцатиперстной кишки остаётся нерешённым. В связи с этим актуальным является оценка динамики эпителизации посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки, а также определение состояния посткоагуляционного дефекта с позиции риска развития кровотечений после ЭПЭ на фоне различных режимов антисекреторной фармакотерапии.

Цель исследования заключалась в проведении сравнительного анализа эффективности трёх режимов периоперационной антисекреторной фармакотерапии у пациентов с полипами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы

В исследование был включен 61 пациент, из них 59 с полипами желудка и 2 пациента с полипами двенадцатиперстной кишки.

Критериями включения в исследование явились: возраст старше 18 лет, эндоскопически и морфологически подтверждённый диагноз «полип желудка» или «полип двенадцатиперстной кишки», размер полипа от 0,5 см до 3,5 см, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Основными критериями невключения в исследование послужили: наличие абсолютных или относительных противопоказаний к проведению плановой ЭГДС с полипэктомией, применение в течение четырёх суток до включения в исследование ингибиторов про-

тонной помпы (ИПП), необходимость приёма противовоспалительных средств (в том числе ингибиторов циклооксигеназы - 2) или антиагрегантов в течение исследования.

Критериями исключения из исследования были: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, несоблюдение пациентом условий, предусмотренных протоколом.

Рандомизация пациентов осуществлялась методом конвертов на 3 параллельные группы согласно схемам антисекреторной фармакотерапии. Пациенты первой группы получали омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, начиная со дня предшествующего ЭПЭ. Во второй группе приём омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки начинался в день проведения полипэктомии и в третьей группе приём омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки начинали со следующего дня после выполнения эндоскопической полипэктомии. Во всех трёх группах приём омепразола завершался не ранее, чем после проведения второго контрольного исследования.

Исследуемые группы статистически значимо не различались по возрасту ($H=2,29$; $P=0,318$), продольному и поперечному размеру полипов ($H=3,79$; $P=0,151$), ($H=4,09$; $P=0,129$), полу ($P_{1-2}=0,701$), ($P_{1-3}=1,00$), ($P_{2-3}=0,701$), форме основания полипов ($P_{1-2}=0,086$), ($P_{1-3}=0,658$), ($P_{2-3}=0,503$) (табл. 1).

Также не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами по локализации полипов, во все трёх группах наиболее часто полипы были расположены в антральном отделе желудка ($P_{1-2}=0,521$) ($P_{2-3}=0,428$) ($P_{1-3}=0,264$) (табл. 2). У всех пациентов, включённых в исследование, был диагностирован хронический гастрит. При этом, исследуемые группы достоверно не отличались по степени выраженности лимфоплазмозитарной инфильтрации ($H=0,77$; $P=0,680$), нейтрофильной инфильтрации ($H=2,38$; $P=0,304$),

Таблица 1 – Характеристика групп по полу, возрасту, размеру и форме полипов

№ группы	1(n=18)	2(n=25)	3(n=18)
Пол (М/Ж)	4/14	4/21	4/14
Возраст	66,89±8,95	62,88±11,98	62,3±10,7
Продольный размер полипа (см)	1,0 (0,6;1,5)	0,8(0,6;1,0)	1,0 (0,8;1,2)
Поперечный размер полипа (см)	0,9 (0,6;1,4)	0,8(0,6;1,0)	1,0 (0,7;1,2)
Форма полипа (на широком основании/на ножке)	16/2	16/9	14/4

Таблица 2 – Характеристика исследуемых групп по локализации полипов

№ группы	1(n=18)	2(n=25)	3(n=18)	Всего
Кардиальный отдел	1	0	0	1
В/3 тела желудка	1	1	0	2
С/3 тела желудка	2	0	0	2
Н/3 тела желудка	3	4	3	10
Антральный отдел	11	18	15	44
ДПК	0	2	0	2
Всего	18	25	18	61

атрофии (H=4,15; P=0,125), кишечной метаплазии (H=4,37; P=0,113), дисплазии (H=1,02; P=0,602) и обсеменённости *Helicobacter pylori* (H=0,48; P=0,787) слизистой оболочки желудка.

Всем пациентам проведена электроэксцизия полипов при помощи диатермической петли. Для выполнения вмешательства применяли электрохирургический аппарат PSD-10 и серповидную полипэктомическую петлю, модель SD-7P-1 фирмы «Olympus» (Япония). Электроэксцизию выполняли в режиме коагуляции и резания или смешанном на субмаксимальных уровнях мощности.

В каждой группе проводились контрольные эндоскопические исследования с измерением размера (продольного, поперечного, глубины) постполипэктомического дефекта слизистой оболочки в миллиметрах. Первый ЭГДС – контроль выполнялся на следующий день после удаления полипа, второй контроль – на 5 сутки после проведения ЭПЭ. Для оценки степени заживления посткоагуляционного дефекта (Δ) использовалось отношение (%) разницы между размером дефекта при первом и втором исследовании к размеру дефекта при первом контрольном исследовании, которое рассчитывалось по формуле 1.

$$\Delta = ((L1 - L2) / L1) \times 100\% \quad (1),$$

где L1 - размер дефекта в мм при первом контрольном исследовании,

L2- размер дефекта в мм при втором контрольном исследовании.

Кроме того, при эндоскопическом исследовании состояние посткоагуляционного дефекта оценивалось по следующим макроскопическим признакам: наличие активного кровотечения, мелких тромбированных сосудов в дне дефекта, фиксированного тромба-сгустка, солянокислого гематина (чёрное дно дефекта), чистое (белое) дно дефекта, покрытое фибрином.

Для обработки данных на персональном компьютере использовался пакет программ статистического анализа «STATISTICA» 10. Анализ соответствия вида распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялся с помощью критерия Шапиро – Уилка (W – критерий). Для оценки различий между тремя группами использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H – критерий). Парное сравнение исследуемых групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (U – критерий). Для оценки достоверности различий уровень значимости определялся согласно поправке Бонферрони по формуле 2 [20].

$$P = 1 - 0,95^{1/n} \quad (2),$$

где n – количество производимых сравнений.

Качественные характеристики сравнивались с использованием двустороннего точного критерия Фишера (Fisher exact p). Для корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию по Кендаллу (τ). Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Для проведения фармакоэкономического анализа трёх схем периоперационной антисекреторной фармакотерапии рассчитывали показатель соотношения затраты/эффективность (CEA - Cost/effectiveness analysis) по формуле 3.

$$CEA = DC / Ef \quad (3),$$

где DC (direct costs) - прямые затраты; Ef - эффективность лечения. CER - показатель затрат, приходящихся на одну единицу эффективности.

Схемы антисекреторной фармакотерапии, не различающиеся по эффективности, сравнивались при помощи анализа минимиза-

ции затрат (СМА - Cost-minimization analysis). СМА определяли по формуле 4.

$$\text{СМА} = \text{DC1} - \text{DC2} \quad (4),$$

где DC1 - прямые затраты при применении 1-ой схемы лечения, DC2 - прямые затраты при применении 2-ой схемы лечения [21].

Результаты и обсуждение

Согласно полученным нами данным, в первой и во второй группе пациентов заживление посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки происходило достоверно быстрее, чем в третьей группе (табл. 3).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной продольного и поперечного размера дефекта слизистой оболочки при первом контрольном измерении и степенью заживления дефекта ($\tau=-0,25$; $P=0,005$) и ($\tau=-0,25$; $P=0,004$) соответственно. Также степень уменьшения продольного и поперечного размера была связана с глубиной дефекта ($\tau=-0,28$; $P=0,002$), ($\tau=-0,25$; $P=0,004$). При этом исследуемые группы не отличались по глубине, поперечному и продольному размеру дефекта при первом контрольном исследовании ($H=3,79$; $P=0,150$), ($H=3,46$; $P=0,177$) и ($H=5,37$; $P=0,068$) соответственно. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между степенью выраженности атрофии слизистой оболочки желудка и степенью уменьшения продольного и поперечного размера дефекта ($\tau=-0,21$; $P=0,015$), ($\tau=-0,19$; $P=0,024$). Не было выявлено зависимости между уменьшением величины продольного и попереч-

ного размера дефекта и степенью выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации ($\tau=-0,11$; $P=0,215$), ($\tau=-0,13$; $P=0,152$), нейтрофильной инфильтрации ($\tau=-0,11$; $P=0,208$), ($\tau=-0,08$; $P=0,393$), кишечной метаплазии ($\tau=-0,12$; $P=0,157$), ($\tau=-0,12$; $P=0,175$), дисплазии ($\tau=-0,10$; $P=0,255$), ($\tau=-0,11$; $P=0,228$) и обсеменённости *Helicobacter pylori* ($\tau=0,06$; $P=0,503$), ($\tau=-0,07$; $P=0,443$) слизистой оболочки желудка.

При выполнении первого эндоскопического контроля на следующие сутки после проведения ЭПЭ нами оценивалось состояние посткоагуляционного дефекта по выше описанным макроскопическим признакам. Установлено, что чистое (белое) дно посткоагуляционного дефекта на следующие сутки после проведения ЭПЭ достоверно чаще наблюдалось в первой и второй группе пациентов по сравнению с третьей ($P_{1-3}=0,003$), ($P_{2-3}=0,009$). Достоверных различий между первой и второй группой по данному критерию выявлено не было ($P_{1-2}=0,502$) (табл. 4).

Нами был проведен анализ эффективности затрат при использовании трёх режимов антисекреторной фармакотерапии. При проведении фармакоэкономического анализа и расчетов коэффициентов затраты/эффективность (СЕА) учитывались прямые медицинские затраты. К прямым медицинским затратам относили стоимость лекарственных средств, лечебно - диагностических процедур и манипуляций, стоимость койко - дня пребывания в стационаре. Для расчета затрат использовались цены на проведение функ-

Таблица 3 – Степень заживления посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки в зависимость от схемы антисекреторной фармакотерапии

Параметр (Me, 25;75)	№ группы			U- критерий, P - значение
	1(n=18)	2 (n=25)	3 (n=18)	
Уменьшение продольного размера дефекта (%)	50,0 (20,5;70,0)	50,0 (41,2;62,5)	13,4 (0;25,0)	(U=211,00; $P_{1-2}=0,730$), (U=52,00; $P_{2-3}<0,001$), (U=40,0; $P_{1-3}<0,001$)
Уменьшение поперечного размера дефекта (%)	35,4 (33,3;60,0)	53,9 (37,5;66,7)	15,5 (0;28,6)	(U=178,50; $P_{1-2}=0,252$), (U=62,00; $P_{2-3}<0,001$), (U=61,00; $P_{1-3}=0,001$)
Уменьшение глубины дефекта (%)	53,6 (40,0;75,0)	50,0 (33,3;66,7)	33,3 (20,0;42,9)	(U=193,50; $P_{1-2}=0,438$), (U=123,00; $P_{2-3}=0,012$), (U=73,00; $P_{1-3}=0,005$)

Таблица 4 – Состояние посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки на следующие сутки после проведения ЭПЭ

Состояние посткоагуляционного дефекта на следующие сутки после проведения ЭПЭ	№ группы		
	1(n=18)	2(n=25)	3(n=18)
Наличие активного кровотечения	0	0	1
Наличие мелких тромбированных сосудов	0	1	2
Наличие фиксированного тромба-сгустка	0	1	2
Наличие солянокислого гематина (чёрное дно дефекта)	0	0	3
Чистое (белое) дно дефекта, покрытое фибрином	18	23	10

Таблица 5 – Затраты на стационарное лечение пациентов с полипами желудка и двенадцатиперстной кишки при использовании различных режимов периоперационной антисекреторной фармакотерапии

Показатель затрат	Стоимость (бел. рублей)	Структура затрат в зависимости от схемы фармакотерапии (n) среднее значение		
		1(n=18)	2 (n=25)	3 (n=18)
Койко-день в хирургическом отделении	745256	6	6	6
ЭКГ	44425	1	1	1
Общий анализ крови	36780	1	1	1
Биохимический анализ крови	82755	1	1	1
Коагулограмма	27585	1	1	1
Общий анализ мочи	45975	1	1	1
ЭГДС-контрольная	1746524	2	2	2
ЭГДС с полипэктомией	2612286	1	1	1
Стоимость одних суток лечения ЛС омепразол. В дозе 20 мг 2 раза в сутки	530	6	5	4
Интегральный показатель затрат при стационарном лечении для группы (для одного пациента), бел. рублей	-	194716260 (10817570)	270426000 (10817040)	194697180 (10816510)

циональных и лабораторных диагностических исследований, эндоскопические лечебно - диагностические процедуры и операции, стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хирургическом отделении по данным плано - экономического отдела УЗ «Витебская областная клиническая больница», по состоянию на 01.06.2015. В качестве цен на лекарственное средство омепразол («Борисовский завод медицинских препаратов» РУП, Беларусь), при проведении анализа использованы закупочные цены аптеки УЗ «Витебская областная клиническая больница» по состоянию на 06.07.2015 г. (табл. 5).

Критерием эффективности проводимой терапии было уменьшение продольно и поперечного размеров посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки более чем на

25%, наличие чистого (белого) дна дефекта. Результаты фармакоэкономического анализа затраты/эффективность (СЕА) для трёх схем периоперационной антисекреторной фармакотерапии представлены в таблице 6.

Согласно полученным данным, наибольшее значение коэффициента затраты/эффективность характерно для третьей схемы антисекреторной фармакотерапии, следовательно данный вариант лечения обладает наибольшими затратами на одну единицу эффективности, что на 250039,8 белорусских рублей и 253870,1 белорусских рублей больше, чем для первой и второй схем соответственно.

Для сравнения схем антисекреторной фармакотерапии, которые не отличались по эффективности ($P > 0,05$), нами был проведен анализ минимизации затрат (СМА). В ходе

Таблица 6 – Результаты фармакоэкономического анализа затраты/эффективность трёх схем антисекреторной фармакотерапии

Показатель	Схема терапии		
	1	2	3
Общие затраты (бел. рублей)	10817570	10817040	10816510
Эффективность (%)	77,8	80,0	27,8
СЕА (бел. рублей)	139043,3	135213,0	389083,1

анализа установлено, что при одинаковой эффективности первой и второй схем, наименее затратной (на 530 белорусских рублей), является вторая схема.

Заключение

1. Начало применения ингибиторов протонной помпы в предоперационном периоде при проведении полипэктомии желудка и ДПК способствует повышению скорости заживления посткоагуляционного дефекта слизистой оболочки.

2. Первая схема (начало приёма омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки за одни сутки до проведения полипэктомии) и вторая схема (начало приёма омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в день проведения полипэктомии) антисекреторной фармакотерапии на 250039,8 и 253870,1 белорусских рублей дешевле (по результатам СЕА - анализа), чем третья схема, согласно которой приём омепразола 20 мг 2 раза в сутки начинали на следующий день после проведения ЭПЭ.

3. Вторая схема антисекреторной фармакотерапии при полипэктомии желудка и ДПК, предполагающая начало приёма омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в день проведения ЭПЭ, является эффективным и наименее затратным вариантом фармакотерапии, который на 530 белорусских рублей дешевле (по результатам СМА - анализа) по сравнению с первой схемой, предполагающей начало приёма омепразола за одни сутки до проведения полипэктомии.

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, И. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Юхтин, В. И. Полипы желудочно-кишечного

тракта / В. И. Юхтин. – Москва : Медицина, 1978. – 192 с.

3. Management of gastric polyps: a pathology based guide for gastroenterologists / S. W. Carmack [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009 Jun. – Vol. 6, N 6. – P. 331–341.
4. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies / D. J. Morais [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 2007 Jan-Mar. – Vol. 44, N 1. – P. 14–17.
5. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients / A. Archimandritis [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1996 Sep. – Vol. 28, N 7. – P. 387–390.
6. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center / F. J. Garcia-Alonso [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2011 Aug. – Vol. 103, N 8. – P. 416–420.
7. Evaluation of non-ampullary duodenal polyps: Comparison of non-neoplastic and neoplastic lesions / Sung Hoon Jung [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2010 Nov. – Vol. 16, N 43. – P. 5474–5480.
8. Duodenal polyps. Incidence, histologic substrate and significance / W. Höchter [et al.] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* – 1984 Aug. – Vol. 109, N 31/32. – P. 1183–1186.
9. The management of gastric polyps / A. F. Goddard [et al.] // *Gut.* – 2010 Sep. – Vol. 59, N 9. – P. 1270–1276.
10. Gastrointestinal endoscopy in practice / J. M. Canard [et al.]. – Edinburgh : Churchill Livingstone, 2011. – 492 p.
11. Руководство по эндоскопии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / В. В. Леонов [и др.]. – Харьков : Факт, 2004. – 136 с.
12. Климов, А. Е. Радиоволновой способ эксцизии полипов желудка / А. Е. Климов, А. Г. Федоров, С. А. Бабаян // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2011. – № 4. – С. 75–77.
13. Методика эндоскопической лазерной фотодеструкции полипов желудка / В. А. Дуванский [и др.] // *Georgian Medical News.* – 2004. – № 12. – С. 7–9.
14. Музыка, С. В. Возможности эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в онкологии /

- С. В. Музыка, А. Б. Винницкая, А. В. Федосеева // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 345–349.
15. Савельев, В. С. Руководство по клинической эндоскопии / В. С. Савельев, Г. И. Лукомского, В. М. Буянов. – Москва : Медицина, 1985. – 543 с.
16. DiMarino, A. J. Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach / A. J. DiMarino, S. B. Benjamin. – 2nd ed. – Thorofare, New Jersey : SLACK Incorporated, 2002. – 1488 p.
17. Исаков, В. А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах / В. А. Исаков // Consilium Medicum. – 2006. – № 7. – С. 21–26.
18. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage / F. W. Jr. Green [et al.] // Gastroenterology. – 1978 Jan. – Vol. 74, N 1. – P. 38–43.
19. Clot lysis by gastric juice: an in-vitro study / S. E. Patchett [et al.] // Gut. – 1989 Dec. – Vol. 30, N 12. – P. 1704–1707.
20. Гржибовский, А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.
21. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев. – Москва : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

*Поступила 15.07.2015 г.
Принята в печать 07.08.2015 г.*

Сведения об авторах:

Катина Е.Л. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Бухтаревич С.П. – врач-эндоскопист высшей квалификационной категории, заведующий эндоскопическим отделением УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: l.sibs@ Rambler.ru – Катина Елена Леонидовна.

ПРОЦЕССЫ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЕ РЕОГРАФИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

ЛОЛЛИНИ В.А.*, НАУМЕНКО А.А.**, ЛОЛЛИНИ С.В.***

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

**УО «Витебский государственный технологический университет», Республика Беларусь

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

Резюме.

Метод реографии прочно вошёл в арсенал средств оценки функционального состояния сердца и различных сосудистых областей тела, широко используется в клинической и экспериментальной практике благодаря необременительности и неинвазивности. Вместе с тем, методы и способы анализа получаемых результатов нестандартны и весьма разнообразны, что, по нашему мнению, обусловлено использованием некорректных предпосылок оценки процессов и факторов, лежащих в основе данного метода.

Целью настоящего исследования явилось определение (на основе анализа размерностей) минимального количества и взаимосвязи факторов, участвующих в формировании реографической кривой. С использованием теоремы Букингема и π -теоремы было доказано, что происхождение данной кривой может быть объяснено влиянием следующих факторов: удельного сопротивления крови, наличной ее массы, скорости изменения объема, вязкости крови, диаметра сосудов. Исключение любого из этих факторов делает невозможным построение уравнения, описывающего реограмму. Наиболее существенное влияние на величину реографического сигнала оказывают диаметр сосудов и вязкость крови, что имеет важное диагностическое значение. В реографическом процессе соблюдается единство характеристик метода исследования, изучаемого процесса и условий его протекания.

Ключевые слова: реография, методы анализа.

Abstract.

Rheography method strongly entrenched in a store of means to assess the functional state of the heart and various vascular areas of the body is widely used in clinical and experimental practice because it is easy in use and not invasive. However, the techniques and ways of the obtained results analysis are non-standard and very diverse. In our opinion, it is due to the employment of incorrect premises of the assessment of those processes and factors which form the basis of this method.

The purpose of this study was to determine (on the ground of dimensional analysis) the minimum number and relationship of factors involved in the rheographic curve formation. Using Buckingham theorem and π -theorem we have proved that the origin of this curve can be explained by the following factors: the resistivity of blood, its existent mass, the rate of volume change, the viscosity of blood, vessels diameter. Excluding any of these factors makes it impossible to formulate an equation describing the rheogram. The most significant impact on the value of the rheographic signal is exerted by the diameter of blood vessels and blood viscosity, it being of great diagnostic importance. In the rheographic process the unity of research method characteristics, the process under study and the conditions of its proceeding is observed.

Key words: rheography, methods of analysis.

В настоящее время в мировой специализированной литературе наблюдается значительное повышение интереса к реографии (импедансной плетизмографии) [1, 2]. Метод прочно вошёл в арсенал средств оценки функ-

ционального состояния сердца и различных сосудистых областей тела, широко используется в клинической и экспериментальной практике благодаря необременительности и неинвазивности. Вместе с тем, методы и спо-

собы анализа получаемых результатов нестандартны и весьма разнообразны, что, по нашему мнению, обусловлено использованием некорректных предпосылок оценки процессов и факторов, лежащих в основе данного метода [3]. Регистрируемая посредством реографа кривая отражает изменение суммарного электрического сопротивления структур, находящихся в межэлектродном пространстве, ведущая роль из которых принадлежит наличной крови и пульсовым колебаниям кровенаполнения исследуемого участка [4, 5]. Изменение этого сопротивления во времени естественно рассматривать как реографический процесс.

Изучению влияния на форму реографической кривой различных факторов посвящен ряд работ. Показано, что в формировании реографической кривой значительная роль принадлежит колебаниям скорости изменения объема крови [6]. Изучена зависимость полного электрического сопротивления исследуемого участка от массы электропроводящей жидкости, в основном крови, в каждый текущий момент времени [4, 5]. Большое значение в формировании реограмм имеют характер движения потока крови, его скорость и ускорение [3, 6]. Существенное влияние на величину реографического сигнала оказывает пульсовой прирост объема и скорости потока [1, 4]. Важным является вязкость крови, влияние диаметра и эластичности сосудов исследуемой области на величину ее импеданса [7, 8]. Имеет также значение в формировании реографической кривой величина, форма и взаимное расположение электродов, топография исследуемой области, характеристики прибора, применяемого для регистрации реограмм [9]. Кроме того, на формирование реосигнала влияют условия венозного оттока, фаза дыхания, сократительная способность миокарда, тонус артерий, модуль упругости сосудистой стенки [7, 10].

Целью настоящего исследования явилось определение (на основе анализа размерностей) минимального количества и взаимосвязи факторов, участвующих в формировании реографической кривой.

Согласно теореме Букингема, любое уравнение, адекватно описывающее определённый процесс, должно быть однородным относительно размерностей входящих в него параметров. Согласно π -теореме, такое уравнение можно привести к соотношению, со-

державшему набор безразмерных показателей [11]. Анализ размерностей дает возможность установить некоторые особенности математической структуры уравнения, описывающего реальный процесс, и позволяет выяснить форму конкретной связи между исследуемыми величинами.

Исходя из результатов проведенных экспериментов и данных литературы, мы предположили, что минимальной группой факторов, оказывающих существенное влияние на формирование реографической кривой, может являться: удельное сопротивление среды ρ , наличная масса крови m , объемный расход крови V' , вязкость крови η , диаметр сосудов D . Таким образом, принято, что сопротивление R является функцией m , V' , η , D и ρ :

$$R = f(m, V', \eta, D, \rho) \quad (1)$$

Используя систему единиц СИ [12], введем четыре основные единицы измерения: единицу длины L , m ; единицу массы M , kg ; единицу времени T , s ; единицу силы тока A , A .

В терминах размерностей:

$$[m]=M, [V'] = L^3T^{-1}, [\eta] = ML^{-1}T^{-1}, [D] = L, [R] = ML^2A^{-2}T^{-3}, [\rho] = ML^3A^{-2}T^{-3}.$$

Значит:

$$ML^2A^{-2}T^{-3} = \phi \{M^a, (L^3T^{-1})^b, (ML^{-1}T^{-1})^c, L^d, (ML^3A^{-2}T^{-3})^e\} \quad (2)$$

Для однородности уравнения относительно размерностей требуется выполнение следующих соотношений между показателями:

$$\text{для размерности массы } 1=a+c+e;$$

$$\text{для размерности времени } -3=-b-c-3e \quad (3)$$

$$\text{для размерности длины } 2=3b-c+d+3e;$$

$$\text{для размерности силы тока } -2=-2e.$$

Решая систему уравнений (3) и выражая неизвестные через e , получаем

$$a=b=-c; d=4c-1; e=1.$$

Теперь на основании соотношений (1) и (2) можно написать:

$$R = f_1 \{m^{-c}, (V')^c, \eta^c, D^{4c-1}, \rho^1\} \quad (4)$$

Объединяя факторы, имеющие одинаковые показатели степени, уравнение (4) переписываем в форме, содержащей безразмерные комбинации:

$$\frac{RD}{\rho} = f_2 \left(\frac{\eta D^4}{m V'} \right)^c \quad (5)$$

Предположив в первом приближении, что зависимость между построенными безразмерными комплексами линейная, запишем соотношение в виде

$$R = K \frac{\rho}{D} \left(\frac{\eta D^4}{m V'} \right)^c \quad (6),$$

где K – безразмерный постоянный коэффициент.

Если решить систему уравнений (3), выражая неизвестные через d , получим

$$R = K \rho \left(\frac{\eta}{m V'} \right)^{\frac{1}{4}} \left(\frac{\eta D^4}{m V'} \right)^{\frac{d}{4}} \quad (7)$$

Сведение уравнения (1) к уравнению (5), содержащему только безразмерные комбинации, на основании π -теоремы говорит о правомерности исходного предположения о том, что ρ , m , V' , η , D составляют минимальную группу факторов, существенно влияющих на величину реографического сигнала. Получение уравнения, содержащего безразмерные комплексы, свидетельствует о том, что ни один из существенных факторов, определяющих реографическую кривую, не упущен. Анализируя характер физической связи между R и образующими комплекс величинами уравнениях (6) и (7), необходимо отметить, что показатели степеней c и d должны быть положительными. D входит в образующее комплекс выражение уравнения (7) в четвертой степени, тогда как остальные величины находятся в первой степени. Из этого следует, что изменение D сосудов исследуемой области значительно сильнее влияет на величину измеряемого R , чем пропорциональные изменения любого из других взятых нами факторов. Таким образом, правомерно использовать реографию для исследования состояния сосудов той или иной области и количественной оценки изменения их D при различных физиологических и патологических состояниях. Из взятой нами группы факторов η , V' и D входят в выражение закона Пуазейля (8) для продольного градиента давления ($\text{grad}P$):

$$\text{grad}P = \frac{128 \eta V'}{\pi D^4} \quad (8)$$

Если влияние этих трех факторов (η , V' и D) на $\text{grad}P$ такое же, как и на величину реографического сигнала, то кажется возможным исследовать, кроме ρ , лишь два фактора, существенно влияющих на R участка, – m и $\text{grad}P$. Однако при анализе размерностей в этом случае не удастся получить безразмерных комби-

наций величин, что свидетельствует о недостаточном количестве факторов.

Предположив, что наряду с наличной m и $\text{grad}P$ массовый расход крови m' и η являются самостоятельными факторами, влияющими на величину реографического сигнала, мы проанализировали методом показателей связь между вновь выделенной группой факторов и R исследуемого участка. При этом получили следующие уравнения:

$$R = K \rho \frac{\eta}{m'} \left(\frac{m \text{grad}P}{\eta^2} \right)^d \quad (9)$$

$$R = K \rho \frac{m^{\frac{1}{2}} (\text{grad}P)^{\frac{1}{2}}}{m'} \left(\frac{\eta^2}{m \text{grad}P} \right)^{\frac{c}{2}} \quad (10),$$

где K – коэффициент пропорциональности, d , c – показатели степени.

Анализ характера физической связи между величинами показал, что должно быть $d < 0$, а $c > 1$.

Тот факт, что η входит в комплекс уравнения (10) с показателем степени, равным 2, в то время как остальные величины этого комплекса находятся в первой степени, говорит о более сильном влиянии ее изменения на величину R участка.

Изменив исходные предположения и исключив хотя бы один из исследуемых факторов, взятых в первой или второй группе факторов, не удалось получить систему безразмерных комбинаций, что на основании π -теоремы говорит о недостаточности вновь взятой группы факторов. Это ставит под сомнение утверждение некоторых авторов о том, что реография отражает только колебания электропроводности, которые являются функцией двух переменных величин: систолического объема и эластичности артерий [1].

Как показали наши исследования, введение в анализируемую группу факторов новых независимых переменных (жесткости сосудистой стенки, ускорения потока крови) приводит к значительному увеличению числа безразмерных комбинаций, что затрудняет анализ взаимосвязей и уменьшает эффективность метода анализа размерностей.

С целью получения более наглядной формы взаимозависимости исследуемых факторов и их влияния на величину R преобразо-

вываем уравнение (7), логарифмируем его левую и правую части и получим:

$$\log R = \log K\rho + \left(\frac{d+1}{4}\right)\log\left(\frac{\eta}{mV}\right) + d\log D \quad (11)$$

Из уравнения (11) следует, что в логарифмическом виде R зависит от суммы трех независимых величин: логарифма ρ крови (как отражения одной из методологических особенностей реографического метода исследования), логарифма отношения η к m и V' (как отражения свойств изучаемого объекта) и D (как отражения условий протекания исследуемого процесса).

В настоящее время при анализе реограммы рассчитывают несколько десятков качественных и количественных показателей, имеющих эмпирическое происхождение. Большинство из них являются отражением не гемодинамических процессов, протекающих в исследуемой области, а описанием архитектуры реограммы и их «экстраполяцией» на физиологические гемодинамические процессы. При этом взаимозависимость между сущностью гемодинамики и показателями реограммы не имеет удовлетворительного объяснения, что приводит к трудности физиологической интерпретации полученных данных. Проведенные нами исследования позволили чётко определить возможности метода и обосновать физиологическую суть исследуемых гемодинамических процессов, происходящих в зоне исследования. Полагаем, что полученные данные могут лечь в основу новых объективных унифицированных диагностических алгоритмов оценки реограмм различных областей человеческого тела.

Заключение

1. Происхождение реографической кривой может быть объяснено влиянием следующих факторов: удельного сопротивления крови, её наличной массы, скорости изменения объёма, вязкости крови, суммарного диаметра сосудов. Устранение любого из перечисленных факторов делает невозможным построение уравнения описывающего реографическую кривую.

2. Суммарный диаметр сосудов и вязкость крови оказывают наиболее существенное влияние на величину реографического сигнала, что имеет важное диагностическое значение.

3. В реографической кривой соблюдается единство характеристик метода исследования, изучаемого процесса и условий его протекания.

Литература

1. Evolution of cardiac parameters using electrical impedance plethysmography / C. Corciova [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. - 2012 Jul-Sep. - Vol. 116, N 3. - P. 927-932.
2. Impedance Plethysmography as an alternative method for the diagnosis of peripheral arterial disease / E. Masanauskienė [et al.] // Medicine (Kaunas). - 2014. - Vol. 50, N 6. - P. 334-339.
3. Implantable impedance Plethysmography / M. Theodor [et al.] // Sensor (Basel). - 2014 Aug. - Vol. 14, N 8. - P. 14858-14872.
4. Науменко, А. И. Основы электроплетизмографии / А. И. Науменко, В. В. Скотников. - Л. : Медицина, 1975. - 216 с.
5. Попов, А. А. Реография с возможностью определения разности фаз / А. А. Попов, А. М. Чугуй // Электроника и связь. - 2013. - № 2. - С. 46-52.
6. Зеликсон, Б. Б. Изменения электропроводности потока крови, движущегося с переменной скоростью / Б. Б. Зеликсон // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. - 1973. - Т. 59, № 10. - С. 1508-1515.
7. Мажбич, Б. И. Роль изменений объёма крови и линейной скорости ее движения в формировании пульсовых колебаний электрического импеданса / Б. И. Мажбич, П. В. Матвеев, М. Д. Райфман // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. - 1981. - Т. 67, № 8. - С. 1237-1244.
8. Кедров, А. А. Попытка количественной оценки центрального и периферического кровообращения электрическим путем / А. А. Кедров // Клиническая медицина. - 1948. - Т. 26, № 5. - С. 32-51.
9. Петраш, В. В. Механизмы формирования интраваскулярной реоплетизмограммы в системе легочной артерии / В. В. Петраш, С. М. Лазарев, Е. Н. Данилов // Вестник хирургии. - 1981. - Т. 126, № 6. - С. 6-10.
10. Соколова, И. В. Информативность метода двухкомпонентного анализа реограммы / И. В. Соколова, Х. Х. Яруллин // Клиническая медицина. - 1983. - № 7. - С. 94-101.

11. Шерман, Д. М. Зависимость значений межэлектродного импеданса от локализации и площади электродов, частоты и силы измерительного тока / Д. М. Шерман, И. И. Бордюженко, В. И. Родионов // Новости медицинской техники. - 1976. - Вып. 4. - С. 8.
12. Яруллин, Х. Х. Клиническая реоэнцефалография / Х. Х. Яруллин. - М. : Медицина, 1967. - 276 с.
13. Шенк, Х. Теория инженерного эксперимента / Х. Шенк. - М. : Мир, 1972. - 381 с.
14. Кузнецов, Н. И. Международная система единиц (СИ) : учеб. пособие для вузов / Н. И. Кузнецов. - 2-е изд., испр. и доп. - Минск : Высшая школа, 1965. - 96 с.

Поступила 24.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Лоллини В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Науменко А.А. – к.т.н., доцент кафедры стандартизации УО «Витебский государственный технологический университет»;

Лоллини С.В. – к.б.н., доцент кафедры прикладной психологии УО «Витебский государственный университет им. П.М.Машерова».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Лоллини Владимир Альбертович.

© ГАНЧАР Е.П., 2015

МЕТАБОЛОМИКА В ПРЕДИКЦИИ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГАНЧАР Е.П.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – сравнить метаболический профиль пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла, и женщин с МС, с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. На основании полученных результатов разработать прогностическую математическую формулу развития эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Материал и методы. Проведен анализ углеводного, липидного, аминокислотного обменов у 45 пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией, нормальным менструальным циклом.

Результаты. Показатели углеводного обмена у пациенток с МС, страдающих дисфункцией репродуктивной системы, и пациенток с МС и реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом достоверно не различимы. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы определены более значимые нарушения липидного обмена, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев. Наиболее значимые особенности метаболизма выявлены в аминокислотном обмене у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Проведен дискриминантный анализ, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения и выведена формула, прогнозирующая развитие эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Заключение. На основании показателей метаболического профиля создана математическая формула, позволяющая прогнозировать эндокринное бесплодие у пациенток с МС с высокой степенью достоверности (95%), и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндокринное бесплодие, прогнозирование.

Abstract.

Objectives. To compare metabolic profile of patients with metabolic syndrome (MS) having generation function disorders (endocrine infertility) and/or disturbances of their menstrual cycle and females with MS without fertile disturbances and normal menstrual cycle; on the basis of the obtained results to elaborate prognostic mathematic model of endocrine infertility development in females with MS.

Material and methods. The analysis of carbohydrate, lipid, amino acid metabolism in 45 patients with MS, who had fertile dysfunction and/or menstrual cycle disturbances has been made. The comparison group was composed of 30 fertile females at the reproductive age with MS and normal menstrual cycle.

Results. Carbohydrate metabolism indices in patients with MS and fertile dysfunction and those in patients with MS but without reproductive function and menstrual cycle disturbances do not differ significantly. More significant differences in lipid metabolism disturbances have been revealed in fertile patients with MS compared to females with MS and reproductive system dysfunction, which testifies to the lack of prognostic value of these criteria. The most significant differences have been found in amino acids metabolism in patients with MS and reproductive system dysfunction. A reliable increase of the level of 22 free amino acids and their derivatives in blood plasma compared to the control group has been revealed. Discriminant, canonical and contingency analyses with stepwise procedure have been made. Mathematic formula for prognostication of endocrine infertility development in women with MS has been devised.

Conclusions. Mathematic formula of a high degree of reliability (95%) to prognosticate endocrine infertility in patients with MS has been devised on the basis of metabolic profile indices. The diagnostic efficacy (accuracy) of the proposed method is 94,67%. This method allows to develop individual therapeutic programs for females with MS and fertile disturbances as well as to organize therapeutic and diagnostic process adequately.

Key words: metabolic syndrome, endocrine infertility, prognostication.

Метаболический синдром (МС) - одна из наиболее острых проблем современной медицины. Образ жизни, изменение характера питания современного человека с употреблением большого количества богатых жирами продуктов («fast food») и низкая физическая активность привели к стремительному распространению ожирения и МС [1, 2]. МС представляет собой сочетание абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, патогенетической сущностью которого выступает феномен инсулинорезистентности [3]. МС является одной из самых частых причин нарушения репродуктивного здоровья женщин [4-6]. Роль ожирения и ИР в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [7, 8]. Влияние инсулина на репродуктивную функцию проявляется в виде стимулирующего действия на 17α -гидроксилазу, стимуляции ароматазы, потенцирования эффекта гонадотропин-рилизинг-гормонов на выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), регуляции, направленной на увеличение количества рецепторов ЛГ; ингибирования продукции глобулина, связывающего половые стероиды, повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИПФР-1), а также гибридного рецептора инсулин/ИПФР-1, ингибирования синтеза глобулина, связывающего ИПФР-1 (яичник, печень) [9-13]. Результатом этого воздействия является развитие хронической ановуляции, гиперандрогении яичникового генеза с формированием синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [5, 9, 14]. Для объяснения, почему не у всех пациенток с МС развивается дисфункция репродуктивной системы, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. Очевидно, существует ген или группа генов, которые

делают яичники женщин с инсулинорезистентностью более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов [14]. Эти исследования продолжаются и, естественно, не будут дешевыми и доступными. Существует необходимость более тонкого изучения особенностей метаболического профиля женщин, страдающих МС и имеющих низкий репродуктивный потенциал.

Одно из новых направлений в генетике и молекулярной биологии – метаболомика, может помочь практикующим врачам в диагностике и прогнозе различных заболеваний [15]. Метаболомика – область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе. Метаболический профиль, или метаболом, представляет собой совокупность низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [15, 16]. В настоящее время метаболомика помогает исследовать как физиологию человеческого организма, так и обнаруживать или лечить различные болезни. Одно из широких применений метаболомных исследований – поиск биохимических маркеров различных заболеваний, например онкологических [17-21], болезни Паркинсона [22].

Таким образом, поиск предиктивных биомаркеров, которые могли бы с достаточной степенью доказательности определить тактику ведения женщин с МС с целью успешной реализации репродуктивной функции, является актуальной задачей для здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования – сравнить метаболический профиль (показатели углеводного, липидного, аминокислотного обменов) пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла, и женщин с МС, с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. На основании полученных результатов раз-

работать прогностическую математическую формулу развития эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами была выделена основная группа - 45 пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Основная группа пациенток с МС выделена методом случайной выборки из когорты женщин, состоящих на учете у гинеколога-эндокринолога. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией, нормальным менструальным циклом. Диагноз МС выставлялся согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий - центральное ожирение (окружность талии у пациенток ≥ 80 см); дополнительные критерии: повышенный уровень триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л или 150 мг/дл); сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($<1,1$ ммоль/л), повышенное артериальное давление (систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.) или проведение лечения в связи с ранее диагностированной артериальной гипертензией, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ($>5,6$ ммоль/л) [23].

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в сыворотке крови утром натощак с помощью аппарата «Konelab 30» (Финляндия). Уровень инсулина определяли биохимическом анализаторе «AxIM» (США). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment) с определением показателя НОМА-IR - инсулин натощак (мкЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5, индекс Саго - глюкоза натощак (в ммоль/л) / инсулин натощак (в мкЕД/мл).

Липидный спектр сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Финляндия). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов определяли энзиматическим методом. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХСЛПНП) определяли методом химической преципитации без осаждения. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ (Климов А.Н., 1977).

С целью изучения аминокислотного обмена определяли в плазме крови концентрацию свободных аминокислот, их производных и метаболитов. Определялась концентрация 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), α -амино-адипиновой кислоты (α ААА), α -аминомасляной кислоты (α АВА), β -аминомасляной кислоты (β АВА), β -аланина (β Ala), γ -аминомасляной кислоты (ГАВА), аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспартата (Asp), валина (Val), гистидина (His), глицина (Gly), глутамина (Gln), глутамата (Glu), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), орнитина (Orn), серина (Ser), таурина (Tau), тирозина (Tyr), треонина (Thr), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), фосфоэтанолamina (PEA), цистатионина (Ctn), цистеиновой кислоты (CA), цистеинсульфиновой кислоты (CSA), цитруллина (Ctr), этаноламина (EA), фосфосерина (PSer), цистеина (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинглицин (CysGly), глутатиона (GSH) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilint 1100 с детектированием флюоресценции. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводились с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты) с помощью программы Agilint ChemStation A 10.01.

Статистические расчеты сделаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN - AXAR207F394425FA-Q). В качестве описательной статистики указывались медиана, 25%, 75%-ый процентиля. Сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые нами группы были сопоставимы по возрасту: 28 лет [23-32] средний возраст женщин основной группы и 29 [26-35] – женщин контрольной группы. Анализируемые группы не были различимы по росту:

Таблица 1 – Параметры углеводного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
Глюкоза, ммоль/л	5,80 [5,70 - 5,90]	5,9 [5,8-6,1]	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	9,3 [8,7 - 18,9]	9,3 [8,7-18,9]	>0,05
Индекс НОМА-IR	2,47 [2,02 - 4,86]	2,47 [2,02-4,86]	>0,05
Индекс Саго	0,581[0,308 - 0,692]	0,581 [0,308-0,692]	>0,05

Таблица 2 – Параметры липидного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
ТГ (ммоль/л)	1,88 [1,77 - 2,30]*	2,27 [1,91 - 2,53]	<0,01
Общий холестерин (ммоль/л)	5,10 [4,40 - 5,70]*	5,90 [5,60 - 6,30]	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,27 [1,22-1,51]	1,27 [1,15-1,47]	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	1,81 [1,56 - 2,02]*	2,27 [2,16 - 2,62]	<0,001
КА	2,86 [2,2-3,42]*	3,345 [2,63-4,2]	<0,05

Примечание: * - достоверно при $p < 0,05$.

164,4 см [162,3-170,1] и 167,3 см [164,2-172,3], соответственно ($p > 0,05$). Средний вес пациенток основной группы составил 82,4 кг [75,9-96,3], вес пациенток контрольной группы – 95,15 кг [88,4-101,2], ($p < 0,01$). ИМТ пациенток основной группы составил 31,134 кг/м² [27,951-35,197], у женщин контрольной группы – 33,372 кг/м² [31,997-35,342], ($p < 0,05$).

Исследуемые параметры углеводного обмена отражены в таблице 1. При сравнении показателей углеводного обмена не было выявлено статистически значимых различий по уровню глюкозы, инсулина, индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго.

При исследовании липидного спектра выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов, ХС и ХС ЛПНП, КА в основной группе (табл. 2).

Анализ пула свободных аминокислот показал, что в плазме крови женщин с МС и дисфункцией репродуктивной системы наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня 22 из 43 исследуемых параметров (табл. 3). Не выявлено достоверных различий в концентрации гомоцистеина, цистеинглицина, глутатиона, цистеиновой кислоты, фосфосерина, цистеинсульфиновой кислоты, аспартата, α -аминоасляной кислоты, фосфоэтанолamina, треонина, 1-метилгистидина,

β -аминоасляной кислоты, γ -аминоасляной кислоты, этаноламин, лизин.

Для выведения прогностической формулы эндокринного бесплодия у женщин с МС с помощью прикладных программ Statistica 10.0 проведен линейный дискриминантный, канонический анализ, анализ сопряженности с прямой пошаговой процедурой включения показателей липидного и аминокислотного обменов. При проведении дискриминантного анализа были исключены: ЛПВП, КА, цистеиновая кислота, фосфосерин, цистенсульфиновая кислота, глутатион, фосфоэтанолamin, α -аминоадипиновая кислота, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, β -аминоасляная кислота, гомоцистеин, серин, цитруллин, аланин, таурин, этаноламин, метионин, лейцин, изолейцин).

Значение Лямбда Уилкса составило 0,13077, $p < 0,0000$, что свидетельствует о хорошей дискриминации изучаемых признаков. Следует указать, что значение этого показателя принадлежит интервалу от 0 до 1. Результат Лямбда Уилкса для нашей выборки расположен ближе к нулю, что свидетельствует о хорошей дискриминации.

Характеристика показателей, включенных в модель (F_1), отражена в таблице 4.

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что

Таблица 3 - Аминокислоты и их производные в сравниваемых группах, нмоль/мл

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
Cys	417,12 [351,91 – 452,07]*	295,46 [242,23 – 340,23]	<0,001
Hcy	8,66 [7,24 - 11,71]	8,26 [5,95 - 10,08]	>0,05
CysGly	22,87 [20,22 - 25,98]	22,12 [19,8 - 24,25]	>0,05
GSH	5,38 [4,05 - 6,99]	5,35 [4,31 - 6,83]	>0,05
CA	0,32 [0,195 - 0,66]	0,36 [0,24 - 0,75]	>0,05
PSer	0,32 [0,24 - 0,49]	0,29 [0,22 - 0,55]	>0,05
CSA	0,38 [0,22 – 0,997]	0,59 [0,34 - 1,03]	>0,05
Asp	27,61 [23,03 - 47,66]	31,66[28,42 - 43,95]	>0,05
Glu	209,96 [166,03 – 264,02]*	182,64 [160,86 – 211,28]	<0,05
Asn	35,97 [31,05 – 41,10]*	32,48 [26,98 - 35,58]	<0,05
Ser	96,62 [79,45 - 116,15]*	71,26 [66,75 - 90,34]	<0,001
αAAA	1,93 [1,48 - 2,83]	1,89 [1,73 - 2,16]	>0,05
Gln	208,26 [160,04 – 335,45]*	146,8 [112,63 – 190,15]	<0,001
His	67,96 [60,75 - 74,46]*	51,72 [44,99 - 62,27]	<0,001
3MHis	2,99 [2,32 - 6,09]*	1,80 [1,47 - 3,34]	<0,01
Gly	116,34 [83,71 – 146,87]*	79,57 [65,02 - 97,55]	<0,001
PEA	8,73 [6,37 - 12,597]	6,96 [5,70 - 9,56]	>0,05
Thr	125,45 [107,42 – 143,68]	140,71 [111,28 – 169,32]	>0,05
1MHis	4,13 [3,40 - 5,27]	3,79 [2,89 - 4,56]	>0,05
Ctr	19,81 [17,37 - 25,48]*	15,3 [10,78 - 17,0]	<0,001
Arg	49,93 [42,48 - 62,31]*	43,95 [36,75 - 51,83]	<0,05
βAla	3,26 [2,58 - 4,22]*	1,99 [1,21 - 2,54]	<0,001
Ala	314,65 [247,32 – 412,99]*	260,39 [216,22 – 332,33]	<0,05
Tau	133,49 [105,01 – 160,22]*	88,57 [73,28 - 101,5]	<0,001
βABA	4,84 [3,21 - 10,68]	4,80 [2,48 - 12,69]	>0,05
GABA	1,24 [0,47 – 2,09]	1,24 [0,77 – 2,28]	>0,05
Tyr	58,41 [47,57 - 69,66]*	40,0 [33,12 - 46,1]	<0,001
αABA	17,79 [13,27 - 27,08]*	14,75 [10,94 - 18,16]	<0,05
EA	8,28 [6,63 - 9,65]	7,48 [6,29 - 9,16]	>0,05
Val	268,70 [212,60 – 297,36]*	177,93 [156,59 – 209,66]	<0,001
Met	20,58 [16,98 - 24,14]*	16,25 [13,78 - 17,96]	<0,001
Trp	49,71 [40,67 - 55,58]*	31,52 [28,23 - 41,0]	<0,001
Phe	58,11 [47,08 - 64,33]*	45,42 [40,18 - 53,37]	<0,001
Ile	69,69 [61,55 - 83,16]*	51,36 [44,45 - 63,94]	<0,001
Leu	122,31 [101,75 – 141,67]*	90,21 [77,64 - 102,62]	<0,001
Orn	66,47 [50,81 - 97,81]*	30,72 [20,56 - 45,72]	<0,001
Lys	183,01 [142,37 – 229,99]	164,47 [133,95 – 207,91]	>0,05

Примечание: * - достоверно при p<0,05.

наибольший вклад в дискриминантную функцию F_1 вносят переменные треонин (p<0,01), глицин (p<0,01), триглицериды (p<0,05), аспартат (p<0,01), орнитин (p<0,001), лизин (p<0,0001), валин (p<0,001), γ-аминомасляная

кислота (p<0,05), цистеинглицин (p<0,05), аспарагин (p<0,05).

Переменные, используемые в данной модели (F_1), позволяют классифицировать случаи с точностью 100% (табл. 5).

Таблица 4 – Характеристика показателей, включенных в модель (F_1), при проведении дискриминантного анализа

Показатель	Значения Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F для исключения - (1,61)	p	Толерантность	Коэффициент детерминации
Trp	0,131966	0,990926	0,44870	0,506097	0,354018	0,645982
Cys	0,131858	0,991740	0,40812	0,525899	0,468904	0,531096
ЛПНП	0,130769	1,000000	0,00001	0,997287	0,470617	0,529383
Thr	0,153353	0,852730	8,46254	0,005437	0,225916	0,774084
Gln	0,135195	0,967258	1,65866	0,203834	0,316959	0,683041
Gly	0,152359	0,858294	8,08996	0,006477	0,304607	0,695392
TГ	0,143764	0,909602	4,86973	0,032048	0,692601	0,307399
Asp	0,160229	0,816133	11,03926	0,001692	0,167366	0,832634
Orn	0,170755	0,765823	14,98346	0,000321	0,165642	0,834358
Lys	0,191135	0,684166	22,62000	0,000018	0,071076	0,928924
Val	0,168283	0,777075	14,05702	0,000469	0,114103	0,885897
GABA	0,143195	0,913218	4,65642	0,035866	0,408114	0,591886
Arg	0,137583	0,950469	2,55348	0,116481	0,215006	0,784994
CysGly	0,145437	0,899142	5,49638	0,023153	0,340520	0,659480
Asn	0,141908	0,921500	4,17419	0,046442	0,118881	0,881119
Phe	0,139342	0,938471	3,21260	0,079248	0,119119	0,880881
Tyr	0,135890	0,962314	1,91895	0,172246	0,161233	0,838767
β Ala	0,138839	0,941870	3,02415	0,088313	0,264853	0,735147
Glu	0,136065	0,961076	1,98450	0,165231	0,159866	0,840134
α ABA	0,134657	0,971124	1,45699	0,233204	0,289067	0,710933
His	0,134256	0,974023	1,30681	0,258527	0,183801	0,816199

Таблица 5 – Матрица классификации – процент правильной классификации в каждой из групп

Группа	Матрица классификации		
	процент	Основная группа p=.60000	Группа сравнения p=.40000
Основная группа	100,0000	45	0
Группа сравнения	100,0000	0	30
Общий	100,0000	45	30

Вычислены коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (табл. 6) с последующей оценкой коэффициента математической модели.

Стандартизированные коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (табл. 5) в совокупности с данными из таблица 6, позволяют значительно упростить дискриминантную функцию и привести ее к виду:

$$F_1 = 0,024 \times \text{Thr} - 0,0214 \times \text{Gly} + 0,065 \times \text{Asp} - 0,0444 \times \text{Orn} + 0,0416 \times \text{Lys} - 0,0237 \times \text{Val} - 0,11 \times \text{Asn} + 0,844 \times \text{TГ} \quad (1),$$

где Thr – треонин (нмоль/мл),

Gly – глицин (нмоль/мл),

Asp – аспарат (нмоль/мл),

Orn – орнитин (нмоль/мл),

Lys – лизин (нмоль/мл),

Val – валин (нмоль/мл),

Asn – аспарагин (нмоль/мл),

TГ – триглицериды (ммоль/л).

Выведено значение линейной дискриминантной функции $F_1=1$.

При $F_1 < 1$ прогнозируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F_1 \geq 1$ – низкий.

Нами выполнен расчет точности, чув-

Таблица 6 – Коэффициенты линейной дискриминантной функции (F_1)

Показатель	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Trp	-0,01638	-0,17172
Cys	0,00194	0,14236
ЛПНП	0,00174	0,00070
Thr	0,02411	0,86600
Gln	0,00329	0,34473
Gly	-0,02139	-0,73157
TГ	0,84379	0,38750
Asp	0,06502	1,12422
Orn	-0,04444	-1,27532
Lys	0,04156	2,26100
Val	-0,02370	-1,49921
GABA	-0,29658	-0,49460
Arg	-0,03688	-0,51481
CysGly	-0,15397	-0,58373
Asn	-0,11047	-0,87159
Phe	0,06956	0,77087
Tyr	-0,02803	-0,51856
β Ala	-0,29021	-0,50249
Glu	0,01062	0,52925
α ABA	0,04252	0,33900
His	-0,02887	-0,40323
Константа	11,82068	-
Кумулятивная доля	1,00000	

Таблица 7 Оценка прогностической формулы эндокринного бесплодия (F_1) у женщин с МС

Показатель	Полученные результаты
Всего женщин	75
Истинно-положительный результат	44
Ложноположительный результат	3
Истинно-отрицательный результат	27
Ложноотрицательный результат	1
Чувствительность предложенного метода	97,78%
Специфичность предложенного метода	90,00%
Точность предложенного метода	94,67%

ствительности и специфичности предложенной прогностической формулы эндокринного бесплодия (F_1) у женщин с МС. Точность предложенной нами формулы составила 94,67%, чувствительность формулы прогнозирования эндокринного бесплодия – 97,78%, специфичность – 90,00% (табл. 7).

Следовательно, применение предложенной нами прогностической формулы (F_1) позволяет с высокой степенью достоверно-

сти (95%) и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС.

Обсуждение

Традиционно комплексное обследование женщины, страдающей бесплодием, многогранно и сложно, включает в себя гормональ-

ное обследование по тестам функциональной диагностики, определение гормонов и их метаболитов в крови и моче, функциональные пробы, эндоскопические и ультразвуковое методы исследования. В случае верификации диагноза эндокринного бесплодия, пациентке предлагают комплекс индукции фолликулогенеза и овуляции, а также разнообразные методы вспомогательных репродуктивных технологий [9, 10, 24, 25]. Эта область гинекологии на сегодняшний день чрезвычайно финансово затратна. Дискриминантный анализ метаболомического профиля пациенток с МС, страдающих нарушениями генеративной функции, и женщинами с МС и реализованной репродуктивной функцией позволил вывести прогностическую формулу эндокринного бесплодия у данного контингента женщин.

Прогнозирование эндокринного бесплодия у женщин с МС возможно путем однократного исследования плазмы и определения содержания треонина (Thr), глицина (Gly), аспартата (Asp), орнитина (Orn), лизина (Lys), валина (Val), аспарагина (Asn) и определения в сыворотке крови триглицеридов (ТГ)

Пример 1. Пациентка М., 29 лет. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, изначально – регулярные, через 28-30 дней. На данный момент менструации редкие (через 55-120 дней). Задержки менструации начали прогрессировать с 27 лет. Половая жизнь с 22 лет, беременности не было. Масса тела увеличивалась с 27 лет после перенесенного стресса, на 30 кг за 2 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 104 кг, ИМТ - 35,1 кг/м². Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Избыточное оволосение на предплечьях, ногах, передней брюшной стенке. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус без особенностей. АД 120/80 мм рт.ст. Генитальный статус: гиперпигментация внутренней поверхности бедер, наружных половых органов. Наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка размерами 52x38x45 мм нормальной эхоструктуры, М-эхо – 1,9 мм, яичники: левый 40x36мм, правый 41x35 мм, оба кистозно изменены с утолщенной капсулой.

Диагноз: метаболический синдром. Ожирение II ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Синдром поликистозных яичников.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация треонина – 129,184 нмоль/мл, глицина \rceil 92,2333 нмоль/мл, аспартата \rceil 62,3709 нмоль/мл, орнитина \rceil 153,353 нмоль/мл, лизина \rceil 313,031 нмоль/мл, валина \rceil 451,068 нмоль/мл, аспарагина \rceil 39,7976 нмоль/мл, триглицеридов \rceil 2 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: – 1,9861, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

Пример 2. Пациентка С., 26 лет. Планирует беременность. Месячные с 12 лет, регулярные. Половая жизнь с 20 лет. Масса тела увеличилась с 16 лет после перенесенной тяжелой формы острого респираторного заболевания, за 10 лет прибавила 30 кг. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Особенности соматического статуса: артериальная гипертензия. Объективный статус: рост 167 см, вес 90 кг, ИМТ - 32,3 кг/м². АД – 140/90 мм рт.ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка 57x35x50 мм с ровными, нечеткими контурами, однородной эхоструктуры. М-эхо - 2 мм. Яичники не увеличены, с мелкими эхонегативными включениями,

Диагноз: метаболический синдром. Ожирение I ст. Артериальная гипертензия I ст.

Концентрация треонина – 97,965 нмоль/мл, глицина \rceil 57,6835 нмоль/мл, аспартата \rceil 21,2694 нмоль/мл, орнитина \rceil 27,1078 нмоль/мл, лизина \rceil 133,949 нмоль/мл, валина \rceil 118,233 нмоль/мл, аспарагина \rceil 21,607 нмоль/мл, триглицеридов \rceil 1,79 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получен результат: 3,1998, что соответствует низкому риску бесплодия.

Женщина забеременела в течение 2 месяцев.

Таким образом, предлагаемая формула позволяет прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС для выработки инди-

видуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

Заключение

1. Показатели углеводного обмена у пациенток с МС, страдающих дисфункцией репродуктивной системы, и пациенток с МС и реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом статистически значимо не различимы.

2. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы определены более значимые нарушения липидного обмена, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев.

3. Наиболее значимые особенности метаболизма выявлены в аминокислотном обмене у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой.

4. На основании показателей метаболического профиля создана математическая формула, позволяющая прогнозировать эндокринное бесплодие у пациенток с МС с высокой степенью достоверности (95%) и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

Литература

1. Дубоссарская, З. М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 2. – С. 28-38.
2. Никифорова, А. Пищевые добавки – законсервированная угроза здоровью [Электронный ресурс] / А. Никифорова // Мегapolis здоровья : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.megapolis-ural.ru/cgi-bin/articles/view.cgi?id=861>. – Дата доступа: 05.09.2015.
3. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56-60.
4. Беляков, Н. А. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / Н. А. Беляков, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 74-87.
5. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 17-19.
6. Подзолкова, В. Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины : учеб. пособие / В. Н. Подзолкова, И. В. Кузнецова, О. Л. Глазкова. – Москва : РГМУ, 2006. – 30 с.
7. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология : рук. для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – СПб. : СОТИС, 1995. – 224 с.
8. Barbieri, R. I. Hyperandrogenic disorders / R. I. Barbieri // Clin. Obstet. Gynec. – 1990 Sep. – Vol. 33, N 3. – P. 640-654.
9. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
10. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 528 с.
11. Burghen, G. A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease / G. A. Burghen, J. R. Givens, A. E. Kitabchi // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980 Jan. – Vol. 50, N 1. – P. 113-116.
12. Lake, J. K. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life / J. K. Lake, C. Power, T. J. Cole // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1997 Jun. – Vol. 21, N 6. – P. 432-438.
13. Poretsky, L. On paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states / L. Poretsky // Endocr. Rev. – 1991 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 3-13.
14. Nestler, J. Role of obesity and insulin in development of anovulation / J. Nestler // Ovulation induction: Basic science and clinical advances / ed. M. Filicori, C. Flamigni. – Amsterdam : Elsevier Science BV, 1994. – P. 103-113.
15. Nordstrom, A. Metabolomics: moving to the clinic / A. Nordstrom, R. Lewensohn // J. Neuroimmune. Pharm. – 2010 Mar. – Vol. 5, N1. – P. 4-17.
16. Daviss, B. Growing pains for metabolomics / B. Daviss // The Scientist. – 2005 Apr. – Vol. 19, N 8. – P. 25-28.
17. Silva, C. L. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry / C.

- L. Silva, M. Passos, J. S. Camara // Brit. J. Cancer. – 2011 Dec. – Vol. 105, N 12. – P. 1894-1904.
18. Metabolite profiling of human colon carcinoma - deregulation of TCA cycle and amino acid turnover / C. Denkert [et al.] // Mol. Cancer. – 2008 Sep. – Vol. 7, N 72. – P. 72.
 19. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy / K. W. Jordan [et al.] // Dis. Colon & Rectum. – 2009 Mar. – Vol. 52, N 3. – P. 520-525.
 20. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression / A. Sreekumar [et al.] // Nature. – 2009 Feb. – Vol. 457, N 7231. – P. 910-914.
 21. Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification / Q. Bu [et al.] // Comb. Chem. High. Thorough. Screen. – 2012 Mar. – Vol. 15, N 3. – P. 266-275.
 22. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update) / S. Sharma [et. al.] // Neurochem. Int. – 2013 Sep. – Vol. 63, N 3. – P. 201-229.
 23. Чубриева, С. Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С. Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 63-69.
 24. Способ диагностики бесплодия у женщин : пат. 2063631 Российской Федерации : МПК G01N33148 / В. Г. Скопичев [и др.] ; заявитель Санкт-Петербургский университет. – № 5058655/14 ; заявл. 14.08.92 ; опубл. 10.07.96.
 25. Способ прогнозирования репродуктивных нарушений у девочек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода с помощью метода регрессивного анализа : пат. 2440027 Российской Федерации : МПК А61В5/107 А61В8/00 / И. В. Жуковец, Т. С. Быстрицкая ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия Росздрава. – № 2010120113/14 ; заявл. 19.05.10 ; опубл. 20.01.12.

Поступила 20.07.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Ганчар Е.П. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, ул. М. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: lena-ganchar@rambler.ru – Ганчар Елена Петровна.

© КАРПУК И.Ю., 2015

ПРИМЕНЕНИЕ ВАЗЕЛИН-ЛАНОЛИНОВОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ НА НИКЕЛЬ

КАРПУК И.Ю.

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

Резюме.

В панели для определения аллергии к никелю входят растворы их солей в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность получаемых результатов. Таким образом, существует необходимость в определении наиболее диагностически значимой основы для растворения солей металлов и постановки кожных проб.

Цель исследования – разработать способ диагностики аллергии к металлам при помощи аппликационных проб с применением вазелин-ланолиновой основы для растворения $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве аллергена путем постановки аппликационных проб для выявления сенсибилизации к нему.

Разработан и клинически апробирован метод аппликационного тестирования с раствором соли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на вазелин-ланолиновой основе для выявления сенсибилизации организма к никелю.

Обследованы пациенты с непереносимостью металлов (n=30). Контрольную группу составили здоровые доноры (n=30).

Метод позволяет повысить диагностическую чувствительность теста на 16,7%, не понижая специфичность по сравнению с результатами постановки аппликационных проб с вазелиновой основой, и характеризуется отсутствием сомнительных реакций, возникающих при постановке аппликационных проб на вазелиновой основе.

Ключевые слова: аллергия, соль никеля, кожные пробы, диагностика.

Abstract.

Panels for the detection of an allergy to nickel include solutions of their salts in about g/100 ml or mol/l concentrations. However, they can differ in the solvents used in their production (water, alcohol, oils, vaseline), anions (chlorides, sulfates, nitrates, etc.). It causes a certain variability of the received results. Thus, there is a necessity for the determination of the diagnostically most significant basis for metal salts dissolving and for doing skin tests.

The research objective was to develop a technique of diagnosing an allergy to metals by means of application tests with the use of vaseline - lanolin basis for the dissolution of $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as an allergen by doing application tests for the detection of sensitization to it.

The method of application testing with $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ salt solution on vaseline - lanolin basis to determine sensitization of an organism to nickel has been developed and clinically tried.

Patients with intolerance to metals (n=30) have been examined. The control group was made up of almost healthy subjects (n=30).

This method allows to increase diagnostic sensitivity of the test by 16,7% ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0,001$), without lowering specificity in comparison with the results of doing application tests with vaseline basis, and is characterized by the absence of any doubtful reactions occurring while doing application tests on vaseline basis.

Key words: allergy, nickel salt, skin tests, diagnosis.

Повышение чувствительности к никелю является главной причиной аллергического дерматита вызванного металлическими изделиями [1, 2].

В Республике Беларусь проблеме непереносимости металлов посвящен ряд исследований [3-6], что указывает на ее высокую актуальность, однако эти исследования посвящены

изучению повышенной чувствительности к металлам, входящим в состав стоматологических сплавов. Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться признаками как соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, не позволяет в большинстве случаев точно установить аллергическую этиологию непереносимости, что мешает адекватной оценке диагностической эффективности методик, предлагаемых для диагностики аллергии на никель.

Одним из методов диагностики аллергии является постановка кожных тестов. Но, несмотря на достижения в области диагностики аллергии на металлы, специалисты сталкиваются с проблемой неясных результатов кожных тестов [7], что связано с токсическими и сомнительными результатами, которые обусловлены ошибками при их постановке. Например, при выборе высоких концентраций солей металлов могут возникать неспецифические токсические реакции, низкие концентрации могут стать предпосылкой для возникновения ложноотрицательных результатов.

Анализ специальной литературы убедительно показывает, что нет точных данных по воздействию на организм солей металлов в различных концентрациях при постановке аппликационных проб (АП). Так, Л.Д. Гожая предлагает использовать высокотоксичный бихромат калия $K_2Cr_2O_7$ в концентрации 0,5%, который по степени воздействия на организм относится к веществам 1-го класса опасности, а хлорид никеля в виде 5% раствора [8]. Остается неясным, из каких данных исходила автор при выборе солей и их концентраций.

Другие авторы [9] предлагают использовать 3% растворы сульфатов и хлоридов, хотя очевидно, что разные соли металлов различны по степени токсического воздействия на организм.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы солей Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка 1 г / 100 мл или 1 моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуслов-

ливает определенную вариабельность получаемых результатов. Так как панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях [10], но остается неясной достоверность результатов такой диагностики.

Известны способы диагностики аллергии к металлам при помощи аппликационных проб с применением в качестве растворителя (основы) воды, этилового спирта, вазелина [5]. Этиловый спирт обладает свойствами раздражающего характера и при местном применении вызывает локальное раздражение тканей, на фоне которого могут развиваться фармакологические эффекты рефлекторного и трофического характера. Вазелин, по нашему мнению, является наиболее подходящей обладает поверхностными свойствами, но соли металлов в нем не растворяются. Также недостатком вазелиновой основы является то, что возникает проблема интерпретации кожных тестов [5], что, по нашему мнению, связано с тем, что вазелин является гидрофобной основой [11] и соли, используемые для выявления гиперчувствительности, не способны в нем диссоциировать на составные компоненты и реакция кожи возникает не на причинный катион металла, а на его соль, что в полной мере не является достоверным признаком аллергии к металлу.

Таким образом, существует необходимость в разработке способа диагностики аллергии к металлам, позволяющего повысить его диагностическую чувствительность.

Цель исследования – разработать способ диагностики аллергии к металлам при помощи аппликационных проб с применением вазелин-ланолиновой основы для растворения $NiCl_2$ в качестве аллергена путем постановки аппликационных проб для выявления сенсibilизации к нему.

Материал и методы

Проведено обследование 30 пациентов, направленных в клинику кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с непереносимостью металлов, входящих в состав металлических изделий (зубных протезов, застежек на одеж-

де, бижутерии, посуды, монет, наручных часов, дентальных сплавов).

Во вторую группу (контрольную) вошли 30 практически здоровых человек, не предъявляющих жалоб на непереносимость металлов и не имеющих тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсibilизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических включений в полости рта, однако если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали пациентов с количеством зубопротезных единиц не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться признаками как соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на металлы обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в

исследование, выработанных для исключения других причин возникновения симптомов непереносимости металлов (табл. 1).

Для снижения роли гальванических токов в этиологии развивавшихся симптомокомплексов в исследуемой группе пациенты с наличием в полости рта двух и более разнородных сплавов (например, штампованно-паянного и литого мостовидного протеза) исключались из исследования. Но у некоторых пациентов с наличием одного типа причинной конструкции, включенных в исследование, определялись гальванотоки, наличие которых мы связываем не с общепринятым представлением о коррозии и наличием индуцированных гальванических токов металлическими зубопротезными материалами в полости рта, а с наличием хронического аллергического или неспецифического воспаления за счет сенсibilизации системы иммунитета к металлам.

Аллергообследование пациентов начинали с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости, отметить наличие сопутствующей патологии органов и систем, что служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, провести анализ клинических аспектов жалоб у пациентов с возникшими симптомами непереносимости.

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб,

Таблица 1 – Критерии включения/исключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним	Отсутствие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Наличие одного типа причинной конструкции во рту пациента	Наличие двух и более разнородных сплавов во рту пациента
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее 18 лет

которые возникают при расчесывании кожи в области последних, пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб в качестве тестовой субстанции нами была приобретена соль $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, которая встречается в составе неблагородных сплавов и характеризуется чистотой 99,9%.

В состав основы для аппликационных проб, наряду с вазелином, мы ввели ланолин, который способен эмульгировать до 150% воды, в которой растворяются соли металлов с образованием эмульсий типа вода/масло [11].

Для получения 3% раствора соли металла в ступку помещали 0,425 г воды очищенной (по стандартному каплемеру – 9 капель), в которой растворяли навеску соли металла 0,6 г и измельчали всё в ступке под пестиком, т.к. нижеуказанные соли – крупнокристаллические вещества. Вазелин 17,7 г в фарфоровой чашке сплавляли с ланолином безводным 1,7 г и этим сплавом эмульгировали водный раствор соли в ступке до появления характерного потрескивания. Полученную мазь тщательно перемешивали до получения однородной массы с однородным цветом.

Пациентам с непереносимостью металлов наклеивали лейкопластырь «Унипласт Фиксирующий» 5x500 см на нетканой основе с солями металлов, растворенными в вазелино-ланолиновой мази и солями металлов, эмульгированными в вазелине, в область спины по правой и левой лопаточным линиям. В качестве негативных контролей использовали чистый медицинский вазелин и вазелин с ланолином. Обновление диагностических растворов проводили не реже 2-3 недель.

Оценку результатов проводили через 3, 24, 48 часов.

Интерпретацию результатов кожного тестирования проводили в соответствии с рекомендациями международной научной группы контактных дерматитов:

«-» – отрицательная реакция;

«+» – слабopоложительная реакция (эритема, инфильтрация, папулы);

«++» – положительная реакция (эритема, инфильтрация, папулы, одиночные везикулы);

«+++» – резкоположительная реакция (множественные везикулы, буллезная реакция);

«+-» – сомнительная реакция (гомогенная эритема, отсутствие инфильтрации и везикул);

«IR» – локальное контактное раздражение (разрозненные точечные участки эритемы отсутствие инфильтрации);

«NT» – не тестировались.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

Обновление диагностических растворов проводили не реже 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [10].

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

Через 3 часа после постановки АП с раствором никеля (II) хлористого (NiCl_2) в концентрации 3% количество отрицательных результатов в опытной и контрольной группах составило 30 (100%), сомнительных, слабopоложительных и положительных реакций не выявлено на обеих основах (табл. 2, 3).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций с вазелиновой основой составило 23 (76,7%), сомнительных – 2 (6,7%), количество положительных результатов 5 (16,6%), при этом нужно отметить появление в контрольной группе одной сомнительной реакции.

Результаты постановки АП с вазелино-ланолиновой основой были следующими: число отрицательных реакций составило 21 (70%), сомнительных – 1 (3,3%), количество положительных результатов составило 8 (26,6%), а в контрольной группе отмечена одна положительная реакция (табл. 2, 3).

После 48 часов количество отрицательных реакций составило 17 (56,7%) с вазелиновой основой, сомнительных реакций – 1 (3,3%), и положительных – 12 (40,0%). В контрольной группе спустя 48 часов наблюдали 1 (3,3%) сомнительную реакцию и 1 (3,3%) положительную и 28 (93,4%) отрицательных реакций.

С вазелин-ланолиновой основой в опытной группе выявлено 13 (43,3%) отрицатель-

Таблица 2 – Результаты проведения аппликационных кожных проб с раствором соли NiCl₂ (3%) с вазелиновой и вазелин-ланолиновой основами в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=30) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелиновой основой			Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелин-ланолиновой основой		
	-	+ -	+ / + + / + + +	-	+ -	+ / + + / + + +
3	30 (100%)	-	-	30 (100%)	-	-
24	23 (76,7%)	2 (6,7%)	5 (16,6%)	21 (70 %)	1 (3,3%)	8 (26,7%)
48	17 (56,7%)	1 (3,3%)	12 (40,0%)*	13 (43,3%)	-	17 (56,7%)*

Примечание: * – отличие результатов с вазелиновой от вазелин-ланолиновой основы с $p_{Wilcoxon} < 0,001$.

Таблица 3 – Результаты проведения аппликационных кожных проб с раствором соли NiCl₂ (3%) в контрольной группе пациентов (n=30) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелиновой основой			Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелин-ланолиновой основой		
	-	+ -	+ / + + / + + +	-	+ -	+ / + + / + + +
3	30 (100%)	-	-	30 (100%)	-	-
24	29 (96,7%)	1 (3,3%)	-	29 (96,7%)	-	1 (3,3%)
48	28 (93,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	29 (96,7%)	-	1 (3,3%)

ных реакций и 17 (56,7%) положительных, в то время как в контрольной группе отмечена 1 (3,3%) положительная реакция и 29 (96,7%) отрицательных реакций (табл. 1, 2).

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о повышении чувствительности метода постановки АП с вазелино-ланолиновой мазью на 16,7% через 48 часов после постановки по сравнению с вазелиновой основой в группе пациентов с непереносимостью металлов (табл. 4). В то время как в контрольной группе пациентов, без непереносимости, через 48 часов после постановки АП у одного пациента отмечена положительная реакция с вазелино-ланолиновой мазью и вазелиновой основой, что может быть связано с

наличием скрытой сенсибилизации у пациента к никелю. Кроме того, с вазелиновой основой отмечено наличие сомнительной реакции в контрольной группе как через 24, так и через 48 часов после постановки, что может быть связано с неспецифическим раздражением кожи недиссоциированной солью NiCl₂ • 6H₂O.

Приведенные ниже клинические примеры демонстрируют эффективность предлагаемого способа для диагностики аллергии к металлам.

Клинический пример 1

Пациент К., 48 лет, мужчина. Обратился на кафедру общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ»

Таблица 4 – Сравнение результатов проведения аппликационных кожных проб с раствором соли NiCl₂ (3%) в опытной и контрольной группах пациентов через 48 часов

Соли и группы	Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелиновой основой			Количество положительных и отрицательных результатов АП абс. (%) с вазелин-ланолиновой основой		
	-	+ -	+ / + + / + + +	-	+ -	+ / + + / + + +
NiCl ₂ опыт (n=30)	17 (56,7%)	1 (3,3%)	12(40,0%)*	13(43,3%)	-	17(56,7%)*
NiCl ₂ контроль (n=30)	28 (93,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	29(96,7%)	-	1(3,3%)

Примечание: * – отличие результатов с вазелиновой от вазелин-ланолиновой основы с $p_{Wilcoxon} < 0,001$.

с жалобами на жжение слизистой оболочки щеки и десны в области литых коронок, изготовленных на этой же кафедре два месяца назад, из Ni-Cr сплава. Со слов пациента, вышеупомянутые симптомы появились спустя 5 дней после фиксации коронок. Проводилась симптоматическая терапия, не давшая положительного результата. Из анамнеза: впервые жалобы на жжение появились при использовании штампованно-паянными мостовидными протезами, за два года до протезирования литыми коронками по поводу которых пациент обратился, также пациент не может носить наручные часы по причине возникновения контактного дерматита.

Объективно: в области литых коронок десна отечна, гиперемирована, кровоточит. Маргинальная адаптация коронок удовлетворительная. Коррекция гигиены и назначение дополнительных полосканий полости рта 0,1% раствором хлоргексидина в течение одной недели к исчезновению симптомов воспаления десны не привели.

Пациент направлен на кафедру клинической иммунологии и аллергологии УО «ВГМУ» для постановки аппликационных проб с солями металлов.

Пациенту проведена постановка АП с хлоридами Ni²⁺ на вазелиновой и вазелин-ланолиновой основах. Уже через 24 часа отмечена положительная реакция к раствору NiCl₂ на основе вазелино-ланолиновой мази, а на вазелиновой не отмечено. Через 48 часов реакция к раствору NiCl₂ на основе вазелино-ланолиновой мази стала более выраженной (резкоположительной), а на основе вазелина отмечена сомнительная реакция.

Пациенту были сняты литые коронки из никель-хромового сплава и изготовлены цельнолитые коронки из кобальто-хромового сплава. Повторно пациент был назначен спустя 2 недели, 1 месяц и 6 месяцев. В моменты осмотра данного пациента в указанные временные интервалы жалоб со стороны пациента не отмечено. Объективно: в области литых коронок десна бледно-розового цвета.

Клинический пример 2

Пациентка Н, 49 лет, женщина. Обратилась на кафедру общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ» с жалобами на появление гиперемии и зуда

щеки в области штампованно-паянного мостовидного протеза. Протезы изготовлены 1 год назад. Со слов пациентки, вышеупомянутые симптомы появились около 7 месяцев тому назад и постепенно нарастают. Из анамнеза установлено, что пациентка работает на предприятии по утилизации металлических изделий. Отмечает, что после контакта со сплавами меди возникает контактный дерматит в области кистей рук, то же самое возникает и после ношения изделий, содержащих никель.

Объективно: в области металлических коронок щека отечна, гиперемирована. Маргинальная адаптация коронок удовлетворительная. Коррекция гигиены и назначение дополнительных полосканий полости рта 0,1% раствором хлоргексидина в течение одной недели к исчезновению симптомов воспаления десны не привели.

При постановке АП с хлоридом Ni²⁺ на вазелиновой и вазелин-ланолиновой основах выявлена положительная реакция к Ni²⁺ через 24 часа и резкоположительная через 48 часов к раствору хлоридом Ni²⁺ на вазелин-ланолиновой основе, а с вазелиновой основой реакция была отрицательной. После замены штампованно-паянного мостовидного протеза на металлокерамический с каркасом из кобальто-хромового сплава жалобы и симптомы у пациентки исчезли.

Таким образом, положительным эффектом предполагаемого способа диагностики аллергии к металлам является то, что он позволяет повысить диагностическую чувствительность теста на 16,7%, не понижая специфичность по сравнению с результатами постановки АП с вазелиновой основой. Метод характеризуется отсутствием сомнительных реакций.

Заключение

1. Разработан и клинически апробирован метод аппликационного тестирования с раствором соли NiCl₂ на вазелин-ланолиновой основе для выявления сенсibilизации организма к никелю.

2. Метод позволяет повысить диагностическую чувствительность теста на 16,7 %, не понижая специфичность по сравнению с результатами постановки АП с вазелиновой основой, и характеризуется отсутствием со-

мнительных реакций, возникающих при постановке АП на вазелиновой основе.

Литература

1. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach / A. Schnuch [et al.] // Contact Dermatitis. – 2002 Jul. – Vol. 47, N 1. – P. 32–39.
2. Мойсейчик, П. Н. Формирование аллергических реакций в зависимости от сочетанного воздействия гаптенов / П. Н. Мойсейчик, А. Н. Скепьян // Состояние стоматологической помощи населению и пути ее совершенствования в условиях переходной экономики : материалы 3 съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 213–214.
3. Прогнозирование, диагностика и профилактика аллергических реакций в ортопедической стоматологии : метод. рекомендации / сост. П. Н. Мойсейчик [и др.]. – Минск, 1999. – 23 с.
4. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
5. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митрошин, И. Д. Понякина. – Москва : Либроком, 2010. – 208 с.
6. Гожая, Л. Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов : метод. пособие для врачей-стоматологов / Л. Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
7. Полуев, В. И. Профессиональные риски и профессиональная ответственность работников стоматологического профиля / В. И. Полуев, В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков // Стоматология для всех. – 2001. – № 2. – С. 40–43.
8. Mallo, P. L. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review / P. L. Mallo, D. C. Diaz // Med. Oral. – 2003. – Vol. 8, N 5. – P. 334–347.
9. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Национальная академия микологии. – 2001. – 330 с.
10. Brasch, J. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) / J. Brasch, J. Geier, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 2005 Dec. – Vol. 33, N 6. – P. 375–380.
11. Кугач, В. В. Курс лекций по аптечной технологии лекарственных средств / В. В. Кугач. – Витебск : ВГМУ, 2002. – 372 с.

Поступила 24.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Карпук Иван Юрьевич – к.м.н, доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии 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 клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

© КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЩУПАКОВА А.Н., 2015

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ЕЕ НЕПАРНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ

КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЩУПАКОВА А.Н.

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

Резюме.

Изучены особенности функционирования иммунной и липидтранспортной системы у 100 пациентов с атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, клинически проявляющимся хронической абдоминальной ишемией.

Выявлена взаимосвязь функционирования системы иммунитета и липидтранспортной системы у пациентов с хронической абдоминальной ишемией, обусловленной атеросклерозом. Это проявляется особенностями клеточного, неспецифического гуморального звеньев иммунитета при различных типах дислипидемии. Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием общего холестерина сыворотки крови и количеством Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических, холестерина липопротеинов низкой плотности и количеством Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических и отрицательная корреляционная зависимость между содержанием общего холестерина и фагоцитарным числом. Данная тенденция сохраняется у лиц с большим и малым содержанием в сыворотке крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Обнаружено снижение интенсивности поглотительной активности нейтрофилов, проявляющееся уменьшением фагоцитарного индекса и повышением фагоцитарного киллинга, что может свидетельствовать в пользу наличия персистирующей хронической инфекции у пациентов с атеросклерозом артерий брюшной полости, клинически проявляющейся хронической абдоминальной ишемией.

Ключевые слова: иммунитет, липидтранспортная система, атеросклероз, хроническая абдоминальная ишемия.

Abstract.

The peculiarities of immune and lipidtransport systems functioning in 100 patients with atherosclerosis of abdominal aorta and its unpaired visceral branches, clinical manifestation of which was chronic abdominal ischemia, have been studied.

The interrelation of the functioning of the immune system and lipidtransport system in patients with chronic abdominal ischemia caused by atherosclerosis has been determined. It is manifested in the peculiarities of cellular, non-specific humoral links of immunity in different types of dyslipidemia.

There is a direct correlation dependence between the total cholesterol content of blood serum and the number of total T-lymphocytes, CD4 cells, CD8 cells, LDL cholesterol and the quantity of total T-lymphocytes, CD4 cells, CD8 cells and a negative correlation dependence between the content of total cholesterol and phagocytic number. The given tendency remains in persons with the large and small content of total cholesterol and LDL cholesterol in blood serum. The decreased intensity of absorbing activity of neutrophiles has been found that manifests itself in the reduction of phagocytic index and the increase of phagocytic killing; this may testify to the presence of chronic persistent infection in patients with atherosclerosis of abdominal arteries, clinical manifestation of which is chronic abdominal ischemia..

Key words: immunity, lipidtransport system, atherosclerosis, chronic abdominal ischemia.

Многочисленные исследования свидетельствуют о существенной роли иммунного

воспаления в атерогенезе [1]. На связь атеросклероза и воспаления впервые обратил вни-

мание Rayer (1825). В дальнейшем Вирховым этот принцип был положен в основу теории атеросклероза [2]. Система иммунитета участвует в регуляции метаболизма, поддержании физиологического гомеостаза организма, пролиферации клеток и регенерации тканей. Неиммунные и иммунные ее функции тесно взаимосвязаны и опосредуются цитокинами [3, 4]. Установлено, что увеличенное содержание общего холестерина и β -липопротеинов сопровождается увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов, зависящей от особенностей функционирования системы иммунитета [5]. Некоторые указывают на рост количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов при снижении числа В-лимфоцитов при увеличении ОХС сыворотки крови у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца [6]. Пристальное внимание научной общест­венности обращено на исследование роли иммунологических процессов в патогенезе ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения [7-9]. Высокая распространенность, неуклонно прогрессирующее течение, ранняя инвалидизация, значительный удельный вес в структуре заболеваемости и летальности при хронической абдоминальной ишемии (ХАИ), обусловленной атеросклерозом, требуют совершенствования методов диагностики и лечения пациентов с ХАИ [9].

Целью данной работы было установить особенности функционирования иммунной и липидтранспортной системы у пациентов с атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, клинически проявляющимся хронической абдоминальной ишемией.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 60 практически здоровых лиц (28 женщин и 32 мужчины в возрасте 30-60 лет, средний возраст - $50,08 \pm 7,79$ лет), вошедших в контрольную группу (1 группа), и 100 пациентов (52 женщины и 48 мужчин в возрасте 30-60 лет, средний возраст $53,48 \pm 4,26$ года), у которых по результатам ультразвукового исследования было диагностировано атеросклеротическое поражение брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, клинически проявляющейся ХАИ (2 группа).

Всем выполнено исследование липидного состава сыворотки крови. Для определения содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Согма». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них. Стандартными расчетными методами определяли количество холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Для оценки функционирования системы иммунитета (СИ) производилась количественная оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов методом фенотипирования с помощью антиCD-диагностикумов [10]. Определение сывороточных Ig A, M, G проводили методом двойной радиальной иммуноинфузии по Манчини. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли на основе реакции преципитации ЦИК 3,5% раствором полиэтиленгликоля. Для оценки фагоцитарного звена системы иммунитета исследовали количество и функциональную активность нейтрофилов крови по методике, разработанной Д.К. Новиковым и соавт. [11]. Устанавливали поглотительную активность нейтрофилов по поглощению кандид, вычисляли фагоцитарное число (ФЧ) - среднее число поглощенных частиц, рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) - процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, определяли переваривающую активность - фагоцитарный киллинг (ФК).

Результаты и обсуждение

Изменения липидного состава сыворотки крови в сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц (1 группа), были обнаружены у 90 (90%) пациентов с атеросклерозом артерий брюшной полости, клинически проявляющимся ХАИ (2 группа). Из данных, представленных в таблице 1, видно, что уровень ОХС ($6,12 \pm 1,25$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($3,89 \pm 1,29$ ммоль/л) и триглицеридов ($2,22 \pm 1,52$ ммоль/л) в сыворотке крови пациентов 2 группы оказался выше ($p < 0,0001$), чем в контрольной группе.

При изучении особенностей функционирования СИ у пациентов с ХАИ (2 груп-

Таблица 1 – Липидный состав сыворотки крови обследованных (M±δ)

Показатель	1 группа	2 группа	p
ОХС, ммоль/л	4,8±	6,12±	p<0,00001
ТГ, ммоль/л	1,27±0,35	2,22±	p<0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±	3,89±	p<0,00001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,25	1,22±	p<0,05

Таблица 2 – Показатели неспецифической резистентности обследованных (M±δ)

Показатель	Контрольная группа (n=60)	Пациенты с ХАИ (n=100)
Фагоцитарная активность лейкоцитов:		
ФЧ, %		
через 30 минут	2,43±0,14	2,38±0,5
через 60 минут	2,53±0,16	2,5±0,63
ФИ, %		
через 30 минут	71,49±2,03	65,31±8,7%*
через 60 минут	70,69±2,69	63,37±9,53%*
ФК, %		
через 30 минут	26,09±6,69	34,33±10,1%*
через 60 минут	26,96±6,41	36,96±6,62%*
Ig G, г/л	13,66±2,73	14,4±3,58
Ig M, г/л	1,74±0,32	2,79±0,76*
Ig A, г/л	1,59±0,24	1,64±0,62

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна p<0,05.

па) обнаружен дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета. Выявлено достоверное (p<0,001) повышение по отношению к 1 группе содержания в крови количества Т-лимфоцитов общих у 23% человек, снижение - у 19%. Среднее значение Т-лимфоцитов общих (Е-РОК) составило 63,31±5,62%, что превышало (p<0,0001) данные, полученные в 1 группе. У 15% пациентов с ХАИ наблюдалось повышение (p<0,05) числа Т-хелперов (среднее значение в группе 39,02±4,17%), у 23% - Т-супрессоров/ цитотоксических (28,55±1,48%), у 19% - Т-лимфоцитов активных (35,08±4,64%), у 58% - В-лимфоцитов (CD20) (16,09±3,51%). При оценке кинетики фагоцитоза и скорости киллинга дрожжевых клеток фагоцитами через 30 и 60 минут инкубации было обнаружено достоверное (p<0,05) в сравнении с 1 группой уменьшение ФИ, который через 30 и 60 минут инкубации был равен 65,31±8,7% и 63,37±9,53%, и повышение ФК через 30 (34,33±10,1%) и 60 (36,96±6,62%) минут инкубации, что свидетельствует о снижении поглотительной активности нейтрофилов и об интенсивном лизисе поглощённых клеток (табл. 2). У 16% пациентов с ХАИ обнаружено

повышение содержания IgM (среднее значение 2,79±0,76 г/л).

Полученные данные свидетельствуют о гетерогенности изменений иммунологических показателей у пациентов с ХАИ, ассоциированной с атеросклерозом артерий брюшной полости. У 26% человек были повышенные, а у 32% - выявлены низкие показатели неспецифической резистентности.

С целью детального анализа системы иммунитета в совокупности с функцией липидтранспортной системы пациенты с ХАИ были распределены на четыре группы соответственно степени выраженности холестеринемии согласно Европейской классификации (табл. 3). В первую группу вошло 27 человек с нормальным содержанием ОХС - уровень ОХС до 5,2 ммоль/л (среднее значение в группе 4,55±0,52 ммоль/л), во вторую - пациенты (n=33) с легкой степенью гиперхолестеринемии - уровень ОХС 5,22-6,45 ммоль/л (6,08±0,3 ммоль/л), в третью - 21 человек с умеренной степенью гиперхолестеринемии - уровень ОХС 6,5-7,3 ммоль/л (6,85±0,27 ммоль/л), в четвертую - лица (n=19) с высокой степенью гиперхоле-

Таблица 3 – Состояние клеточного иммунитета у пациентов с ХАИ в зависимости от уровня общего холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови ($M \pm \delta$)

Показатель, %	ОХС < 5,2	ОХС 5,21-6,5	ОХС 6,5-7,3	ОХС > 7,3
Т-лимфоциты общие	59,7±4,12	61,36±3,74	67,39±4,28	72,13±2,21
Т-лимфоциты активные	27,16±5,27	29,49±5,46	31,47±6,87	31,56±5,09
Т-хелперы	36,92±3,72	38,24±2,46	41,01±3,77	44,58±2,58
Т-супрессоры/цитотоксические	21,85±2,78	23,52±3,32	26,4±3,88	28,68±1,64
В-лимфоциты CD20	16,4±3,36	15,24±4,36	16,05±2,54	18,28±3,9
ФИ	71,20±7,43	63,76±8,06	62,94±7,48	60,86±12,58
ФЧ	2,75±0,66	2,23±0,34	2,24±0,3	2,53±0,64

стеринемии, уровень ОХС более 7,31 ммоль/л ($7,56 \pm 0,2$ ммоль/л).

В первой и второй группах пациентов число Т-лимфоцитов общих отличалось ($p < 0,0001$) от значений в третьей и четвертой группах. Определялась положительная корреляция между количеством ОХС и Т-лимфоцитов общих ($r = +0,72$, $p < 0,00001$). При анализе уровня Т-лимфоцитов активных данная тенденция сохранялась.

С увеличением уровня ОХС число Т-супрессоров/цитотоксических увеличивалось и достигало максимальных цифр ($28,68 \pm 1,64\%$) при уровне ОХС более 7,3 ммоль/л ($p < 0,00001$). В целом выявлена положительная корреляция между уровнем ОХС и числом Т-супрессоров/цитотоксических ($r = +0,52$, $p < 0,00001$).

Число Т-хелперов также увеличивалось с ростом уровня ОХС крови, а ФИ - снижался. Имелась положительная корреляция между уровнем ОХС и числом Т-хелперов ($r = +0,58$, $p < 0,00001$) и умеренная отрицательная корреляция между уровнем ОХС и показателем ФИ ($r = -0,47$, $p = 0,015$). С ростом количества ОХС обнаружено снижение значения ФЧ с $2,75 \pm 0,66\%$ в первой группе до $2,53 \pm 0,64\%$ в четвертой группе.

Анализируя коэффициенты корреляции в первой группе, можно отметить, что была слабая положительная корреляция между уровнем ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих ($r = 0,26$, $p < 0,05$), значением ТГ и числом В-лимфоцитов CD20 ($r = -0,54$, $p = 0,013$). Во второй группе имелась положительная корреляция между уровнем ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих ($r = +0,43$, $p = 0,026$), Т-хелперов ($r = +0,54$, $p = 0,0015$), отрицательная - между концентрацией ОХС и числом

В-лимфоцитов CD 20 ($r = -0,50$, $p < 0,05$); значением ХС ЛПВП и количеством Т-супрессоров/цитотоксических ($r = -0,39$, $p = 0,025$); концентрацией ТГ и числом В-лимфоцитов CD20 ($r = -0,36$, $p = 0,04$). В третьей группе выявлена положительная корреляция между количеством ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r = +0,71$, $p < 0,00001$), Т-хелперов ($r = +0,55$, $p = 0,0027$); значением ФИ и концентрацией ХС ЛПВП ($r = +0,59$, $p = 0,0026$), отрицательная - между уровнем ХС ЛПНП и количеством Т-хелперов ($r = -0,42$, $p < 0,05$). В четвертой группе отмечалась положительная корреляция между значением ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r = +0,43$, $p < 0,05$), ФЧ ($r = +0,47$, $p < 0,05$); значением ХС ЛПВП и количеством Т-супрессоров/цитотоксических ($r = +0,81$, $p = 0,026$).

Таким образом, по результатам проведенного анализа существует влияние ОХС на количество общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических, значение ФЧ у пациентов с атеросклерозом артерий брюшной полости, страдающих ХАИ.

Для оценки состояния СИ в зависимости от уровня ХС ЛПНП пациенты с ХАИ были разделены на четыре группы. Первая группа состояла из лиц ($n = 15$) с уровнем ХС ЛПНП до 2,6 ммоль/л (среднее значение в группе $1,81 \pm 0,55$ ммоль/л), вторая группа ($n = 36$) - с уровнем ХС ЛПНП от 2,61 до 3,4 ммоль/л ($3,1 \pm 0,24$ ммоль/л), третья группа ($n = 25$) - с уровнем ХС ЛПНП 3,41 - 5,05 ммоль/л ($4,26 \pm 0,4$ ммоль/л), четвертая группа ($n = 24$) - с уровнем ХС ЛПНП более 5,05 ммоль/л ($5,58 \pm 0,34$ ммоль/л) (табл. 4).

С ростом уровня ХС ЛПНП отмечалось увеличение количества Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических. Определялась положительная корреляция меж-

Таблица 4 – Состояние клеточного иммунитета у пациентов с ХАИ в зависимости от уровня ХС ЛПНП (ммоль/л) сыворотки крови (M±δ)

Показатель, %	ХС ЛПНП <2,6	ХС ЛПНП 2,6-3,4	ХС ЛПНП 3,41-5,05	ХС ЛПНП >5,05
Т-лимфоциты общие	59,21±3,79	59,81±3,8	63,97±5,54	70,02±2,1
Т-лимфоциты активные	26,66±5,97	28,49±5,03	30,68±6,41	28,6±4,42
Т-хелперы	37,45±2,14	37,08±3,23	39,12±4,3	43,89±2,37
Т-супрессоры/цитотоксические	21,79±3,81	22,74±2,72	24,88±3,93	26,14±1,8
В-лимфоциты CD20	15,91±3,45	15,72±5,14	16,1±3,16	17,02±2,44
ФИ	65,01±7,76	64,8±8,39	62,33±10,9	67,01±5,9
ФЧ	3,06±1,83	2,27±0,28	2,35±0,31	2,5±0,66

ду количеством ХС ЛПНП и Т-лимфоцитов общих ($r=+0,58$, $p<0,0001$), Т-хелперов ($r=+0,53$, $p<0,0001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,5$, $p<0,00001$). Между концентрацией ХС ЛПНП и числом В-лимфоцитов CD 20 ($r=+0,16$, $p<0,05$), значением ФЧ ($r=-0,24$, $p=0,04$) была слабая корреляционная зависимость.

При анализе коэффициентов корреляции у пациентов первой группы выявлена положительная корреляция между количеством ХС ЛПНП и числом Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,42$, $p<0,05$); уровнем ХС ЛПНП и количеством Т-хелперов ($r=+0,7$, $p<0,03$); числом В-лимфоцитов CD 20 и концентрацией ТГ ($r=+0,6$, $p<0,05$); отрицательная - между количеством Т-хелперов и уровнем ТГ ($r=-0,6$, $p<0,05$). У пациентов второй группы положительный коэффициент корреляции определялся между уровнем ХС ЛПНП и количеством Т-лимфоцитов общих ($r=+0,47$, $p<0,05$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,46$, $p<0,05$); отрицательный - между концентрацией ОХС и значением ФЧ ($r=-0,68$, $p=0,03$); ХС ЛПНП и ФЧ ($r=-0,43$, $p<0,05$). В третьей группе определен положительный коэффициент корреляции между количеством ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r=0,77$, $p<0,0001$), Т-лимфоцитов активных ($r=+0,38$, $p<0,05$), Т-хелперов ($r=+0,62$, $p<0,00001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,43$, $p=0,001$); значением ХС ЛПНП и количеством Т-лимфоцитов общих ($r=0,48$, $p=0,009$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,47$, $p<0,05$); уровнем ТГ и числом Т-лимфоцитов общих ($r=+0,44$, $p=0,0007$), Т-хелперов ($r=+0,44$, $p<0,03$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,41$, $p<0,03$). В четвер-

той группе был положительный коэффициент корреляции между концентрацией ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих ($r=0,65$, $p<0,05$); уровнем ХС ЛПНП и числом Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,86$, $p=0,005$); значением ТГ и количеством Т-лимфоцитов общих ($r=0,76$, $p=0,02$); отрицательный – между уровнем ХС ЛПНП и числом Т-супрессоров/цитотоксических ($r=-0,72$, $p=0,04$).

Для анализа показателей клеточного иммунитета в зависимости от уровня триглицеридов было выделено три группы: первая группа ($n=35$) - уровень ТГ до 1,8 ммоль/л (среднее значение в группе $1,09\pm0,45$ ммоль/л); вторая ($n=27$) - от 1,8 до 2,25 ммоль/л ($2,05\pm0,16$ ммоль/л); третья ($n=38$) - более 2,25 ммоль/л ($3,01\pm0,69$ ммоль/л).

При анализе показателей было обнаружено, что с увеличением содержания ТГ имелась тенденция к повышению уровня Т-лимфоцитов общих, Т-лимфоцитов активных, Т-супрессоров/цитотоксических, уменьшение ФИ, увеличение ФЧ (табл. 5).

При оценке коэффициентов корреляции в первой группе определялась положительная корреляция между количеством ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r=+0,47$, $p<0,02$); Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,41$, $p<0,05$); отрицательная – между уровнем ОХС и значением ФЧ ($r=-0,50$, $p<0,02$); ХС ЛПНП и ФЧ ($r=-0,58$, $p<0,003$); ТГ и ФЧ ($r=-0,53$, $p<0,05$). Во второй группе была положительная корреляция между количеством ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r=+0,81$, $p<0,0001$), Т-хелперов ($r=+0,58$, $p<0,02$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,52$, $p<0,04$), Т-лимфоцитов активных ($r=+0,50$, $p<0,04$); между количеством ХС ЛПНП и чис-

Таблица 5 – Состояние клеточного иммунитета у пациентов с ХАИ в зависимости от уровня триглицеридов (ммоль/л) сыворотки крови ($M \pm \delta$)

Показатель, %	ТГ <1,8	ТГ 1,8-2,25	ТГ >2,25
Т-лимфоциты общие	61,78±5,05	63,97±6,1	64,68±5,17
Т-лимфоциты активные	28,15±5,04	29,87±4,38	31,74±7,18
Т-хелперы	38,6±3,74	39,54±4,27	39,15±4,47
Т-супрессоры/цитотоксические	23,2±3,57	24,83±3,04	26,16±4,1
В-лимфоциты CD 20	16,39±3,54	14,93±4,27	16,39±3,12
ФИ	67,34±8,2	64,51±10,84	62,1±7,45
ФЧ	2,29±0,29	2,34±0,32	2,51±0,79

Таблица 6 – Состояние клеточного иммунитета у пациентов с ХАИ в зависимости от уровня ХС ЛПВП (ммоль/л) сыворотки крови ($M \pm \delta$)

Показатель, %	ХС ЛПВП <0,9	ХС ЛПВП >0,9
Т-лимфоциты общие	63,1±5,2	63,35±5,73
Т-лимфоциты активные	29,34±7,6	29,77±5,77
Т-хелперы	38,3±4,39	39,21±4,14
Т-супрессоры/цитотоксические	25,1±2,83	24,15±3,93
В-лимфоциты CD20	16,01±3,54	16,12±3,54
ФИ	64,8±9,05	62,3±6,62
ФЧ	2,62±1,06	2,33±0,39

лом Т-лимфоцитов общих ($r=+0,68$, $p<0,002$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,62$, $p=0,006$), Т-лимфоцитов активных ($r=+0,45$, $p<0,05$) и отрицательная - между концентрацией ХС ЛПНП и значением ФИ ($r=-0,52$, $p<0,05$), в третьей группе - положительная корреляция между количеством ОХС и числом Т-хелперов ($r=+0,61$, $p<0,00001$), Т-лимфоцитов общих ($r=+0,81$, $p<0,00001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,52$, $p=0,0006$), уровнем ХС ЛПНП и количеством Т-лимфоцитов общих ($r=+0,70$, $p<0,00001$), - Т-хелперов ($r=+0,60$, $p<0,0001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,49$, $p<0,002$).

Некоторые авторы также приводят данные, согласно которым увеличенное содержание ОХС и бета-липопротеинов сопровождалось достоверным увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличением ЦИК, Т- и В- лимфоцитов [5].

Для анализа показателей клеточного иммунитета в зависимости от уровня ХС ЛПВП сыворотки крови было выделено две группы (табл. 6). Первая группа ($n=48$) - уровень ХС ЛПВП до 0,9 ммоль/л (среднее значение в группе $0,87 \pm 0,04$ ммоль/л). Вторая группа

($n=52$) - уровень ХС ЛПВП более 0,9 ммоль/л ($1,31 \pm 0,40$ ммоль/л).

В первой группе определялась положительная корреляция между значением ОХС и Т-лимфоцитов общих ($r=+0,67$, $p<0,007$), Т-хелперов ($r=+0,50$, $p<0,05$); ХС ЛПНП и Т-лимфоцитов общих ($r=+0,53$, $p<0,05$), Т-хелперов ($r=+0,61$, $p<0,02$); и отрицательная - между ХС ЛПНП и ФЧ ($r=-0,50$, $p<0,05$). Во второй группе существовала положительная корреляция между уровнем ОХС и числом Т-лимфоцитов общих ($r=+0,75$, $p<0,0001$), Т-хелперов ($r=+0,51$, $p<0,0001$); ХС ЛПНП и Т-лимфоцитов общих ($r=+0,90$, $p<0,0001$); количеством ХС ЛПНП и Т-лимфоцитов общих ($r=+0,58$, $p<0,0001$), Т-хелперов ($r=+0,45$, $p=0,0003$), Т-супрессоров/цитотоксических ($r=+0,48$, $p=0,00002$); отрицательная - между значением ФЧ и концентрацией ОХС ($r=-0,42$, $p<0,02$), ХС ЛПНП ($r=-0,44$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,36$, $p<0,05$).

Заключение

1. У пациентов с хронической абдоминальной ишемией, ассоциированной с ате-

росклерозом артерий брюшной полости, установлен дисбаланс иммунологической реактивности организма в ассоциации с гиперхолестеринемией, а также выявлена взаимосвязь функционирования системы иммунитета и активности прямого транспорта холестерина. Обнаружено повышение ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой содержания в сыворотке крови количества Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических, Т-лимфоцитов активных, В-лимфоцитов (CD20), снижение - ИРИ.

2. При ХАИ, ассоциированной с атеросклерозом артерий брюшной полости, снижена интенсивность поглотительной активности нейтрофилов, проявляющаяся уменьшением ФИ и повышением ФК, что может свидетельствовать о наличии персистирующей хронической инфекции у пациентов с ХАИ.

Литература

1. Koenig, W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation / W. Koenig // *Europ. Heart. J.* - 1999. - Vol. 1. - P. 19-26.
2. Munro, J. M. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation / J. M. Munro, R. S. Cotran // *Lab. Invest.* - 1988 Mar. - Vol. 58, N 3. - P. 249-261.
3. Новиков, Д. К. Патология системы иммунитета / Д. К. Новиков. - Москва : Национальная академия микологии, 2003. - 368 с.
4. Хаитов, Р. М. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология.* - 1995. - № 4. - С. 3-8.
5. Головской, Б. В. Показатели клеточной активности у практически здоровых лиц, имеющих интегральные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Б. В. Головской, А. П. Шаврин // *Клиническая медицина.* - 1999. - № 12. - С. 27-29.
6. Доценко, Э. А. Взаимосвязь системы иммунитета и системы транспорта липидов / Э. А. Доценко, Г. И. Юпатов // *Достижения медицинской науки Беларуси.* - 2003. - Вып. VIII. - С. 112.
7. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease / E. Linnanmaki [et al.] // *Circulation.* - 1993 Apr. - Vol. 87, N 4. - P. 1130-1134.
8. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with coronary heart disease and acute myocardial infarction / P. Saikku [et al.] // *Lancet.* - 1988 Oct. - Vol. 2, N 8618. - P. 983-986.
9. Ойноткинова, О. Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / О. Ш. Ойноткинова, Ю. В. Немытин. - Москва : Медицина, 2001. - 312 с.
10. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. - Москва ; Витебск, 1996. - 244 с.
11. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основании моноклональных антител (инструкция на метод) / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // *Иммунология, аллергология, инфектология.* - 2000. - № 2. - С. 31-33.

Поступила 24.07.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям, профессор кафедры общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, профессор кафедры госпитальной терапии 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», деканат факультета повышения квалификации и переподготовки кадров. E-mail: schu-an@yandex.ru – Щупакова Алина Николаевна.

© СМІРНОВА О.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., 2015

ВЛИЯНИЕ ВЫХЛОПНЫХ ГАЗОВ ДВИГАТЕЛЕЙ ВНУТРЕННЕГО СГОРАНИЯ НА ВЫБРОС МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ ЛЕЙКОЦИТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

СМІРНОВА О.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю.

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

Резюме.

Цель – разработка и апробация метода диагностики гиперчувствительности к выхлопным газам двигателей внутреннего сгорания при хронических обструктивных заболеваниях легких путем оценки выделения миелопероксидазы (МПО) из нейтрофилов.

Материал и методы. В исследование включали больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней степени тяжести (n=37; 49 (42; 64) лет), пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы (БА) (n=42; 47 (39; 56) лет). Контрольная группа состояла из здоровых доноров без респираторной патологии (n=26; 44 (35; 57) лет). Кровь для исследования у больных забирали из периферической вены. Использовали реакцию выброса МПО из лейкоцитов крови после их инкубации с раствором выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания.

Результаты. После инкубации лейкоцитов крови больных ХОБЛ и БА с раствором токсиканта происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО. В группе больных с аллергической БА (n=42) реакция была положительна у 27 больных. В группе ХОБЛ (n=37) - у 24 больных. В контрольной группе (n=26) - у 10 доноров.

Заключение. Предложенный метод позволяет определить повышенную чувствительность лейкоцитов к выхлопным газам двигателей внутреннего сгорания, что может быть одним из диагностических критериев обструктивных заболеваний легких, а также позволяет выделить группу риска по данной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, астма, миелопероксидаза, выхлопные газы.

Abstract.

Objectives. To develop and test a method of diagnosing of hypersensitivity to exhaust gases of internal-combustion engines in chronic obstructive pulmonary diseases by evaluating the myeloperoxidase (MPO) release from neutrophils.

Material and methods. The patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n=37; age 49 (42; 64 years)) and patients with allergic bronchial asthma (BA) (n=42; age 47 (39; 56 years)) were included in the study. The control group consisted of healthy donors without any respiratory pathology (n=26, age 44 (35; 57 years)). For diagnosing the reaction of the myeloperoxidase release from blood leukocytes after their incubation with the solution of exhaust gases of internal-combustion engines was used. Blood for the study of patients was taken from the peripheral vein.

Results. The MPO release from neutrophils occurred after the incubation of leukocytes of COPD and BA patients with the toxicant solution. In patients with asthma the reaction was positive in 27 cases. In patients with COPD the reaction was positive in 24 cases. In the control group the reaction was positive in 10 donors.

Conclusions. The developed method enables the evaluation of neutrophil hypersensitivity to toxicants in COPD and asthma. It allows to determine the sensitization of leukocytes to toxicants and may serve as one of the diagnostic criteria of these diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, myeloperoxidase, exhaust gases.

Вклад автотранспорта в экологическое загрязнение атмосферы крупных городов со-

ставляет около 60-90% [1]. Выхлопные газы – это неоднородная смесь различных газообраз-

ных веществ, состоящая из продуктов топлива, избыточного воздуха, аэрозолей и различных микропримесей (как газообразных, так и в виде жидких и твердых частиц), поступающих из цилиндров двигателей в его выпускную систему. В своем составе они содержат около 300 веществ, большинство из которых токсичны. Выхлопные газы автомобиля содержат: N_2 74–77%, H_2O 3,0–5,5%, CO_2 5–12%, CO 1–10%, NO 0,1–0,8% альдегиды 0,2%, углеводороды 0,2–3,0%, SO_2 0–0,002%, бензапирен [1].

Изучен вещественный и фракционный состав взвесей выхлопных газов автомобилей с применением лазерной гранулометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения с индуктивно связанной плазмой. Авторы установили, что автомобили как с пробегом более 100 000 км, так и новые (преимущественно работающие на дизельном топливе) являются источником поступления в атмосферный воздух частиц с размером менее 10 мкм и токсичных металлов Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn [2].

По данным Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь, количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в 2013 году составило 1373,7 тыс. тонн или 147 килограмм на каждого жителя нашей страны, из них 2/3 занимают выбросы от мобильных источников (98 кг) [1]. Наиболее значимыми из аэрополлютантов в промышленных городах являются диоксид азота, взвешенные вещества, фенол и формальдегид.

Кроме несомненного канцерогенного и токсического воздействия, выхлопные газы могут вызывать аллергические реакции, способствуют формированию аллергии на аэроаллергены.

На экспериментальных животных (половозрелых крысах) изучены особенности развития аллергической реакции немедленного типа в условиях воздействия выхлопных газов автотранспорта различной интенсивности. Сенсibilизация в условиях воздействия выхлопных газов способствует развитию более сильной аллергической реакции немедленного типа, чем в контроле [3].

Лица, проживающие в районах с высоким уровнем загрязнения, характеризуются более высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови, более выраженной степенью сенсibilизации к причинно значимым аллергенам [4].

Согласно эпидемиологическому исследованию (ECRHS-II), среди населения, на которое в течение девяти лет воздействовали неблагоприятные факторы (выхлопные газы, дым, повышенная влажность, вредные испарения и др.), от 3 до 6% новых случаев бронхиальной астмы (БА) провоцируются воздействием поллютантов [5].

Интенсивный рост заболеваемости и увеличение тяжести хронических обструктивных заболеваний легких связаны с состоянием атмосферного воздуха. Постоянное воздействие аллергенов или токсикантов генетически детерминированных лиц приводит к развитию хронического воспалительного процесса и формированию обструктивных заболеваний легких [6]. Длительное или массивное воздействие приводит к гиперактивации системы иммунитета и реализации неконтролируемого воспалительного ответа.

Нейтрофильное воспаление персистирует у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при некоторых фенотипах бронхиальной астмы (БА).

Гиперактивация нейтрофилов связана с постоянным и длительным воздействием токсикантов (выбросы в атмосферу газов двигателей внутреннего сгорания, и стационарных источников, табачный дым, и др.) на слизистую бронхиального дерева. Токсиканты действуют, в первую очередь, на эпителий слизистой оболочки бронхов и клетки врожденного иммунитета (дендритные, макрофаги, нейтрофилы) через Toll-рецепторы. Это приводит к выделению группы провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины и др.) [6], которые в свою очередь активируют нейтрофилы.

В качестве маркеров активации нейтрофилов используют миелопероксидазу (МПО), которая является наиболее распространенным провоспалительным ферментом в азурофильных гранулах нейтрофилов и составляет примерно 5% от их сухой массы.

Основной антибактериальный эффект МПО связывают с окислением аниона хлора в присутствии перекиси водорода до гипохлорита, который обладает антибактериальным действием за счёт вызываемого оксидативного стресса.

Кроме антибактериального эффекта, МПО аутокринно может изменять внутри-

клеточные сигнальные пути в нейтрофилах усиливая синтез и экспрессию интегринов CD11b/CD18. Повышенный уровень молекул межклеточной адгезии приводит к прилипанию нейтрофилов к эндотелиальной стенке (что не происходит в норме) и инициации воспалительного ответа, в том числе и аутоиммунного.

Анализ активности МПО предлагается использовать в диагностике воспалительных и аутовоспалительных заболеваний. Было обнаружено, что МПО вовлечена в патогенез множества заболеваний, в том числе атеросклероза, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, рака легких.

Мета-анализ статей [7], посвященных МПО при ХОБЛ, показал высокий уровень МПО в мокроте у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, особенно во время обострения. Кроме того, терапия теофилином уменьшала нейтрофильное воспаление, которое сопровождалось снижением МПО мокроты. МПО может быть потенциально полезным неинвазивным биомаркером оценки воспаления дыхательных путей.

Увеличение активности МПО связано с дегрануляцией нейтрофилов. На нейтрофилах, как и на других гранулоцитах, имеются низкоаффинные Fc-рецепторы для IgGFcγRII (CD32) и FcRIII (CD16), для IgA (FcαR), а также рецепторный белок Mac-2/ε, связывающий IgE. Известно, что у некоторых лиц, прежде всего атопиков, в связи с генетической предрасположенностью и/или под влиянием цитокинов изменена и усилена экспрессия Fc-рецепторов - имеются высокоаффинные рецепторы FcγRI (CD64) для IgG и FcεRI для IgE [8]. IgG и IgE

связанные с гранулоцитами, в частности нейтрофилами, при взаимодействии с аллергеном вызывают повреждение клеток и выброс гранул. В результате антителозависимой дегрануляции нейтрофилов происходит выброс медиаторов, ферментов и хемотаксических факторов.

Мы обнаружили, что при инкубации лейкоцитов больных хроническими obstructивными заболеваниями с модельными растворителями токсикантов, в том числе с растворами выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания, происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО, активность которой можно определить фотометрически в надосадочной жидкости.

Целью нашей работы было разработка и апробация метода диагностики гиперчувствительности к выхлопным газам двигателей внутреннего сгорания при хронических obstructивных заболеваниях легких путем оценки выделения МПО из нейтрофилов.

Материал и методы

Характеристика больных.

Исследование проведено на базе аллергологического и пульмонологического отделений УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2013-2014 годах.

В исследование включали больных с ХОБЛ средней степени тяжести (критерии GOLD, n=37), пациентов с аллергической формой БА (критерии GINA, n=42). Контрольная группа состояла из здоровых волонтеров без респираторной патологии (n=26). Все участники исследования дали и собственноручно заполнили добровольное

Таблица 1 – Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатели	ХОБЛ n=37	БА n=42	Контрольная группа n=26
Возраст, г.	49(42;64)	47 (39;56)	44 (35;57)
Пол, м/ж	23/14*	15/27	8/18
Длительность заболевания, г.	14(5;19)	15 (4;25)	0
Индекс курения (пачка, лет)	21 (8;39)*	13 (0;25)	8 (0;14)*
Статус курения, да/нет	22/15*	12/30	8/18
Сенсибилизация к бытовым и/или пыльцевым (да/нет/не определяли)	2/13/22*	38/2/2*	5/21/0*
Число обострений за последний год	3 (2;4)	3 (2;3)	0
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3±3,5*	28±4,5	26,3±3,7

Примечание: данные представлены как Ме (25;75), * p<0,05.

информированное согласие. Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Группы были однородны по возрасту, продолжительности заболевания, количеству обострений. Они различались по полу, статусу курения и индексу массы тела (ИМТ). В группе пациентов с ХОБЛ преобладали мужчины с высоким статусом курения и низким индексом массы тела, что соответствует общемировой статистике.

Сенсибилизацию к бытовым и пыльцевым аллергенам оценивали провокационными внутрикожными (с коммерческими водно-солевыми экстрактами бытовых аллергенов) и скарификационными (с коммерческими водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов) тестами.

Двадцати двум больным с ХОБЛ и двум с БА не проведено тестирование в связи с наличием противопоказаний: хроническое легочное сердце с явлениями недостаточности, выраженная эмфизема легких, пневмосклероз, артериальная гипертензия высокой степени, сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация.

Постановка реакции выброса миелопероксидазы.

Известно, что под влиянием аллергенов лейкоциты больных аллергическими заболеваниями выделяют МПО [9]. Этот метод был принят за основу. В реакции использовали приготовленный модельный раствор имитирующий действие токсикантов выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания.

Вначале двигатель дизельного автомобиля заводили. Он работал в течение 2-3 мин для удаления из выхлопной трубы всех посторонних частиц пыли и сажи. Затем двигатель глушили и к выхлопной трубе автомобиля подсоединяли поливиниловые гибкие трубки, концы которых опускали на дно стерильного стеклянного флакона содержащего 500 мл физиологического 0,9% раствора хлорида натрия. Далее автомобиль заводили, и его двигатель работал на нейтральной скорости в течение 5 минут. За это время через воду проходило около 1000 л выхлопных газов 1/3 из выброшенных за 5 мин (700 л/мин \times 5 = 3500 л). Такой временной промежуток работы автомобильного двигателя достаточен для получения суспензии выхлопных газов.

Полученную суспензию дважды фильтровали через бумажные фильтры. Непосредственно перед постановкой теста полученный раствор разводили 1:100 стерильным физиологическим раствором. Концентрация раствора выхлопных газов была титрованием оптимизирована с лейкоцитами доноров так, что токсикант не вызывал выброс МПО более чем в 60% проб.

Кровь 10 мл для исследования у больных забирали из вены в пробирку с гепарином (20 ед/мл) утром натощак на вторые сутки поступления в стационар.

Ход реакции.

После отстаивания крови отсасывали плазму с лейкоцитами, центрифугировали при 1500 об/мин, плазму отсасывали, осадок лейкоцитов разводили физиологическим раствором до консистенции 2 млн/мл.

В лунки иммунологического планшета вносили 0,1 мл (100 мкл) раствора токсикантов сигаретного дыма или выхлопных газов. Их концентрации были оптимизированы с лейкоцитами доноров так, что не влияли на выброс МПО в 8 случаях из 10. Добавляли равный объем лейкосуспензии. Пробы дублировали. Параллельно ставили холостые пробы лейкосуспензии каждого пациента со стерильным физиологическим раствором хлорида натрия (отрицательный контроль). Смесь инкубировали 45 мин при 37°C. Центрифугировали на планшеточной центрифуге в течение 10 мин при 1500 об/мин. Из каждой лунки планшета осторожно (чтобы не поднять клетки) забирали 50 мкл надосадочной жидкости и переносили в лунку планшета (под тем же номером) для ИФА. Вносили проявляющий раствор. Инкубировали при комнатной температуре в течении 15-25 мин до появления выраженного окрашивания синего цвета. Реакцию останавливали внесением 50 мкл 4% серной кислоты, цвет раствора изменялся на желтый. Оценку реакции проводили на фотометре при длине волны 450 нм.

Для интерпретации результатов теста использовали ROC кривую (Receiver Operating Characteristic Curve) для расчета оптимального порога отсечения (optimal cut-off value).

Статистическая обработка и представление данных.

Полученные данные не имели характер нормального распределения. Для статистиче-

ского анализа применяли непараметрический метод (критерий Крускала – Уоллиса, с последующим апостериальным сравнением методом Ньюмена – Кейлса). Для определения статистической значимости в анализе таблиц сопряженности использовали критерий Фишера (pF). Значение показателей приводим в виде медиана и величины интерквантильного размаха Me (25%;75%). Различия считали достоверными при вероятности $p < 0,05$ и мощности метода (β) 20%.

Результаты и обсуждение

По результатам эксперимента рассчитали оптимальный порог процента прироста активности МПО при оптимальных чувствительности Se \approx специфичности Sp, который оказался равен 32% при Se 65% и Sp 69% AUC=0,664 $p < 0,05$.

В группе больных с аллергической БА (n=42) реакция была положительна у 27 больных. В группе ХОБЛ (n=37) реакция была положительна у 24 больных. Статистических различий между группами по количеству положительных реакций не было $pF_{\text{БА-ХОБЛ}} = 1,0$.

В контрольной группе (n=26) реакция была положительна у 10 доноров с раствором выхлопных газов ($pF_{\text{БА-контроль}} = 0,048$; $pF_{\text{ХОБЛ-контроль}} = 0,045$). Следовательно, у больных БА и ХОБЛ нейтрофилы реагируют выбросом МПО на токсикант раствор газов внутреннего сгорания, в отличие от доноров.

Прирост активности МПО (процент от контрольных величин) в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов раствором газов внутреннего сгорания представлен в таблице 2.

После инкубации лейкоцитов с раствором выхлопных газов прирост МПО в груп-

пах больных обструктивными заболеваниями без статистических различий между группами составил при ХОБЛ 35(21;51)% и при БА 38(24;51)% ($p_{\text{БА-ХОБЛ}} = 0,513$), но превысил значения контрольной группы 30(5;37)% ($p_{\text{БА-контроль}} = 0,023$; $p_{\text{ХОБЛ-контроль}} = 0,046$).

Учитывая различия в группах по статусу курения, мы проанализировали результаты теста среди курильщиков (табл. 2). Статистически значимых между курильщиками и некурящими в группах ХОБЛ и БА не выявлено.

Возможность использования предложенных тестов диагностики гиперчувствительности оценивали, рассчитывая показатели диагностической чувствительности Se, специфичности Sp и точности Ac (табл. 3). Положительные результаты теста с выявленной *in vitro* гиперчувствительностью к токсикантам считали истинно положительными TP (True Positives), а отрицательные – ложноотрицательными FN (False Negatives). Отрицательные результаты у пациентов контрольной группы считали истинно отрицательными TN (True Negatives), а положительные – ложноположительными FP (False Positives).

При инкубации лейкоцитов с раствором выхлопных газов получены средние уровни чувствительности Se (24 положительных результата из 37 в экспериментальной группе ХОБЛ; 27 положительных результата из 42 в экспериментальной группе БА), специфичности Sp (10 ложно положительных результата из 26 в контрольной группе) и точности Ac. Это связано с ежедневным контактом городского населения с выхлопными газами во вдыхаемом воздухе и развитием сенсibilизации без клинических проявлений. Выявленные позитивные по этому показателю участники контрольной группы находятся в группе риска по развитию обструктивного заболевания.

Таблица 2 – Прирост активности миелопероксидазы в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов с раствором газов внутреннего сгорания

Показатель	ХОБЛ (n=37)		БА (n=42)		Контрольная группа (n=26)	
	Курящие (n=22)	Не курящие (n=15)	Курящие (n=12)	Не курящие (n=30)	Курящие (n=8)	Не курящие (n=18)
Процент прироста активности МПО	35(21;51)%		38(24;51)%		30(5;37)%*	
	32(12;47)%	42(32;56)%	41(29;50)%	37(24;51)%	30(24;47)%	25(2;35)%

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

Таблица 3 – Расчет диагностических коэффициентов для метода диагностики гиперчувствительности к раствору газов внутреннего сгорания у больных с ХОБЛ и БА

Группы пациентов	Экспериментальные группы		Контрольная группа (n=26)		Se(95% доверительный интервал)	Sp(95% доверительный интервал)	Ac(95% доверительный интервал)
	TP	FN	TN	FP			
Пациенты с ХОБЛ (n=37)	24	13	16	10	65(53-75)%	62(45-85)%	64(50-76)%
Пациенты с БА (n=42)	27	15	16	10	64(54-74)%	62(45-77)%	63(50-75)%

Примечание: TP – истинно положительные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, TN – истинно отрицательные результаты, FP – ложно положительные результаты; отличия между результатами обследования опытной и контрольной группами $p < 0,05$ по всем токсикантам.

Приводим описание клинического случая здорового волонтера контрольной группы, без респираторной патологии с максимальным значением прироста активности МПО.

Волонтер Ц., женского пола, 42 лет, ИМТ 28 кг/м².

17.06.2014 г. Жалоб не предъявляет.

Из перенесенных заболеваний отмечает простудные, корь, краснуху в детском возрасте, однократно ангину. В 1998 году - острый бронхит. Тогда же отмечает эпизодическое курение – 1-2 сигареты в день около 6 месяцев. В 2011 г. перенесла внегоспитальную правостороннюю верхнедолевую пневмонию. Узловой зоб с 2006 г., принимает эутирокс 100 мкг в качестве заместительной терапии.

Аллергия на левомецетин с клиникой дерматита и но-шпу с клиникой крапивницы.

Среди родственников больных аллергическими заболеваниями нет. У отца-курильщика ХОБЛ. В контакте с веществами, раздражающими верхние дыхательные пути, не была. Живет в сухой квартире. Домашних животных нет. В настоящее время не курит.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Повышенного питания. На коже и видимых слизистых патологических элементов нет. Дыхание через нос свободное. При перкуссии легких – ясный легочный звук. При аускультации везикулярное дыхание по всем полям. Тоны сердца ритмичные, пульс 76 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Остальные органы без особенностей.

Проведены кожные тесты с аэроаллер-

генами. Кожные скарификационные тесты с пыльцевыми аллергенами отрицательны. Внутрикожные тесты с бытовыми и эпидермальными аллергенами отрицательны.

Рентгенография легких от 10.06.2014 г. без патологии.

ЭКГ 17.06.2014 г. Ритм синусовый 82 в мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

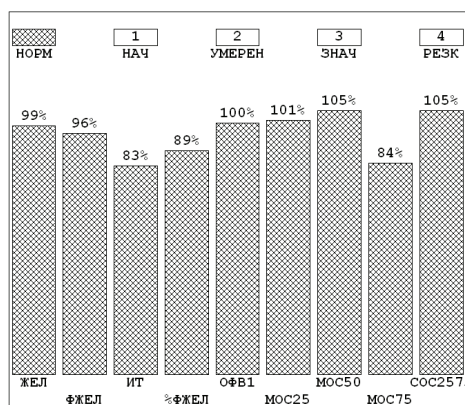
Компьютерная спирография 17.06.2014 г. – ОФВ₁ 103% (3,10 л), ОФВ₁/ФЖЕЛ 91%. Бронхоконстрикторный тест с метахолином отрицателен – коэффициент бронхообструкции 9%.

Прирост активности МПО после инкубации лейкоцитов с раствором выхлопных газов был равен 51%, что превышает пороговый уровень (32%) и средние значения в группах ХОБЛ и БА.

Через 4 месяца мы повторно пригласили волонтера Ц. для повторного обследования. Жалоб Ц. не предъявляла. За 4 прошедших месяца заболеваний верхних дыхательных путей и легких не отмечала. Данные спирографии приводим на рисунке 1. ОФВ₁ равен 100%, но в абсолютных цифрах произошло снижение на 0,103 л, что является неблагоприятной тенденцией. А в сочетании с выявленной гиперчувствительностью к выхлопным газам, перенесенным бронхитом, совпавшим с курением и внегоспитальной пневмонией, позволяет отнести волонтера Ц. к группе риска по развитию ХОБЛ.

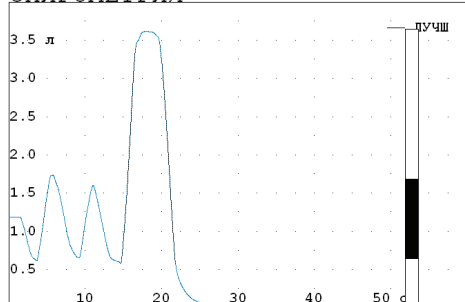
Заключение

1. После инкубации лейкоцитов больных хроническими обструктивными заболеваниями



	НОРМ	ЛУЧШ	%
ЖЕЛ	л 3,69	3,64	99
ДО	л 0,55	1,04	188
МОД	л 6,55	5,31	81
РОВЫД	л	0,64	
РОВД	л	1,96	
ЧД	л/мин	5	
ФЖЕЛ	л 3,56	3,41	96
ОФВ1	л 3,02	3,03	100
ОФВ1/ФЖЕЛ		89	
ИндТиф		82	83
ПОСВЫД	л/с 6,67	6,19	93
ПОСВД	л/с	4,13	
МОС25	л/с 6,01	6,07	101
МОС50	л/с 4,41	4,64	105
МОС75	л/с 2,11	1,78	84
СОС2575	л/с 3,62	3,79	105
МВЛ	л/мин	96	
ДОМ	л		
ЧДМ	л/мин		
ПСДВ			

СПИРОМЕТРИЯ

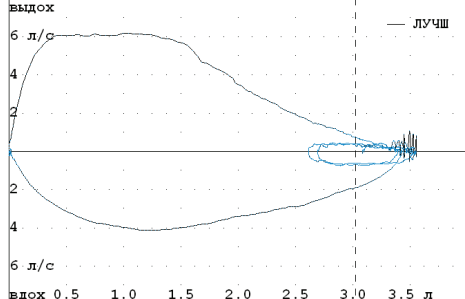


Критерий качества тестов		
Нспиро		2 +
dЖЕЛ	л	0,02 +
Воконч сп	л	0,00 +
Нпневмо		1 -
dОФВ1	л	
dФЖЕЛ	л	
Вэкстр	л	0,09 +
Воконч пн	л	0,16 +

+ критерий выполнен, - не выполнен

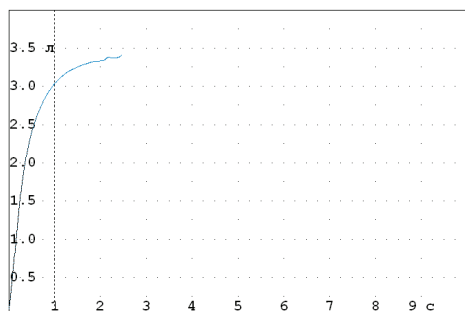
Заключение по ФВД:
вентиляционная функция легких не нарушена

ПНЕВМОТАХОМЕТРИЯ



17.06.2014->21.10.2014:
снижение ОФВ1 0,103 л

ВНИМАНИЕ!
Заключение является предварительным и требует подтверждения врача.



(ПОДПИСЬ) / _____ (ФИО) /

Рисунок 1 – Функция внешнего дыхания у волонтера Ц. через 4 месяца после выявления гиперчувствительности к выхлопным газам.

ми с раствором выхлопных газов происходит дегрануляция нейтрофилов с выбросом МПО.

2. У больных ХОБЛ и БА предложенный метод позволяет определить повышенную чувствительность лейкоцитов к выхлопным га-

зам двигателей внутреннего сгорания, что может быть одним из диагностических критериев этих заболеваний. Гиперчувствительность лейкоцитов к водорастворимым компонентам выхлопных газов внутреннего сгорания при

ХОБЛ и БА была одинаковой. Лейкоциты больных достоверно чаще и сильнее реагировали на токсикант, чем лейкоциты доноров.

3. Данный метод диагностики гиперчувствительности к выхлопным газам может использоваться для выделения группы риска по развитию хронических респираторных заболеваний и в частности ХОБЛ.

Работа выполнена в рамках государственной программы по теме: «Патогенез, диагностика, лечение и профилактика аллергических и иммунодефицитных болезней», сроки выполнения: 2013-2017, в работе представлены результаты диссертационного исследования

Литература

1. Охрана окружающей среды в Республике Беларусь : статистический сборник / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2014. – 263 с.
2. Состав суспензии выхлопных газов автомобилей / К. С. Голохваст [и др.] // Проблемы региональной экологии. – 2013. – № 6. – С. 95-110.
3. Галиев, Р. С. Особенности развития аллергической реакции в условиях воздействия выхлопных газов автотранспорта различной интенсивности / Р. С. Галиев, С. А. Галиева, Т. И. Худобердиева // Экология человека. – 2007. – № 10. – С. 20-23.
4. Панасенкова, Е. В. Влияние антропогенной нагрузки на течение и формирование бронхиальной астмы у детей / Е. В. Панасенкова, Т. В. Косенкова, Т. И. Легонькова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 4 (49). – С. 13-19.
5. Кадушкин, А. Г. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких у городских жителей / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, И. М. Лаптева // Здравоохранение. – 2013. – № 7. – С. 21-25.
6. Новиков, Д. К. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни легких / Д. К. Новиков, О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 2. – С. 74-86.
7. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease / A. Zhu [et al.] // European Journal of Medical Research. – 2014 Mar. – Vol. 19. – P. 12.
8. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Медицинская литература, 2009. – 464 с.
9. Новиков, П. Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена / П. Д. Новиков, Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 1. – С. 63-68.

Поступила 05.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Смирнова О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям 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 клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Смирнова Оксана Владимировна.

© ВЫХРИСТЕНКО К.С., СМИРНОВА О.В., 2015

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

ВЫХРИСТЕНКО К.С., СМИРНОВА О.В.

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

Резюме.

Целью работы явилась оценка клинико-лабораторной эффективности и безопасности интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. Обследовано 32 пациента с заболеваниями сердца, которым проводилось кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения, поровну разделенных на две группы. В одной из групп дополнительно к контуру аппарата искусственного кровообращения подключалась сорбционная колонка и проводился сеанс гемокарбоперфузии. Для оценки системного воспалительного ответа на операционную травму использовали шкалу MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), отражающую выраженность полиорганной дисфункции и тяжесть состояния пациента, учитывали объем послеоперационной кровопотери, факты накопления выпота в плевральных полостях, нарушения ритма и проводимости сердца, возникновение послеоперационных инфекционных осложнений.

Результаты. Выявлены достоверные различия по шкале MODS между группами, которые позволяют прогнозировать меньшую летальность у когорты пациентов, оперированных с использованием интраоперационной гемокарбоперфузии. Выявлена меньшая частота развития посткардиотомного синдрома в группе с использованием гемокарбоперфузии. Побочных реакций на проведение гемокрбоперфузии у обследованных пациентов не наблюдалось.

Заключение. Применение гемокарбоперфузии в интраоперационном периоде при искусственном кровообращении уменьшает выраженность синдрома системного воспалительного ответа и число осложнений у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, гемокарбоперфузия, искусственное кровообращение.

Abstract.

Objectives. To evaluate clinical and laboratory efficacy as well as safety of intraoperative hemocarboperfusion during extracorporeal circulation (cardiopulmonary bypass) in cardiac surgical patients.

Material and methods. The study involved 32 patients with heart diseases who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, equally divided into two groups, one group was treated with the application of hemocarboperfusion. To assess the systemic inflammatory response to surgical trauma we used MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) scale, reflecting the severity of multiple organ dysfunction and the severity of the patient's condition, the amount of postoperative blood loss, the presence of the postcardiotomy syndrome, the occurrence of postoperative infectious complications were also taken into account.

Results. We found reliable differences according to MODS scale between the groups, which allow to predict a lower mortality rate in patients, operated with the use of hemocarboperfusion. A lower incidence of the postcardiotomy syndrome development was revealed in the group with hemocarboperfusion application. Adverse reactions to hemocarboperfusion in the examined patients were not observed.

Conclusions. The application of hemocarboperfusion in the intraoperative period during extracorporeal circulation reduces the severity of systemic inflammatory response syndrome and the number of complications in patients undergoing cardiac surgery.

Key words: efficacy, safety, hemocarboperfusion, extracorporeal circulation.

Многие хирургические вмешательства на сердце проводятся в условиях искусственного кровообращения (ИК). Одним из нега-

тивных аспектов использования ИК является инициация общей воспалительной реакции – синдрома системного воспалительного отве-

та (ССВО) [1, 2, 3]. Степень ССВО варьирует, но вне зависимости от этого ССВО является потенциально опасным для пациента [4]. В результате контакта крови с воздухом и чужеродными поверхностями контура аппарата искусственного кровообращения, механической травмы крови активируются гуморальные факторы и клетки системы иммунитета [5, 6]. Возникающее при искусственном кровообращении реперфузионное повреждение индуцирует развитие системного воспаления путем активации системы комплемента, цитокинов, молекул адгезии и тромбоцитов [7-11]. Как следствие, развивающийся генерализованный воспалительный ответ может стать причиной выраженной полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [5, 12].

Для предотвращения или уменьшения выраженности ССВО при ИК используются различные методики (введение глюкокортикоидов, антиферментных лекарственных средств, модернизация аппаратов ИК и др.), однако данная проблема остается полностью не решенной, требуются новые подходы к лечению. Методы экстракорпоральной терапии, к которым относятся гемо-, плазмо- и энтеросорбция, обладают большим потенциалом в коррекции нарушений, вызванных ИК. Метод гемокарбоперфузии (ГКП) основан на возможности активированных углей извлекать из крови конечные водорастворимые метаболиты (мочевина, креатинин, прямой билирубин, ксенобиотики и др.), способствовать элиминации продуктов промежуточного метаболизма и деградации белков, липо- и гликопротеинов, сорбции продуктов перекисного окисления липидов, связыванию циркулирующих в крови микробных и вирусных тел, а также их токсинов, удалению избытка биогенных аминов, ряда ферментов, циркулирующих иммунных комплексов. Применение гемокарбоперфузии способствует делигандизации поверхности белков и цитоплазматических мембран клеток от жирорастворимых (гидрофобных) и амфифильных ксенобиотиков, продуктов промежуточного обмена, нормализует транспортную функцию белков крови и повышает чувствительность к лекарственным средствам, улучшает функциональное состояние мембран эритроцитов и микроциркуляцию, приводит к деблокированию рецепторов лейкоцитов и

нормализации секреции ряда цитокинов и иммуноглобулинов [13].

Использование ГКП для коррекции воспалительного ответа, индуцированного применением искусственного кровообращения, до настоящего времени недостаточно исследовано. Изучение влияния интраоперационной гемокарбоперфузии необходимо для оценки ее как способа предотвращения и коррекции осложнений, связанных с развитием ССВО в результате ИК.

Целью нашей работы была оценка клинико-лабораторной эффективности и безопасности интраоперационной ГКП при ИК у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование проведено на базе кардиохирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2012 г. по 2015 г. по протоколу рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов. Исследование одобрено комитетом по этике УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия.

Критерии включения: пациенты с заболеваниями сердца, требующими хирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения (ИК).

Критерии исключения: наличие инфекционного процесса, неустраняемого источника интоксикации, послеоперационных хирургических осложнений; случаи, требующие повторного оперативного вмешательства, гемотрансфузий; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Согласно критериям включения и исключения отобрано и обследовано 32 кардиохирургических пациента, поступивших на плановое хирургическое лечение. Средний возраст пациентов составил 55,6 (52,0; 61,5) лет (Me, 25 и 75 процентиля), из них: мужчин - 22, женщин - 10. Пациенты были рандомизированы методом лототрона на 2 группы: 1-ю группу составили 16 человек (11 мужчин, 5 женщин), которым в процессе ИК проводили ГКП, 2-ю группу - 16 пациентов (11 мужчин, 5 женщин), которым проводили ИК без ГКП.

Возраст пациентов первой группы составил 56,75 (52;61,5) лет, второй- 52,5 (52,5; 62,5) года. При исходном обследовании пациентов разных возрастных групп и пола, статистически значимых отличий по изучаемым показателям выявлено не было, что позволило объединить пациентов разного пола и возраста в контрольных и опытных группах для дальнейшего исследования.

Продолжительность ИК составила 138,5 (127; 144,5) минут в первой группе и 142,5 (106,5; 159,5) минут во второй без различий между группами ($p > 0,05$). ИК проводили на аппарате Terumo Advanced Perfusion System 1. Для аппарата ИК использовали контур Sorin Group с покрытием Ph.i.s.i.o (Phosphoryl choline inert surphase). Для первичного заполнения контура аппарата ИК применяли 10% альбумин 400 мл, 15% маннитол 300 мл, 4% раствор NaHCO_3 100 мл, 6% гидроксипропилкрахмал 400 мл, 500 мл раствора Рингера. Интраоперационно использовали метилпреднизолон в дозе 1000 мг.

Гемокарбоперфузию проводили через 30-50 минут после начала работы аппарата ИК посредством подключения в контур аппарата массообменного устройства для гемоперфузии «ГЕМОСБЕЛ» однократного применения (в дальнейшем - сорбент), через который в течение часа пропускали до 2-х объемов циркулирующей крови.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили антибиотикотерапию, лечение сердечной патологии и посиндромную терапию согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Лекарственные средства, действующие на иммунную систему, и другие экстракорпоральные методы лечения не использовались.

Для оценки системного воспалительного ответа на ИК использовали шкалу MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), отражающую выраженность полиорганной дисфункции и предназначенную для объективной оценки тяжести состояния пациента [14, 15]. Минимальное значение показателя по шкале MODS – 0, максимальное – 24. Чем выше уровень общего показателя MODS, тем более выражена полиорганная дисфункция и стационарная летальность. Шкала MODS интегративно отражает функционирование систем, страдающих при критических состояниях:

– нервная система - оценивается по шкале Глазго,

– дыхательная система – для оценки применяется респираторный индекс, рассчитываемый как отношение парциального давления кислорода артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),

– сердечно-сосудистая система – для оценки используется сердечный индекс рассчитанный по формуле - сердечный индекс = (частота сердечных сокращений в минуту) * (центральное венозное давление в мм.рт.ст) / (((систолическое АД в мм.рт.ст) + 2 * (диастолическое АД в мм.рт.ст)) / 3),

– некоторые показатели системы метаболизма (билирубин, креатинин, тромбоциты).

Количество креатина, билирубина и тромбоцитов определяли с использованием коммерческих наборов АнализМедПром (РБ) и гематологического анализатора Micros 60 (Франция).

Учитывали объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода, наличие жидкости в плевральных полостях, возникновение послеоперационных инфекционных осложнений.

Учитывая что одним из вариантов проявления ССВО могут быть нарушения ритма и проводимости сердца, нами оценивалась частота их возникновения в течение семи дней послеоперационного периода.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы Statistica 6.0. Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным признакам применяли непараметрические методы и использовались критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (Q1; Q3)). Для анализа достоверности различий относительных величин использовали точный двусторонний критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общий показатель, характеризующий тяжесть состояния пациента и выраженность ССВО, рассчитанный по системе MODS, со-

Таблица 1 – Показатели гемодинамики пациентов после операций на сердце

Группы (метод лечения)	Показатели			
	сАД, мм.рт.ст	дАД, мм.рт.ст	ЦВД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин
1-я группа (ИК+ГКП)	117,5 (105; 135)	70 (60; 80)	8,5 (8; 9,5)	73,5 (66,5; 82,5)
2-я группа (ИК)	100 (95; 115)	60 (60; 75)	11 (10; 12) *	90,5 (88,5; 96,5) *

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Таблица 2 – Респираторный и сердечный индекс у пациентов после операций на сердце

Группы (метод лечения)	Показатели	
	Респираторный индекс	Сердечный индекс
1-я группа (ИК+ГКП)	476,2 (436,7; 507,1)	7,5 (6,4; 8,2)
2-я группа (ИК)	362 (314,3; 400)*	12,75 (11,4; 14,4)*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Таблица 3 – Динамика уровней креатинина, билирубина в сыворотке крови пациентов до и после оперативного лечения

Показатели, сроки исследования		1-я группа (ИК+ГКП)	2-я группа (ИК)
Креатинин, ммоль/л	Исходно (до операции)	0,082 (0,071; 0,101)	0,09 (0,086; 0,1)
	После операции	0,097 (0,074; 0,104)	0,123 (0,102; 0,13)*, **
Билирубин ммоль/л	Исходно (до операции)	14,2 (11,9; 16,1)	16,65 (15,1; 20,75)
	После операции	17,9 (14,5; 22,2)	28,95 (19,9; 42,4)*, **

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различий до и после операции; ** – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

ставил в 1-й группе (ИП+ГКП) 1,5 (0,5; 2) балла, и был статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (ИК) - 3,5 (3,0; 4,0) балла ($p < 0,05$). В связи с выявленными нами различиями между группами можно прогнозировать меньшую летальность у пациентов 1-й группы.

Состояние пациентов обеих групп по шкале Глазго оценивалось в 15 баллов. Пациенты не нуждались в инотропной и вазопрессорной поддержке, были экстубированы и дышали атмосферным воздухом.

Как видно из таблицы 1, у пациентов первой группы частота сердечных сокращений и ЦВД были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,05$).

У пациентов 1-й группы значение респираторного индекса (табл. 2) было статистически значимо выше по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,05$), а значение сердечного индекса статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

Поскольку выявленные изменения сердечной деятельности, респираторного индекса можно расценить как позитивные, можно

заключить, что ГКП оказала положительное влияние на функцию газообмена легких и состояние сердечно-сосудистой системы пациентов первой группы.

Динамика уровней креатинина и билирубина в сыворотке крови пациентов представлена в таблице 3.

В послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным состоянием (табл. 3) во 2-й группе пациентов уровень креатинина был повышен - 0,123 (0,102; 0,13) Ммоль/л, при исходном - 0,09 (0,086; 0,1) Ммоль/л ($p < 0,05$). В 1-й группе статистически значимого повышения уровня креатинина по сравнению с предоперационным периодом не наблюдали (0,082 (0,071; 0,101) Ммоль/л и 0,097 (0,074; 0,104) Ммоль/л соответственно), различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о положительном влиянии на метаболизм как мышечной ткани так и на функцию почек.

Содержание билирубина у пациентов первой группы (до операции 14,2 (11,9; 16,1) Ммоль/л и после операции 17,9 (14,5; 22,2)

Ммоль/л) статистически значимо не отличалось. У пациентов второй группы содержание билирубина было статистически значимо выше в послеоперационном периоде (до операции 16,65 (15,1; 20,75) Ммоль/л, после операции 28,95 (19,9; 42,4) Ммоль/л ($p < 0,05$) и выше по сравнению с пациентами первой группы после операции ($p < 0,05$).

Таким образом, уменьшение уровня билирубина и креатинина свидетельствует о положительном влиянии ГКП на метаболизм у пациентов.

После использования ИК как с ГКП, так и без нее, отмечалось достоверное уменьшение количества тромбоцитов: с 200,5 (143,5; 265)* 10^9 /л исходно до 121 (88,5; 155)* 10^9 /л в 1-й группе (ИК+ГКП) и с 193,5 (150; 239,5)* 10^9 /л исходно до 132 (93; 163,5)* 10^9 /л во 2-й группе (ИК) ($p < 0,05$). Несмотря на возможное дополнительное осаждение тромбоцитов на сорбенте, его использование в контуре ИК не привело к значимому уменьшению тромбоцитов крови по сравнению со второй группой ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния ГКП на уровень тромбоцитов крови.

Мониторирование нарушений ритма и проводимости сердца в течение недели после операции выявило их наличие у 6,25% (1/16) пациентов 1-й группы и у 12,5% (2/16) 2-й группы, без статистически значимых различий между группами.

Наличие трансудата в плевральных полостях является частым осложнением после операций на сердце. Накопление жидкости в одной или двух плевральных полостях, требовавшее в ряде случаев выполнения пункции плевральной полости, отмечалось у 31,25% (5/16) пациентов 2-й группы, тогда как в 1-й группе таких осложнений не было ($p = 0,014$, двухсторонний точный критерий Фишера). На основании этого можно предположить положительное воздействие ГКП на механизмы развития посткардиотомного синдрома, приводящие к уменьшению частоты его развития.

Побочных реакций при проведении ГКП не наблюдали. Объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода составил: в 1-й группе (ИК+ГКП) - 800 (425; 1000) мл, во 2-й (ИК) - 900 (600; 1175) мл, без различий между группами ($p > 0,05$). Инфекционных осложнений в обеих группах не наблюдалось.

Заключение

1. Основываясь на оценке состояния пациентов согласно шкале MODS, проведение сеанса гемокарбоперфузии во время искусственного кровообращения у данной группы кардиохирургических пациентов оказало положительный клинико-лабораторный эффект.

2. Проведение сеанса гемокарбоперфузии у обследованных кардиохирургических пациентов во время искусственного кровообращения не сопровождалось какими-либо возможными осложнениями.

Литература

1. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass / R. Ascione [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000 Apr. - Vol. 69, N 4. - P. 1198-1204.
2. Butler, J. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // J. Butler, G. M. Rocker, S. Westaby // *Ann. Thorac. Surg.* - 1993 Feb. - Vol. 55, N 2. - P. 552-559.
3. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis // O. J. Warren [et al.] // *Cardiothoracic and vascular anesthesia.* - 2009 Apr. - Vol. 23, N 2. - P. 223-231.
4. Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass / F. D. Rubens [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005 Feb. - Vol. 79, N 2. - P. 655-665.
5. Cameron, D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors / D. Cameron // *Cardiovascular Pharmacology.* - 1996. - Vol. 27 (Suppl. 1). - P. S1-5.
6. Asimakopoulos, G. Mechanisms of the systemic inflammatory response / G. Asimakopoulos // *Perfusion.* - 1999 Jul. - Vol. 14, N 4. - P. 269-277.
7. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations / J. Cremer [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 1996 Jun. - Vol. 61, N 6. - P. 1714-1720.
8. Laffey, J. G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J. G. Laffey, J. F. Boylan, D. C. Cheng // *Anesthesiology.* - 2002 Jul. - Vol. 97, N 1. - P. 215-252.
9. Landis, C. Pharmacologic strategies for combating the inflammatory response / C. Landis // *The Journal of extra-corporeal technology.* - 2007 Dec. - Vol. 39, N 4. - P. 291-295.
10. Hall, R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for

- the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery / R. Hall // *Cardiothorac Vasc Anesth.* - 2013 Oct. - Vol. 27, N 5. - P. 983-1033.
11. Роль системы иммунитета в воспалении после искусственного кровообращения / К. С. Выхристенко [и др.] // *Медицинские новости.* - 2012. - № 6. - С. 25-28.
 12. The influence of cardiopulmonary by-pass on respiratory function in patients who underwent coronary disease surgery / A. Krdzalic [et. al.] // *Gaco. Med. Arch.* - 2013. -Vol. 67, N 2. - P. 97-100.
 13. Экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике : методические рекомендации / В. В. Кирковский [и др.]. - Минск, 1999. - 31 с.
 14. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю. М. Гаин [и др.]. - Минск : БелМАПО, 2005. - 299 с.
 15. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall [et al.] // *Crit. Care. Med.* - 1995 Oct. - Vol. 23, N 10. - P. 1638-1652.

Поступила 29.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Выхристенко К.С. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Смирнова О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии 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 госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: vykiserg@gmail.com – Выхристенко Кирилл Сергеевич.

© МИНИНА Е.С., 2015

ВНУТРИКОЖНАЯ АУТОСЕРОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

МИНИНА Е.С.

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

Резюме.

Цель исследования – изучение влияния аутосеротерапии на уровни антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и цитокинов (интерлейкина 10 и трансформирующего фактора роста β_1) при atopической бронхиальной астме у детей.

Материал и методы. Курс внутрикожной аутосеротерапии был проведен 44 детям (31 мальчик и 13 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет, больным atopической бронхиальной астмой с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей бронхиальной астмой легкой степени, 37 детей с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени и 2 ребенка с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести. Выполнено количественное определение в сыворотке крови антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, интерлейкина 10, трансформирующего фактора роста β_1 перед проведением курса аутосеротерапии и после его проведения. Результаты. Обнаружено статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($p=0,0000001$) и трансформирующего фактора роста β_1 ($p=0,0057$) после проведения курса аутосеротерапии. В то же время, в группе больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом уровень трансформирующего фактора роста β_1 был достоверно выше ($p=0,005$) по сравнению с детьми больными бронхиальной астмой без сопутствующего аллергического ринита.

Заключение. Внутрикожная аутосеротерапия может применяться для оптимизации комплексного лечения аллергической бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, внутрикожная аутосеротерапия, IgE-антитела, IgG-антитела, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*.

Abstract.

Objectives. To study the influence of intradermal autoserotherapy on the levels of IgE- and IgG-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae* and cytokines (interleukin 10 and transforming growth factor- β_1) in children with atopic bronchial asthma.

Material and methods. A course of intradermal autoserotherapy was given to 44 children (31 boys and 13 girls) aged from 6 to 16 years suffering from atopic bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens. The studied group included 5 children with mild intermittent bronchial asthma, 37 children with mild persistent bronchial asthma and 2 children with moderate persistent bronchial asthma. The quantitative analysis of blood serum IgE- and IgG-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, interleukin 10, transforming growth factor- β_1 was made before the course of autoserotherapy and after it.

Results. There was a statistically significant decrease in the levels of IgE-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae* ($p=0,0000001$) and transforming growth factor- β_1 ($p=0,0057$) after the course of autoserotherapy. At the same time, the level of transforming growth factor- β_1 was significantly higher ($p=0,005$) in the group of patients with bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis compared to the children with bronchial asthma without concomitant allergic rhinitis.

Conclusion. Intradermal autoserotherapy can be used for the optimization of the complex treatment for allergic bronchial asthma in children.

Key words: atopic bronchial asthma, intradermal autoserotherapy, IgE-antibodies, IgG-antibodies, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний, может возникнуть в любом возрасте и является актуальной проблемой во всем мире [1]. По оценкам ВОЗ, около 300 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием. По прогнозам к 2025 году еще порядка 100 миллионов человек будут с диагнозом БА [2]. В Республике Беларусь в 2013 году было более 115 тысяч обращений к детским аллергологам амбулаторно, более 5 тысяч детей получили лечение в стационаре. Следует отметить, что больше всего пациентов, обратившихся за стационарной помощью, было с диагнозом БА как по республике, так и в Витебской области (45,3%) [3].

БА является хроническим аллергическим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в основе которого лежат иммунологические механизмы. БА характеризуется дисбалансом субпопуляций лимфоцитов со сдвигом соотношения Th₁/Th₂-лимфоцитов в сторону Th₂, что поддерживает аллергическое воспаление. При этом имеются нарушения в системе цитокинов, которые играют важную роль в развитии аллергических заболеваний, стимулируя пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4, 5, 6]. Отмечается, что в большинстве случаев развитие БА связано с IgE-опосредованными механизмами [7]. Так же в патогенезе различных вариантов БА у детей участвуют не только IgE-антитела, но и IgG- и IgA-антитела, которые имеют большое значение и в совокупности с другими показателями дают возможность оценить состояние гуморального иммунитета [8].

Несмотря на большой прогресс в изучении БА, медикаментозные средства, применяемые при ее лечении, представлены небольшим количеством семейств фармакопрепаратов [9]. Согласно консенсусу по бронхиальной астме у детей, основными классами препаратов для лечения БА являются кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и β₂-агонисты [9-12].

В то же время, наряду с традиционной фармакотерапией в лечении БА применяют немедикаментозные методы лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых [5]. Одним из них является аутосеротерапия, относящаяся к методам неспецифической активной подавляющей иммунотерапии [6]. Данный метод лечения способствует угнетению IgE-

зависимых аллергических реакций и является безопасным и экономически эффективным, однако механизм его действия и эффективность при разных формах БА остаются не до конца изученными и доказанными [13, 14, 15].

Целью работы явилось изучение влияния аутосеротерапии на уровни антител и цитокинов при атопической БА у детей.

Материал и методы

Дизайн исследования - рандомизированное открытое проспективное исследование. Выполнялось на базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) в 2013-2015 гг.

Критерии включения: девочки 5-15 лет и мальчики 5-16 лет, установленный диагноз БА, наличие сенсibilизации к клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), получение письменного информированного согласия родителей/опекунов на добровольное участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: период обострения основного заболевания, обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

Характеристика испытуемых

Под наблюдением находилось 44 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет (первое детство- 7 детей, второе детство- 24 ребенка, подростковая группа- 13 детей), больных атопической БА с сенсibilизацией к клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*). Из них 31 мальчик в возрасте 6-16 лет и 13 девочек в возрасте 6-15 лет. Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей БА легкой степени, 37 детей с персистирующей БА легкой степени и 2 ребенка с персистирующей БА средней степени тяжести вне обострения. Диагноз был выставлен согласно международным рекомендациям и обоснован на данных анамнеза, клинических проявлениях, лабораторном и иммунологическом обследовании. Сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли определяли посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). У 25 детей (56,8%) отмечалась сенсibilизация и к другим аллергенам.

Сопутствующий аллергический ринит (АР) имели 23 ребенка, при этом у 6 из них

встречались и другие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический конъюнктивит) и лямблиоз. Среди сопутствующих заболеваний в группе исследования встречались также: гельминтозы, заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз. Общий IgE при поступлении был определен у 42 детей и составил $402,5 \pm 318,6$ МЕ/мл.

Все дети находились на лечении в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ), были обследованы клинически и лабораторно. Лечение пациентов включало проведение курса аутосеротерапии. Длительность курса лечения 7-10 дней.

Метод аутосеротерапии

Используемое оборудование:

- помещение для забора крови с бактерицидной лампой или ламинарный бокс,
- стерильные одноразовые шприцы (5 мл, 2 мл, 1 мл),
- центрифуга (не менее чем 3000 об./мин) типа ОПН-3,
- стерильные флаконы (5 или 10 мл) или пробирки на 1 мл с пробками (эпидорф),
- стеклограф,
- холодильник,
- термостат и др.

Противопоказанием к применению аутосеротерапии является обострение основного заболевания, любые тяжелые заболевания (туберкулез, сахарный диабет, опухоли и др.).

Способ приготовления сыворотки крови

Натошак путем венепункции забирают

5-10 мл венозной крови и вносят в сухую стерильную пробирку, закрывают стерильной пробкой и ставят в термостат при 37°C на 15-20 мин. Затем свернувшуюся кровь отделяют длинной иглой от стенок пробирки и оставляют в холодильнике (+4°C) в течение 1-2 часов для ретракции сгустка. Далее в течение 10 минут центрифугируют кровь при 3000 об./мин. Переливают сыворотку крови в другую пробирку и снова центрифугируют. Шприцом с длинной иглой отбирают по 0,2-0,3 мл аутосыворотки и разносят по стерильным ампулам (на 1 мл) в количестве 10 штук. Ампулы маркируются (1-10) и помещаются в картонную коробку. На картонной коробке указывают: фамилию, имя, отчество, дату приготовления аутосыворотки. 0,2 мл сыворотки не замораживают, используют в день приготовления и на второй день. Остальные образцы хранятся в морозильнике (при -20°C) до использования. Срок хранения - 2 недели.

Проведение курса аутосеротерапии

В 1-й (день забора крови) и на 2-ой день вводится свежая незамороженная сыворотка. В последующие дни непосредственно перед введением аутосыворотки ампула с сывороткой размораживается в течение 20-30 минут при 37°C. При появлении хлопьев или мутности введение сыворотки запрещается. Стерильным шприцем отбирается требуемое количество аутосыворотки и вводится строго внутривожно по следующей схеме (табл. 1) [14].

Определение антител и цитокинов проводилось методом полуколичественного иммуноферментного анализа ELISA:

Таблица 1 – Схема введения аутосыворотки в ВДОКБ

Дни	Количество в мл (на 1 точку)	Место инъекции	Количество в мл (общее)
1-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (левое)	0,1
2-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (правое)	0,1
3-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (левое)	0,1
4-й день	0,1	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,2
5-й день	0,1	подлопаточная область (под нижний угол лопаток)	0,2
6-й день	0,1	обе подколенные ямки	0,2
7-й день	0,15	оба предплечья	0,3
8-й день	0,15	оба предплечья	0,3
9-й день	0,15	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3
10-й день	0,15	подлопаточная область (под нижний угол лопаток)	0,3

– для определения антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* использовались тест-системы производства Dr. Fooke (Германия.);

– для определения ТФР-β₁ - тест системы IBL International (Германия);

– для определения ИЛ-10 - тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных производился с помощью программы «Statistica 10.0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении проверяли равенство дисперсий признаков групп сравнения с помощью критерия Левена, при равных дисперсиях применяли t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (при сравнении двух зависимых групп) и t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при сравнении двух независимых групп), в случае если дисперсии не равны, применяли t-критерий с раздельными оценками дисперсий (при сравнении двух независимых групп).

К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп) и критерий Манна-Уитни (при сравнении двух независимых групп).

Данные исследований представляются в виде: среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал (M±SD, ДИ) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медиана, интерк-

квартильный размах (Me, 25%;75%) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений.

Для определения меры связи количественных параметров использовали корреляционный анализ Пирсона при нормальном распределении и анализ ранговой корреляции Спирмена при отличном от нормального распределении с уровнем статистической значимости (p) <0,05.

Результаты и обсуждения

Уровни антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а также уровни ИЛ-10 и ТФР-β₁ были определены у 44 детей (табл. 2). Наблюдалось статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* (p=0,0000001) после проведения курса аутосеротерапии. Количественный показатель антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* снизился у 34 пациентов (77,2%, из них у 3 более чем в два раза), тенденция к повышению (до 4 МЕ/мл) наблюдалась у 5 детей (11,4%) и практически не изменился (± 0,5 МЕ/мл) у 5 (11,4%) больных.

Значение уровня IgG-антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после проведения курса аутосеротерапии достоверно отличался в сторону снижения только по критерию Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп) при p=0,039. При этом снижение уровня >0,5 Е/мл наблюдалось у 9 детей (20,5%), повышение у 4 детей (9%) и у 31 (70,5%) ребенка изменения уровня были в пределах ± 0,5 Е/мл.

Таблица 2 – Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, цитокинов ИЛ-10 и ТФР-β₁ до и после проведения курса аутосеротерапии (n=44)

Показатели		До	После	p ₁	p ₂
IgE-антитела, МЕ/мл	M±SD	19,59±7,40	15,38±6,18	<0,001	<0,001
	ДИ	17,34-21,84	13,50-17,26		
IgG-антитела, Е/мл	M±SD	4,35±1,92	4,18±1,81	0,058	0,039
	ДИ	3,76-4,93	3,63-4,73		
ИЛ-10, пг/мл	25%;75%	0;0,67	0;0,66		0,970
ТФР-β ₁ , нг/мл	Me	25,51	25,22		0,0057
	25%;75%	22,83;35,16	19,66;34,67		

Примечание: p₁ – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; p₂ – критерий Вилкоксона.

Показатель ТФР- β_1 ($p=0,0057$) статистически значимо снизился после проведения аутосеротерапии. Снижение количественного показателя отмечалось у 30 детей (68,2%). Уровень ИЛ-10 до и после проведения курса аутосеротерапии статистически значимо не отличался как по параметрическим, так и по непараметрическим критериям. При этом его значение >20 пг/мл у пациентов как до, так и после аутосеротерапии не наблюдались. Отмечалось повышение - у 6 детей (13,6%) или снижение - у 7 детей (15,9%) его уровня $>0,5$ пг/мл.

Вышеописанные данные говорят об эффективности метода неспецифической иммунотерапии – аутосеротерапии, применяемого для иммунореабилитации детей с атопической БА в период ремиссии.

Для уточнения механизмов иммунного ответа был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей. Установлено отсутствие корреляционной связи общего IgE до проведения курса аутосеротерапии с другими показателями. Как и ожидалось, сильные связи до и после аутосеротерапии были установлены между антителами одних классов: антитела класса IgE коррелировали с $r=0,82$, $p<0,0001$, однако уровень антител класса IgG показал после аутосеротерапии еще меньшую зависимость от нее, так как антитела класса IgG против клещей домашней пыли имели пря-

мую сильную связь близкую к единице- $r=0,96$, $p<0,001$, что в свою очередь, говорит о более сильном влиянии курса аутосеротерапии на уровень свободных антител класса IgE, чем на уровень свободных антител класса IgG в отношении аллергенов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* при аллергической БА у детей.

Выявлена корреляция антител класса IgE до проведения курса аутосеротерапии с антителами класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* с $r=0,62$, $p<0,001$ (рис. 1).

Корреляция этих показателей сохранялась и после проведения курса аутосеротерапии ($r=0,48$, $p<0,01$). Умеренно сильная связь уровня IgE-антител также наблюдалась с уровнем цитокина ТФР- β_1 до курса аутосеротерапии ($r=0,60$, $p<0,001$) (рис. 2), а после его проведения она сохранялась с $r=0,48$, $p<0,01$.

Также отмечена корреляция антител класса IgG с ИЛ-10 до - с $r=0,53$, $p<0,001$ и после - с $r=0,52$, $p<0,001$, с ТФР- β_1 до - с $r=0,49$, $p<0,001$, после с $r=0,46$, $p<0,01$ проведения курса аутосеротерапии.

Влияние сопутствующего аллергического ринита

Из исходной группы исследования исключались дети с атопическим дерматитом, аллергическим конъюнктивитом, лямблиозом, энтеробиозом и токсокароносительством. В результате группа исследования включа-

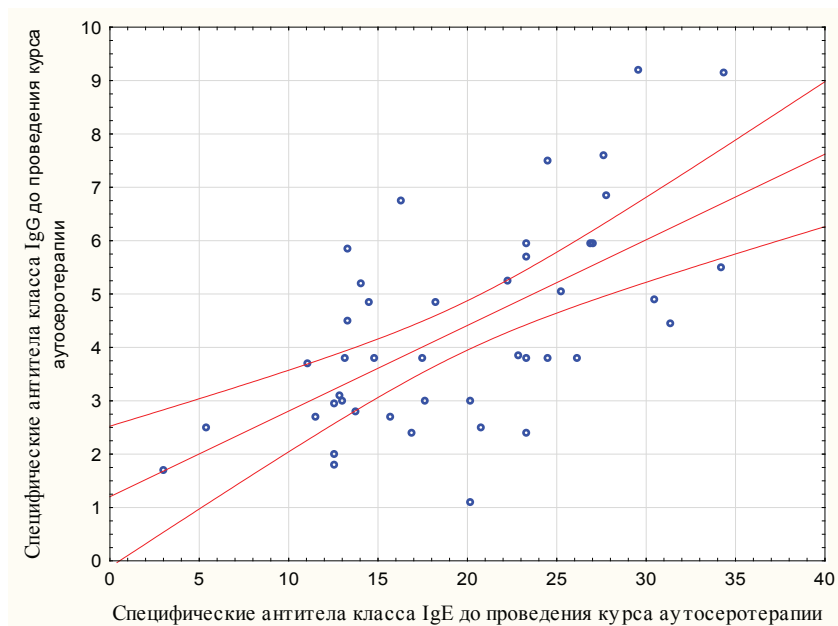


Рисунок 1 – Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до проведения курса аутосеротерапии.

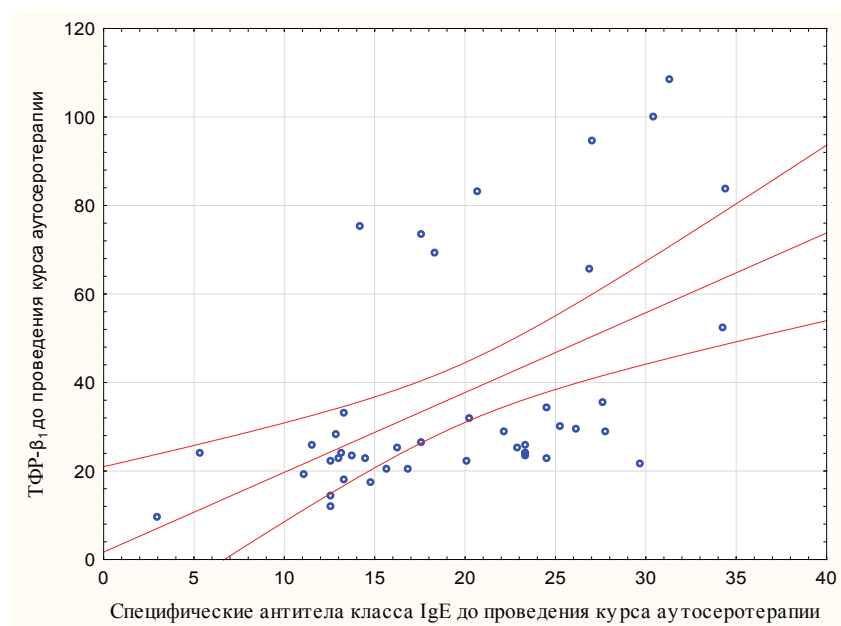


Рисунок 2 – Корреляция антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и ТФР-β₁ до проведения курса аутосеротерапии.

ла 33 ребенка в возрасте 6-16 лет ($11,0 \pm 2,7$) с аллергической БА с сопутствующим АР или без него, других аллергических заболеваний не было. Из 33 детей 23 мальчика в возрасте 7-16 лет ($11,9 \pm 2,5$) и 10 девочек в возрасте 6-15 лет ($9,9 \pm 2,9$). Группа исследования включала 2 подгруппы: БА без сопутствующего АР ($n=16$) и БА с сопутствующим АР ($n=17$).

В ходе исследования статистически значимых различий по уровню общего IgE до проведения курса аутосеротерапии в двух подгруппах выявлено не было ($p=0,651$). Статистически значимо также не различались уровни антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в этих двух подгруппах до ($p=0,051$) и после ($p=0,054$) проведения курса аутосеротерапии (табл. 3).

Однако выявлен статистически значимый более высокий показатель антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до ($p=0,001$) и после ($p=0,0004$) проведения курса аутосеротерапии в подгруппе детей с сопутствующим аллергическим ринитом (табл. 4).

Уровни ИЛ-10 до ($p=0,075$) и после ($p=0,069$) проведения курса аутосеротерапии в данных двух подгруппах статистически значимо не различались. В то же время, обнаружен статистически значимо более высокий уровень ТФР-β₁ ($p=0,005$), сохранившийся после проведения курса аутосеротерапии, в подгруппе детей с сопутствующим АР по сравнению с детьми больными БА без сопутствующего АР (табл. 5).

Таблица 3 – Сравнение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgE, МЕ/мл		без АР ($n=16$)	с АР ($n=17$)	p
До аутосеротерапии	M±SD	16,49±5,95	20,95±6,63	0,051
	ДИ	13,32-19,66	17,55-24,36	
После аутосеротерапии	M±SD	12,24±5,91	16,46±6,15	0,054
	ДИ	9,09-15,39	13,29-19,62	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Таблица 4 – Сравнение уровней антител класса IgG к миксту клещей *D.pteronyssinus* и *D.farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgG, Е/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p
До аутосеротерапии	M±SD	3,23±0,80	5,30±2,09	0,001
	ДИ	2,80-3,65	4,23-6,38	
После аутосеротерапии	M±SD	3,08±0,87	5,21±1,90	0,0004
	ДИ	2,62-3,55	4,23-6,19	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента с раздельными оценками дисперсий.

Таблица 5 – Сравнение ТФР-β₁ до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

ТФР-β ₁ , нг/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p ₁	p ₂
До аутосеротерапии	Me	23,83	29,22	0,015	
	25%;75%	19,86;27,90	24,20;65,68		
После аутосеротерапии	M±SD	20,99±10,34	31,15±8,89	0,005	
	ДИ	15,48-26,51	26,58-35,73		

Примечание: p₁- t-критерий Стьюдента для независимых выборок, p₂- критерий Манна-Уитни.

Заключение

1. Внутрикожная аутосеротерапия может применяться для оптимизации комплексного лечения аллергической БА в периоде ремиссии. После проведения курса аутосеротерапии достоверно (p=0,0000001) снижается уровень IgE-антител к причинно-значимым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*. Также наблюдается снижение уровня антител класса IgG (по критерию Вилкоксона с p=0,039) к данным аллергенам и уровня ТФР-β₁ (по критерию Вилкоксона с p=0,0057).

2. Выявляется относительно высокая степень корреляции между антителами классов IgE и IgG к микроклещам домашней пыли как до (r=0,62, p<0,001), так и после курса аутосеротерапии (r=0,48, p<0,01), что говорит о взаимосвязи механизмов антителообразования разных классов при БА у детей.

3. Уровень ТФР-β₁ в группе детей, больных аллергической БА с сопутствующим ринитом, достоверно (p=0,005) выше после курса аутосеротерапии, чем в группе больных БА без сопутствующего АР, что говорит о более сильном супрессорном и иммунорегуляторном эффекте этого метода при комбинированных формах аллергопатологии.

4. Таким образом, аутосеротерапия является клинически эффективным методом иммунотерапии аллергической БА и АР и может быть использована как в специализированных отделениях областных больниц, так и в центральных районных больницах и городских поликлиниках при наличии ламинарного бокса, стерильных флаконов и шприцев.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 4-е изд. – М., 2012. – 184 с.
2. Global atlas of asthma / ed. С. А. Akdis, I. Agache. – European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. – 179 p.
3. Жерносек, В. Ф. Аналитический отчет о работе детской аллергологической службы Республики Беларусь за 2013 год / В. Ф. Жерносек. – Минск, 2014. – 9 с.
4. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.
5. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Медицинская литература, 2009. – 448 с.
6. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated

- allergy and asthma / S. S. Deo [et al.] // Lung India. – 2010 Apr. – Vol. 27, N 2. – P. 66–71.
7. Новикова, Н. Д. IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 101–107.
 8. Титова, Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 47–57.
 9. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976–997.
 10. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L. V. Bacharier [et al.] // Allergy. – 2008 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 5–34.
 11. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей : прилож. к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 08.08.2014 № 829 / В. Ф. Жерносек [и др.]. – Минск, 2014. – 39 с.
 12. Клинический протокол диагностики и лечения астмы : прилож. 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.07.2012 № 768. – 20 с.
 13. Новиков, Д. К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 478–480.
 14. Новикова, В. И. Метод аутосеротерапии аллергических заболеваний у детей : инструкция по применению 009-0311 / В. И. Новикова, Н. Д. Титова, Г. Я. Хулуп. - Минск, 2011. - 3 с.
 15. Титова, Н. Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией / Н. Д. Титова, Е. Г. Асирян // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 1. – С. 78–86.

Поступила 27.05.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Минина Е.С. – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии 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 клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: lena89-05@mail.ru – Минина Елена Сергеевна.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ КРИТЕРИИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

СОКОЛОВ С.М., ШЕВЧУК Л.М.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – определить характер комбинированного действия многокомпонентного аэрозольного состава основных загрязнителей атмосферного воздуха (серы диоксида (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ), азота (IV) оксида (азота диоксид), азота (II) оксида (азота оксид) и золы) в условиях эксперимента.

Материал и методы. Проведена динамическая ингаляционная затравка лабораторных животных основными загрязнителями атмосферы (SO₂, NO₂, NO, зола). Для изучения характера комбинированного действия использован методический подход, в основу которого положено определение биологической эквивалентности веществ при их раздельном и совместном поступлении в организм.

Результаты. По результатам эксперимента определены изоэффективные концентрации веществ и рассчитаны коэффициенты комбинированного действия. В соответствии с принципом лимитирующего показателя для оценки фактического загрязнения атмосферы рекомендован коэффициент комбинированного действия (Кк.д.) на уровне 1,65.

Заключение. Характер и величина комбинированного действия изученных соединений зависит от применяемых показателей биологического действия, времени наступления эффекта, уровня концентрации веществ в смеси. По мере снижения концентрации величина Кк.д. вырастает, а характер комбинированного действия меняется от «усиления» к «ослаблению».

Ключевые слова: атмосферный воздух, комбинированное действие, изоэффективные концентрации, лабораторные животные.

Abstract.

Objectives. To determine the nature of the combined effect of multicomponent aerosol composition of the major atmospheric air pollutants (sulfur dioxide, nitrogen dioxide, nitrogen oxide and ash) in the experiment.

Material and methods. Dynamic inhalation priming of the laboratory animals by the main atmospheric pollutants (SO₂, NO₂, NO, ash) has been conducted. To determine the combined effect the methodological approach, based on the definition of the bioequivalence of the substances on their separate and joint entry into the body has been used.

Results. According to the results of the experiment isoefficiency concentration of substances was defined and ratios of the combined action were calculated. In accordance with the principle of the limiting indicator to assess the actual atmospheric air pollution the coefficient of the combined action (Cc.a.) at the level of 1,65 was recommended.

Conclusions. The nature and value of the combined effect of the investigated compounds depends on the used indicators of biological action, time of the effect onset, level of substances concentration in the mixture. On decreasing the concentration the Cc.a. value grows and the character of the combined action changes from the «strengthening» to «weakening».

Key words: atmospheric air, combined action, isoefficiency concentration, laboratory animals.

Одной из основных задач гигиенического регламентирования многокомпонентного загрязнения атмосферы является изучение и оценка комбинированного действия (далее – КД) на организм химических веществ. Соглас-

но сложившейся практике, количественная оценка характера КД осуществляется на основе определения его коэффициентов. Однако методы оценки КД из различных сред существенно различаются. Так, в воздухе рабочей

зоны оценка КД смесей основана на предположении действия соединений по типу «суммации». В воде водных объектов «аддитивным» признается только действие веществ 1-го и 2-го классов, регламентированных по одному и тому же лимитирующему показателю. В атмосферном воздухе населенных мест для оценки опасности суммарного загрязнения используется величина коэффициента комбинированного действия (далее – Кк.д.).

Характер комбинированного действия учитывается при гигиеническом обосновании допустимого содержания смеси веществ в окружающей среде, оценке степени ее загрязнения, планировании и осуществлении воздухоохраных мероприятий [1].

Оценка характера КД весьма важна и для дальнейшего совершенствования теории единого гигиенического нормирования факторов окружающей среды и проводится, прежде всего, в тех случаях, когда компоненты смеси имеют гигиенические регламенты содержания в той или иной среде при изолированном поступлении в организм.

Поскольку оценка КД осуществляется для решения преимущественно количественных задач, все многообразие видов комбинированного действия возможно свести к трем: «аддитивное», более чем «аддитивное», и менее чем «аддитивное» [2].

При этом характер КД отражает изменение эффекта смеси по сравнению с суммой их эффектов при изолированном действии в тех же концентрациях. Количественно характер КД оценивается по тому, насколько должна измениться концентрация каждого вещества в смеси, чтобы их суммарная концентрация была изоэффективна определенной концентрации каждого вещества в отдельности.

Суммарная концентрация, являясь суммой концентраций веществ в смеси, выраженных в долях от их изоэффективных концентраций при изолированном действии, представляет собой коэффициент комбинированного действия (далее), отражающий его характер. Математически это выражается в формуле 1.

$$\frac{\tilde{N}_1}{\tilde{O}_1} + \frac{\tilde{N}_2}{\tilde{O}_2} + \dots + \frac{C_n}{X_n} = \hat{E}\hat{e}\hat{a}. \quad (1)$$

где C_1, C_2, C_n – концентрации веществ в смеси;

X_1, X_2, X_n – токсикометрические параме-

тры тех же веществ при изолированном воздействии.

Таким образом, понятие характера комбинированного действия веществ, загрязняющих атмосферный воздух, является отражением степени изменения токсичности и опасности веществ в смеси по сравнению с таковыми при их изолированном действии, вполне отвечает задачам гигиенической оценки, совместного действия химических соединений. В связи с указанным, оценка комбинированного действия должна базироваться не на выявлении изменения эффекта, а на установлении изменения изоэффективных концентраций.

Цель исследования – определить характер комбинированного действия многокомпонентного газоаэрозольного состава основных загрязнителей атмосферного воздуха (SO_2 , NO_2 , NO и золы) в условиях эксперимента.

Материал и методы

Для определения характера комбинированного действия серы диоксида (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ, SO_2), азота (IV) оксида (азота диоксид, NO_2), азота (II) оксида (азота оксид, NO) и золы, использована схема эксперимента, базирующаяся на изучении зависимости «концентрация-время-эффект». Значения заданных и фактических концентраций исследованных поллютантов в затравочных камерах представлены в таблице 1.

Для оценки биологического действия SO_2 , NO_2 , NO и золы изучались интегральные и специфические показатели: в том числе поведение животных и динамика их массы, суммационно-пороговый показатель (далее – СПП), активность холинэстеразы цельной крови, активность Na^+K^+ -АТФ-азы, содержание N-ацетилнейраминовой кислоты, концентрация общего сульфмет-оксигемоглобина, содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифосфаглицерата (ДФГ), количество лейкоцитов и эритроцитов.

С целью выяснения зависимости биологического действия SO_2 , NO_2 , NO и золы от уровня концентрации, длительности ингаляции и степени выраженности эффекта по результатам эксперимента строились кривые зависимости «время-эффект» и «концентрация-время», согласно которым устанавливались основные токсикометрические параметры данных соединений [3].

Таблица 1 – Заданные и фактические концентрации (SO_2 , NO_2 , NO и золы) в затравочных камерах

Названия вещества	Концентрация ($\text{мг}/\text{м}^3$)	
	Заданная (М)	Фактическая ($\text{М} \pm \text{м}$)
Серы диоксид (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ)	100	$101,7 \pm 2,82$
	50	$55,0 \pm 1,6$
	20	$18,85 \pm 0,39$
	10	$10,45 \pm 0,33$
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	50	$48,6 \pm 1,01$
	20	$21,5 \pm 0,31$
	10	$10,4 \pm 0,22$
	5	$5,1 \pm 0,067$
Азота (II) оксид (азота оксид)	100	$100,3 \pm 1,16$
	50	$50,14 \pm 1,28$
	20	$22,2 \pm 1,29$
	10	$9,6 \pm 0,19$
Зола	100	$103,1 \pm 3,15$
	50	$51,7 \pm 1,31$
	20	$19,8 \pm 0,32$
	10	$9,6 \pm 0,1$

При изучении характера комбинированного действия использован методический подход, в основу которого положено определение биологической эквивалентности веществ при их раздельном и совместном поступлении в организм. В эксперименте применяли 5 уровней SO_2 , NO_2 , NO и золы:

1 уровень – 19,6; 11,3; 18,9; 51,3 $\text{мг}/\text{м}^3$ соответственно;

2 уровень – 9,6; 4,7; 11,2; 24,3 $\text{мг}/\text{м}^3$;

3 уровень – 5,0; 2,43; 5,2; 13,1 $\text{мг}/\text{м}^3$;

4 уровень – 2,1; 1,2; 2,4; 4,8 $\text{мг}/\text{м}^3$;

5 уровень – 0,19; 0,2; 0,21; 0,54 $\text{мг}/\text{м}^3$.

С целью определения биологически эквивалентных концентраций осуществлялась регистрация времени наступления значимых ($p < 0,05 - 0,001$) изменений биологических показателей в случае раздельного или совместного поступления изученных веществ в организм животных.

Длительность воздействия относительно высоких концентраций или смесей была ограничена 30 сутками, а относительно низких 3-4 месяца. Различная продолжительность времени воздействия устанавливалась в зависимости от скорости развития определенных токсических эффектов. Результаты изменений показателей, выраженные в градирующей форме, переводились в альтернативные с помощью метода вероятностного определения пороговых и недействующих концентраций

[4]. Графическая обработка данных осуществлялась с применением логарифмических и пробитных сеток, расчет Кк.д. выполнен по Финни [5].

В эксперименте использованы крысы-самцы с исходной массой 160-200 г. Животные были разделены на 35 (22 отчетные и 13 контрольных) групп по 10 особей в каждой. Контроль за содержанием SO_2 , NO_2 , NO и золы проводился общепринятыми методами.

Результаты

Кратковременное изолированное воздействие NO (100 и 50 $\text{мг}/\text{м}^3$), NO_2 (50 и 20 $\text{мг}/\text{м}^3$) на животных вызывало беспокойство, возбуждение, агрессивность, которое в последующем сменилось вялостью. Указанные выше концентрации веществ приводили к достоверному ($P < 0,05 - 0,001$) изменению СПП, активности ферментов (холинэстеразы, N^+K^+ - АТФ-азы), содержания N-ацетилнейраминовой кислоты, АТФ, ДФГ, лейкоцитов, эритроцитов. Динамика физиологических, гематологических и биохимических показателей у подопытных животных при воздействии различных концентраций применяемых веществ имела волнообразный характер. Так, при концентрации NO_2 (50 $\text{мг}/\text{м}^3$) в первые трое суток наблюдалось незначительное увеличение числа лейкоцитов ($p < 0,1$), которое к 6 суткам сменилось

лейкопенией ($p < 0,01$), а к 26 суткам ингаляции – лейкоцитозом ($p < 0,001$).

Число эритроцитов в процессе эксперимента постоянно уменьшалось, достигая своего минимального значения к 15 суткам ингаляции ($p < 0,001$). К 21 суткам эксперимента снизился уровень окси- и общего гемоглобина ($p < 0,001$), который, в основном, был представлен дезокси-, сульф-, и метгемоглобином.

Азота (IV) оксид (азота диоксид) приводил к выраженным изменениям со стороны ЦНС, ферментных систем. В частности, при воздействии NO_2 в концентрации 50 мг/м^3 через 24 часа наблюдалось увеличение активности Na^+K^+ -АТФ-азы на $28,6\%$ ($p < 0,05$); к 9 суткам ингаляции активность фермента снизилась на $43,2\%$ ($p < 0,001$).

Падение активности Na^+K^+ - АТФ-азы можно объяснить снижением градиента ионов Na^+K^+ , что приводило к уменьшению механической нагрузки на плазматическую мембрану эритроцита и включалось как защитный механизм мембраноповреждающего действия.

Выявленная в ходе эксперимента положительная корреляция между содержанием Na^+K^+ -АТФ-азы и АТФ была очень хорошо заметна на протяжении всего эксперимента. При этом содержание АТФ к 21 суткам ингаляции снизилось на 40% ($p < 0,001$). В указанный период основным источником энергии становится БФГ, содержания которого начиная с 24 суток затравки неуклонно возрастало.

Ингаляция азота (IV) оксида (азота диоксид, NO_2), азота (II) оксида (азота оксид), в первую очередь, оказывала нейро- и гематотропное действие. К 4 часам ингаляции у животных наблюдалось выраженное увеличение СПП на $42,3\%$ ($p < 0,001$). Первые достоверные изменения активности холинэстеразы ($p < 0,05$) наступали к 6 часам. Анемия, характерная для действия гемолитических ядов, развивалась к 27 суткам эксперимента. При этом дефицит эритроцитов составил 30% ($p < 0,01$). Уровень метгемоглобина возрастал на 1-3 и 15-21 сутки ($p < 0,001$) соответственно.

Необходимо отметить, что скорость проявления биологического действия SO_2 , NO_2 , NO и золы по биохимическим, гематологическим и физиологическим показателям зависела от уровня воздействующих концентраций. Так, содержание Na^+K^+ - АТФ-азы у животных, ингалировавших золу в концентрации 50 мг/м^3 , воз-

растало через 24 часа воздействия на $24,6\%$; 20 мг/м^3 на $26,3\%$ через 48 часов; 10 мг/м^3 на $36,4\%$ через 192 часа, 1 мг/м^3 на $83,3\%$ через 960 часов. При снижении концентрации золы с 50 до 1 мг/м^3 время наступления изменения функционального состояния нервной системы (СПП) возросло с 24 до 480 часов, время изменения активности холинэстеразы возросло с 36 до 1560 часов, время увеличения содержания N-ацетилнейраминовой кислоты возросло с 24 до 2400 часов.

Увеличение времени наступления токсических эффектов при снижении уровня концентраций наблюдалось и по другим веществам. Результаты динамического наблюдения различных показателей биологического действия SO_2 , NO_2 , NO и золы позволили построить кривые зависимости «время-эффект» и «концентрация-время», согласно которым, используя принцип лимитирующего показателя, определили основные токсикометрические параметры указанных соединений (табл. 2).

Как показали результаты эксперимента, ингаляционное воздействие смеси №1 и №2, вызывало те же изменения (беспокойство, возбуждение, гиперемия слизистых), которые наблюдались и при изолированном действии высоких концентраций. Меньшие концентрации – смесь №3 и №4 видимых признаков раздражающего действия не оказывали.

При ингаляции различных композиций соединений наблюдались изменения со стороны интегральных, физиологических и общетоксических показателей. При этом по мере снижения концентраций веществ в смеси время наступления достоверных отклонений от контроля возрастало. Так, изменение активности Na^+K^+ -АТФ-азы на $34,6\%$ при воздействии смеси №1 наблюдалось через 16 часов ингаляции, смеси №2 – на $28,3\%$ через 24 часа, а смесь №5 – не приводила к изменению активности фермента на протяжении всего (2880 часов) срока эксперимента.

СПП увеличился при ингаляции смеси №1 к 6 часам на $31,7\%$, смеси №2 – к 24 часам на $33,8\%$. При ингаляции смеси №4 СПП медленно возрастал, достигая своего максимума 170% к 15 суткам эксперимента, а затем снижался. Активность холинэстеразы у опытных животных также была в прямой зависимости от уровня применяемых концентраций и времени воздействия. Так, если смесь №1 приводила к увеличению активности фермента на

Таблица 2 – Основные токсикометрические показатели SO₂, NO₂, NO и золы, установленные по лимитирующим показателям на основе зависимости «концентрация-время»

Вещества	Лимитирующий показатель	Угол наклона (градусы)	tq α	Класс опасности	Пороговая концентрация мг/м ³	Недействующая концентрация мг/м ³
SO ₂	СПП	124	1,482	III	1,7	0,11
NO ₂	холинэстераза	138	0,910	II	0,3	0,05
NO	СПП	131	1,115	III	0,46	0,05
Зола	Na ⁺ K ⁺ -АТФ- аза	146	0,839	I	0,053	0,008

Таблица 3 – Коэффициенты комбинированного действия SO₂, NO₂, NO и золы, определенные по достоверному изменению СПП, холинэстеразы, Na⁺K⁺-АТФ-азы и N-ацетилнейраминовой кислоты в зависимости от уровня концентрации веществ в смеси и времени наступления эффекта

N п/п	Концентрации мг/м ³				Коэффициенты комбинированного действия							
	SO ₂	NO ₂	NO	зола	СПП		Холинэстераза		Na ⁺ K ⁺ -АТФ-аза		N- ацетил-нейраминовая кислота	
					Время эффекта (час)	Кк.д.	Время эффекта (час)	Кк.д.	Время эффекта (час)	Кк.д.	Время эффекта (час)	Кк.д.
1	19,6	11,3	18,9	51,3	4	0,61	6	0,92	10	1,28	8	0,53
2	9,6	4,7	11,2	24,3	12	0,82	18	1,1	24	1,29	16	0,46
3	5,0	2,43	5,2	13,1	24	0,85	48	1,2	60	1,36	96	1,38
4	2,1	1,2	2,4	4,8	60	1,24	120	1,21	240	1,48	480	1,94
5	0,19	0,12	0,21	0,54	960	1,34	2880	1,65	2886	1,9	2880	2,7

27,4% к 6 часам ингаляции, смесь №2 – к 10 часам на 26,8% то смесь №5 только к 2880 часам.

Ввиду кратковременности воздействия смеси №1 и №2 мы не получили достоверных изменений целого ряда показателей функционального состояния подопытных животных (БФГ АТФ, числа эритроцитов, гемоглобина и т.д.). Однако более низкие концентрации, в связи с длительностью сроков ингаляции, вызвали изменения перечисленных выше показателей. Так, при сравнении массы опытных и контрольных животных выявлено достоверное снижение (p<0,05) массы опытных к 3 месяцу ингаляции смеси №5.

При воздействии смесей №4 и №5 наблюдались относительно высокие уровни АТФ (увеличение на 30-37% (p<0,01) по отношению к контролю), что может быть объяснено увеличением энергозатрат организма в случае поступления сложной газоаэрозольной композиции в организм. Вероятно, повышение уровня АТФ связано с усилением процесса гликолиза, в результате которого образуется не только АТФ, но и НАДН, который необхо-

дим для активации метгемоглобинредуктазы, снижающей уровень метгемоглобина.

По результатам эксперимента определены изозффективные концентрации изученных веществ и рассчитаны Кк.д. (табл. 3).

Обсуждение

Значения Кк.д. зависели как от уровня воздействующих концентраций и применяемых показателей, так и от времени воздействия. При этом установлено, что Кк.д. возрастают по мере снижения концентраций веществ в смеси. В частности, при снижении уровня концентраций SO₂, NO₂, NO и золы в 100 раз (1 и 5 смесь) Кк.д. в зависимости от биологического показателя возрастали: по СПП 0,61 до 1,34; по холинэстеразе с 0,92 до 1,65; по Na⁺K⁺-АТФ-азе с 1,28 до 1,9; по ацетилнейраминовой кислоте с 0,53 до 2,7. Таким образом, при снижении концентрации веществ, характер комбинированного действия SO₂, NO₂, NO и золы меняется от усиления к ослаблению.

На основании экспериментальных дан-

ных Кк.д. SO_2 , NO_2 , NO и золы для сроков хронического эксперимента (4 мес.) составили по изменению СПП- 1,82; Na^+K^+ -АТФ-азы- 1,9; N- ацетилнейраминовой кислоты- 2,7. В соответствии с принципом лимитирующего показателя для оценки фактического загрязнения атмосферы рекомендован Кк.д. на уровне 1,65.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым характер комбинированного действия многокомпонентных смесей на уровне малых концентраций проявляется по типу «неполной» суммации [6].

Заключение

Характер комбинированного действия серы диоксида (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ), азота (IV) оксида (азота диоксид), азота (II) оксида (азота оксид), золы, зависит не только от применяемых показателей биологического действия и времени наступления эффекта но и от уровня концентраций веществ в смеси. При этом, по мере снижения концентраций веществ в смеси коэффициенты комбинированного действия возрастают, а характер комбинированного действия меняется от «усиления» к «ослаблению». Коэффициент комбинированного действия SO_2 , NO_2 , NO и золы в пределах сроков хронического эксперимента (4 мес.) проявляется по типу «ослабления» с коэффициентом 1,65.

Для обеспечения наиболее рационального планирования и оценки эффективности воздухоохраных мероприятий, в случае присутствия в атмосфере сложных многокомпонентных смесей с неизвестным характером комбинированного действия необходима разработка метода количественной оценки характера комбинированного действия атмосфер-

ных загрязнений по их влиянию на состояние здоровья людей в условиях населенных мест.

Литература

1. Система гигиенического нормирования загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и оценки класса опасности промышленных предприятий / Т. Д. Гриценко [и др.] // Экологическая и техногенная безопасность. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов : сб. науч. тр. – Харьков, 2008. – С. 341-355.
2. Курляндский, Б. А. О новых подходах к обоснованию необходимости разработки предельно допустимых количеств химических веществ / Б. А. Курляндский, Х. Х. Хамидулина // Методология гигиенического регламентирования. – Минск, 1999. – С. 7-14.
3. Пинигин, А. М. Оценка комбинированного действия атмосферных загрязнений при планировании и осуществлении воздухоохраных мероприятий / А. М. Пинигин // Гигиена и санитария. – 2005. – № 7. – С. 48-50.
4. Курляндский, Б. А. Вероятностная оценка сравнительной чувствительности систем организма к отравлению винилхлоридом / Б. А. Курляндский, Н. Н. Стовбур, А. И. Духовная // Гигиена и санитария. – 1978. – № 8. – С. 51-55.
5. Камильджанов, А. Х. Гигиенические основы регламентирования аэрозолей металлов в атмосферном воздухе и оценка их влияния на здоровье населения в районах расположения металлургических предприятий : автореф. ... дис. д-ра мед. наук : 14.02.01 / А. Х. Камильджанов ; НИИСПГЗ МЗ РУз. – М., 1987. – 47 с.
6. Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных пунктов и мест отдыха населения: санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы : утв. пост. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30.06.2009, № 77 // Коммунальная гигиена : сб. норматив. док. – Минск, 2009. – Вып. 8. – С. 3-7.

Поступила 27.05.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Соколов С.М. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексной оценки риска воздействия факторов среды Республиканского унитарного предприятия УП «Научно-практический центр гигиены»;

Шевчук Л.М. – к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». E-mail: SheuchukLM@mail.ru – Шевчук Лариса Михайловна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

СОКОЛОВ С.М., ШЕВЧУК Л.М., ГАНЬКИН А.Н., ПОЗНЯК И.С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – определить градацию популяционного здоровья населения в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха и уровней риска.

Материал и методы. По специально разработанной программе наблюдений проведено изучение состояния здоровья экспонированного населения с учетом заболеваний критических органов (систем) организма человека. Гигиеническая оценка степени опасности загрязнения атмосферного воздуха при одновременном присутствии нескольких загрязняющих химических веществ проводилась по величине суммарного показателя загрязнения «Р». Оценка риска здоровью от загрязняющих химических веществ атмосферного воздуха проведена в соответствии с действующими нормативными правовыми актами.

Результаты. Разработана градация популяционного здоровья населения в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха и уровней риска. Градация степени загрязнения атмосферного воздуха согласуется с ожидаемым уровнем здоровья. Так, количественный критерий очень сильного загрязнения соответствует эффекту срыва адаптации.

Заключение. Степень риска для здоровья населения от загрязняющих химических веществ является интегральным гигиеническим критерием обоснования надежности воздухоохраных мероприятий по защите населения от вредных выбросов в атмосферу. Представляется целесообразным оценивать здоровье населения не по распространенности патологий, а по величине риска возникновения патологии.

Ключевые слова: атмосферный воздух, загрязняющие вещества, популяционное здоровье, заболеваемость, риск здоровью.

Abstract.

Objectives. To determine the population health gradation depending on the degree of atmospheric air pollution and the levels of health risk.

Material and methods. According to a specially designed observations program the health status of the exposed population with the diseases of critical organs (systems) of the human body taken into account was studied. Hygienic assessment of the degree of danger of atmospheric air pollution in the simultaneous presence of several chemical pollutants was carried out according to the size of total pollution index «Р». Health risk assessment of chemicals polluting the atmospheric air was made in accordance with the normative legitimate acts in force.

Results. The gradation of the population health risk, depending on the degree of atmospheric air pollution and the levels of health risk has been developed. The gradation of the degree of atmospheric air pollution is consistent with the expected level of health. Thus, this quantitative criterion of a very strong contamination corresponds to the adaptation failure effect.

Conclusions. The degree of chemical pollutants risk to public health is an integral hygienic criterion which justifies the reliability of air protection measures aimed at the protection of the population from harmful emissions into the atmosphere. It seems expedient to assess the health of the population not on the basis of the pathologies prevalence, but according to the risk of disease development.

Key words: atmospheric air, pollutants, population health, morbidity, health risk.

Основой для установления безопасных уровней воздействия загрязнителей атмос-

ферного воздуха является концепция пороговости вредного действия, постулирующая,

что для каждого агента, вызывающего те или иные неблагоприятные эффекты в организме, существуют и могут быть найдены концентрации при которых изменения функций организма будут минимальными (пороговые).

Величина пороговой дозы зависит от индивидуальной чувствительности организма, показателя, выбранного для ее определения, чувствительности используемых методов и т.д. Учитывая, что влиянию атмосферных загрязнений в той или иной степени подвергаются все группы населения, разработка градаций популяционного здоровья, а также оценка риска и определения опасности для здоровья населения вредных техно-антропогенных факторов окружающей среды является крайне актуальной в свете мероприятий по профилактике экологически индуцированных заболеваний.

Расчет потенциального риска наиболее успешно может быть использован для оперативной медико-экологической оценки качества атмосферного воздуха, так как она ориентирована на конкретный (известный, управляемый и измеряемый) фактор среды.

Цель исследования – определить градацию популяционного здоровья населения в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха и уровней риска.

Материал и методы

Состояние здоровья экспонированного населения изучалось по специально разработанной программе наблюдений, включающей следующие классы болезней согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра: болезни крови и кроветворных тканей, нервной системы и органов чувств, системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, мочеполовой системы, пороки развития, а также отдельные нозологические формы болезней органов дыхания. При изучении заболеваемости детского населения осуществлялась когортная группировка детей. В разработку включена общая заболеваемость детей-сверстников разных поколений в возрасте от 1 года до 12 лет.

Гигиеническая оценка степени опасности загрязнения атмосферного воздуха при одновременном присутствии нескольких за-

грязняющих химических веществ проводилась по величине суммарного показателя загрязнения «Р» [1].

Оценка риска влияния загрязняющих химических веществ (далее – ЗХВ) на здоровье населения проведена в соответствии с [2].

Результаты

Проведенные исследования свидетельствуют, что в атмосфере населенных пунктов фиксировались как типичные загрязнители (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ), азота (IV) оксида (азота диоксид), азота (II) оксида (азота оксид), углерода оксид, фенол, формальдегид, взвешенные вещества), так и специфические (сероводород, сероуглерод, дивинил, параксиллол, метилстирол и др.).

Данные подфакельных исследований загрязнения атмосферного воздуха свидетельствовали о высоком уровне загрязнения атмосферы по факелу выбросов, однако в целом по городу отмечалось стабильное допустимое загрязнение по среднегодовым концентрациям. Поскольку постоянному лабораторному контролю подлежали только наиболее распространенные вещества, фактическая опасность загрязнения атмосферы для населения оценивалась не по величине загрязнений, а по уровню заболеваемости (табл. 1).

При математическом анализе связи состояния здоровья населения с уровнями загрязнения атмосферного воздуха, получены регрессионные модели, отражающие количественную связь заболеваемости населения различными нозологическими формами болезней (y) и суммарным показателем загрязнения $P(x)$.

В частности, зависимость общей заболеваемости населения инфекциями верхних дыхательных путей и показатели загрязнения атмосферы (P) была описана уравнением линейного типа $y=218,97+12,73x$ ($r=0,54$, $p=0,001$). Согласно полученным данным увеличение суммарного показателя загрязнения (P) на 1 влечет увеличение общей заболеваемости на 12,73 случаев на 1000 населения.

В результате гигиенической оценки фактического и прогнозируемого уровней заболеваемости детского населения, проживающего в районе расположения Могилевского

Таблица 1 – Эколого-эпидемиологический анализ общей заболеваемости населения под воздействием атмосферных загрязнителей

Объект исследования	Основной источник выбросов в атмосферу	Исследуемый показатель заболеваемости
г. Минск: Заводской район, Курасовщина, район пл. Победы	Моторный, Тракторный, Автомобильный заводы, ТЭЦ 3.	Общая заболеваемость по обращаемости за медицинской помощью в поликлинику.
г. Могилев: Промрайон 1, Промрайон 2 г. Бобруйск г. Новолукомль г. Электрай	Металлургический завод Желатиновый завод Гидролизный завод Предприятия теплоэнергетики	Первичная заболеваемость по основным классам болезней. Медицинская карта, форма 25, субъективная реакция населения на качество атмосферы в районе проживания. Социологическое обследование.

металлургического завода, выявлена следующая картина структуры общей заболеваемости по ведущим нозологическим формам и классам болезней. В структуре общей заболеваемости 83% составляли болезни органов дыхания, болезни нервной системы и органов чувств – 9%, инфекционные болезни – 3%, болезни органов пищеварения – 2%, прочие болезни – 3%.

При этом, уровень общей заболеваемости детского населения болезнями органов дыхания составлял в среднем 1372 ± 117 случаев на 1000. Регрессионным анализом установлено, что в указанный период отмечался очень незначительный рост заболеваемости – в среднем на 16,7 случаев в год ($r=0,12$, $p>0,05$).

Динамика по годам описывается линейным уравнением $y=1300,7+16,7x$. На основании математического ожидания разработан вероятностный прогноз общей заболеваемости детей болезнями органов дыхания. Согласно прогнозу, в ближайшие 5 лет ожидаемая общая заболеваемость будет находиться в диапазоне от 1000 до 1744 случаев на 1000 детей.

По всему спектру нозологических форм болезней органов дыхания обнаружена неоднозначная картина их распространенности среди детей изучаемого района. Острый назофарингит, фарингит, тонзиллит и бронхит обнаруживали тенденцию к стабилизации, острые инфекции верхних дыхательных путей имели незначительную тенденцию роста, за-

болеваемость гриппом имела вид интермиттирующей кривой.

Общая заболеваемость регистрировалась на уровне 1667 ± 141 случаев на 1000 детей. Динамика общей заболеваемости по годам описывается регрессионным уравнением вида $y=1448,8+53,6x$ ($r=0,33$; $p>0,05$).

Особый интерес представляет собой зависимость уровней общей заболеваемости детей от возраста. Нами установлено, что уровень общей заболеваемости детей понижается к 12 годам, причем пик общей заболеваемости болезнями органов дыхания приходится на возраст 2 года, на 3 году общая заболеваемость резко сужается.

Инфекционные болезни относительно редко встречались среди детей 1-2 лет, пик общей заболеваемости приходится на 4-7 годы жизни. Болезни нервной системы и органов чувств чаще всего встречались среди 1-2 летних детей, затем уровень заболеваемости резко падал к 4 годам и возрастал к 5. Начиная с 6 летнего возраста, отмечалось постепенное и равномерное снижение кривой общей заболеваемости. Очень высокий уровень патологии пищеварительной системы отмечался среди детей 1 года жизни – 98 случаев на 1000 детей, затем заболеваемость резко снижалась к 4 году жизни – до 20,6 случаев на 1000 и регистрировалась в доверительном интервале 38 ± 7 . При анализе по возрастной динамике общей заболеваемости детей вырисовывается характерная зависимость заболеваемости от возраста.

Нами проведен сравнительный анализ общей заболеваемости детей, проживающих в районах выбросов в атмосферу металлургического, желатинового и гидролизного заводов.

Материалы исследований свидетельствуют, что общая заболеваемость детей инфекционными болезнями, болезнями нервной системы и органов чувств, болезнями органов дыхания и органов пищеварения варьировала в доверительном интервале.

При разработке прогноза заболеваемости детского населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха в районе размещения предприятий теплоэнергетики обнаружено, что в случае увеличения уровней загрязнения в контрольном районе от допустимого до сильного (в 10 раз), ОРЗ среди детей будет неуклонно возрастать и достигнет уровня в опытном районе с сильной степенью загрязнения атмосферы. Причем, градиент приро-

ста общей заболеваемости в опытном районе ниже, чем в контрольном.

Указанное свидетельствует о необходимости осуществления воздухоохраных мероприятий уже на стадии проектирования [6].

Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические исследования свидетельствуют, что зависимость «доза-эффект» при воздействии атмосферных загрязнений может носить как линейный, так и нелинейный характер [5].

Поскольку с ростом загрязнения воздуха увеличивается опасность неблагоприятного воздействия на население, целесообразно в основу градации этого загрязнения положить характер зависимости неблагоприятных эффектов от его уровня и длительности воздействия на организм т.е. концентрация (доза)-время-эффект (формула 1).

Таблица 2 – Градации популяционного здоровья населения в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха и уровней риска

Степень загрязнения атмосферного воздуха	Уровень риска	Градации популяционного риска	Приоритетность действия
Опасная V	1:1000 $10^{-3}(E-03)^x$ Риск оценивается как недопустимый	Срыв адаптации (превышение фонового уровня общей заболеваемости в несколько раз)	Высокая приоритетность. Срочное принятие комплекса экстренных мер по снижению риска
Сильная IV	1:10 000 $10^{-4}(E-04)^x$ Риск оценивается как неприемлемый	Перенапряжение адаптации (достоверное повышение фонового и высшей границы фонового уровня общей заболеваемости)	Высокая приоритетность. Идентификация опасности, проведение исследований по оценке риска для здоровья и одновременное осуществление экстренных мер по снижению риска
Умеренная III	1:100 000 $10^{-5}(E-05)^x$ Риск считается достаточно высоким	Напряжение адаптации (достоверное превышение фонового уровня общей заболеваемости)	Средняя приоритетность. Идентификация опасности и принятие решений о снижении уровней риска.
Слабая II	1:1 000 000 $10^{-6}(E-06)^x$ Приемлемый уровень риска	Компенсация (фоновый уровень общей заболеваемости)	Низкая приоритетность. Дополнительные действия не требуются.
Допустимая I	1:10 000 000 $10^{-7}(E-07)^x$ Приемлемый уровень риска	Адаптация (фоновый уровень общей заболеваемости)	Низкая приоритетность. Дополнительные действия не требуются.

$$P = \frac{A + C \lg(K/K_0)}{B + D \lg(K/K_0)} + \frac{\lg(T/T_0)}{B + D \lg(K/K_0)} \quad (1),$$

где P- эффект,

K - концентрация, мг/м³,

T- время в часах,

T₀ - единица измерения времени,

K₀ - единица измерения концентрации,

A, B, C, D - коэффициенты, определенные методом множественной регрессии.

Из уравнения следует, что зависимость концентрация (доза)-эффект линейна при условии $D \lg(K/K_0) < B$.

Экспоненциальный и линейный характер зависимости неблагоприятных эффектов атмосферных загрязнений можно положить в основу градации загрязнения воздуха и выделить следующие его степени: допустимую, слабую, умеренную, сильную, опасную [2, 4].

Обсуждение

В связи с полученными данными исследования нам представляется целесообразной следующая градация индивидуального и популяционного состояния здоровья населения: адаптация, компенсация, напряжение адаптации, перенапряжение адаптации, срыв адаптации (табл. 2).

Реакция населения на воздействие атмосферных загрязнений вследствие вероятностного характера проявления патологических процессов в организме также может иметь несколько градаций. Иными словами, риск развития патологии может варьировать от 0 до 1.

Концепция приемлемого риска предполагает, что уровень воздействия должен быть настолько низким, что его вообще можно не принимать во внимание, т.е. величина риска не выходит бы за пределы естественной вариабельности частоты данного явления.

Градации степени загрязнения атмосферного воздуха вполне согласуются с ожидаемым уровнем здоровья. Например, количественный критерий очень сильного загрязнения соответствует эффекту срыва адаптации. Следовательно, представляется целесообразным оценивать здоровье не по распространенности патологий, а по величине риска возникновения патологии.

При этом величина суммарного показателя загрязнения атмосферы «Р» может

использоваться в качестве критерия оценки риска возникновения неблагоприятных эффектов.

Заключение

Полученные результаты определения фактической степени риска здоровью населения с учетом компонентного состава выбросов и результатов ранжирования территории по уровням загрязнения атмосферного воздуха позволили установить, что степень риска для здоровья населения ЗХВ является интегральным гигиеническим критерием обоснования надежности воздухоохраных мероприятий по защите здоровья населения от вредных выбросов в атмосферу.

Неприемлемые уровни риска должны свидетельствовать о необходимости разработки дополнительных технологических, санитарно-технических и планировочных мероприятий.

Литература

1. Оценка риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух : инструкция 2.1.6.11-9-29-2004 / Ф. А. Германович [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструктив.- метод. док. – Минск, 2005. – Вып. 5, т. 6. – С. 83–157.
2. Методические рекомендации по гигиенической оценке качества атмосферного воздуха и эколого-экономической оценке риска для здоровья населения : МР 113-9711 от 10.02.98. – Минск, 1998. – 48 с.
3. Соколов, С. М. Прогнозирование здоровья населения, проживающего в районе размещения предприятий теплоэнергетики / С. М. Соколов, В. П. Филонов // Гигиена и санитария. – 1988. – № 1. – С. 54-56.
4. Соколов, С. М. Математическое прогнозирование токсикометрических параметров, установленных на основе зависимости концентрация-время-эффект / С. М. Соколов, М. Н. Пинигин, П. А. Чеботарев // Предпатология: проблемы и решения : сб. науч. тр. – Минск, 2000. – С. 33-41.
5. Гигиенические аспекты охраны здоровья населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха / В. П. Филонов [и др.] // Здравоохранение Беларуси. – 1994. – № 11. – С. 56-59.
6. Шевчук, Л. М. Обоснование гигиенических

критериев оценки промышленных предприятий как источников загрязнения атмосферного воздуха для корректировки размеров сани-

тарно-защитных зон / Л. М. Шевчук // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 137-141.

Поступила 27.05.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Соколов С.М. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексной оценки риска воздействия факторов среды Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»;

Шевчук Л.М. – к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»;

Ганькин А.Н. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории комплексной оценки риска воздействия факторов среды Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»;

Позняк И.С. – к.б.н., старший научный сотрудник научно-методического испытательного отдела Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». E-mail: gankinan@gmail.com – Ганькин Александр Николаевич.

© ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., ШУПИЛКИН Н.В., 2015

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЗЗОЛЬНОЙ ПЛАСТМАССЫ «PATTERN RESIN» LS, БЕЗЗОЛЬНЫХ ШТИФТОВ «UNICLIP» ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛИТЫХ КУЛЬТЕВЫХ ШТИФТОВЫХ ВКЛАДОВ В СТОМАТОЛОГИИ

ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., ШУПИЛКИН Н.В.

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

Резюме.

В работе представлены результаты оценки методик моделировки литых культевых штифтовых вкладок, изготовленных прямым методом из моделировочного воска «Лавакс» (Стома, Украина) и из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария). Объектами исследования явились 30 литых культевых штифтовых вкладок, изготовленных прямым методом из моделировочного воска «Лавакс». Группой сравнения служили 30 литых культевых штифтовых вкладок, изготовленных прямым методом из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария). Оценка методик моделировки литых культевых штифтовых вкладок проводилась по шкале оценки дефектов литья, по качеству припасовки литых культевых штифтовых вкладок непосредственно в полости рта.

В результате исследования установлено, что при методе моделировки литых культевых штифтовых вкладок из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария) наблюдалось: точное отображение протезного ложа, высокая прочность отмоделированной конструкции и возможность многократной перемоделировки, высокое качество отлитой конструкции, возможность моделировки вкладки под уже готовую коронку.

Ключевые слова: литая культевая штифтовая вкладка, феррул, беззольная пластмасса, «Лавакс», «Pattern Resin» LS, «Uniclip».

Abstract.

This paper presents the results of the efficacy evaluation of the methods of modelling cast stump metal posts, produced directly from the modelling wax «Lavaks» (Stoma, Ukraine) and from ash-free plastic «Pattern Resin» LS (GS, Japan) with the use of ash-free posts «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Switzerland). The objects of the study were 30 cast stump metal posts, made out of the modelling wax «Lavaks» (Stoma, Ukraine) by means of the direct method. 30 cast stump metal posts, produced directly from ash-free plastic «Pattern Resin» LS (GS, Japan) with the use of ash-free posts «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Switzerland) served as a comparison group. The assessment of methods used to model cast stump metal posts was made according to the scale of casting defects and the quality of the adjustment of cast stump metal posts in the oral cavity.

As a result of this study it has been found that when using the method of modelling cast stump metal posts from ash-free plastic «Pattern Resin» LS (GS, Japan) with the use of ash-free posts «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Switzerland) accurate reflection of the prosthetic field, high durability of the modelled construction and the possibility of multiple remodelling, high quality of the cast construction, the possibility of modelling the inlay for the already finished crown were observed.

Key words: cast stump metal post, ferrule, ash-free plastic, «Lavaks», «Pattern Resin» LS, «Uniclip».

Совершенствование методов восстановления разрушенной коронковой части зуба под будущую ортопедическую конструкцию является одной из самых актуальных проблем современной стоматологии.

После определения показаний к изготовлению литой культевой штифтовой вкладки, успех дальнейшего лечения предопределяется качественным проведением основных клинических этапов.

Показания к использованию литых культевых штифтовых вкладок:

1) Разрушение значительной части естественных зубов:

– кариозным процессом (для дефектов коронок зубов 1, 2-го классов по Black индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба (ИРОПЗ) более 80 % является показанием к изготовлению штифтовых конструкций).

– острой или хронической травмой;
– депульпированием;
– патологической стираемостью;
– деструктивными формами некариозных поражений.

2) Аномалии развития и положения передних зубов у взрослых, которые невозможно вылечить проведением ортодонтических мероприятий.

Относительные противопоказания для применения литых культевых штифтовых вкладок:

1) Зубы с узкими, непроходимыми корневыми каналами.

2) Зубы с глубокими поддесневыми дефектами твердых тканей.

3) Зубы с острым или хроническим воспалением в периапикальных тканях (гранулема, кистогранулема, киста и пр.).

Абсолютные противопоказания для применения литых культевых штифтовых вкладок:

1) Подвижность зубов III-IV ст.

2) Короткие корни с истонченными стенками.

3) Состояние корней зубов после резекции их верхушки, когда длина корневого канала составляет 1/2 и менее исходной длины.

Литые культевые штифтовые вкладки изготавливают косвенным или прямым методами [1]. При изготовлении реставраций с использованием технологии литья конструкционных материалов предусматривается изготовление модели, в достаточной степени соответствующей прообразу будущего протеза [2, 3]. Соответствие зубных протезов во многом определяется применяемыми моделировочными материалами. Если специальные вспомогательные материалы, представляющие собой композиции различных восков, используются в стоматологии для моделировочных работ свыше 100 лет, то материалы нового поколения, в составе которых воск отсутствует, были предложены

только в начале 90-х годов прошлого столетия [4, 5].

Появление новых моделировочных композиций всегда ставит специалиста перед выбором того или иного материала, который порой сложно осуществить без дополнительной информации. Для изготовления моделей различных конструкций литых культевых штифтовых вкладок промышленностью выпускаются ряд беззольных штифтов: Burn Out Post (SDI, Швеция), Root Canal Pins (SDS, Швеция), Pincast (Ugin, Франция), Pin-JET (Бразилия), Preci Post (Seка, Швейцария), Uniclip (Dentsply Maillefer, Швейцария) и др. Применение беззольных пластмассовых штифтов для изготовления литых культевых штифтовых вкладок обязательно предполагает дополнительное использование текучей полимер-мономерной композиции моделировочной самоотверждаемой беззольной пластмассы. Пластмасса «Pattern Resin» LS (GC, Япония) является единственным представителем группы полимер-мономерных моделировочных композиций, прошедшим государственную регистрацию и разрешенный к применению на территории Республики Беларусь [6]. Наряду с моделированием штифтовых конструкций полимер-мономерные композиции моделировочных пластмасс могут быть использованы при изготовлении вкладок, накладок, искусственных коронок и адгезивных протезов, моделировании отдельных элементов опирающихся протезов (кламмеров, шинирующих дуг), работе на имплантах, а также для временной фиксации металлических деталей протезов перед пайкой.

Таким образом, весьма актуальным представляется исследование, направленное на изучение целесообразности применения беззольной пластмассы на этапах клинических посещений для изготовления литых культевых штифтовых вкладок.

Материал и методы

На основании проанализированных технологий изготовления литых культевых штифтовых вкладок с использованием беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GC, Япония) и беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария), а также моделировочного воска «Лавакс» (Стома, Украина) нами

была проведено ортопедическое лечение 60 пациентов на базе УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» с применением строго по показаниям литых штифтовых культевых вкладок, отлитых из кобальто-хромового сплава. Пациенты были разделены на 2 группы количеством по 30 человек. В каждую группу входило по 6 пациентов с двухкорневыми премолярами, 3 пациента с однокорневыми премолярами и 21 пациент с однокорневыми зубами передней группы.

Клинические этапы включали: обследование пациента с обязательным проведением диагностических рентгенограмм, предварительную подготовку зубочелюстной системы к протезированию, подготовку наддесневой части зуба и механическую обработку корневых каналов, моделировку литой культевой штифтовой вкладки, припасовку в полости рта и цементировку с дальнейшим изготовлением и укреплением покрывной конструкции.

Обследование пациента проводилось по общепринятой методике с применением специальных методов исследования и подготовки зубочелюстной системы к ортопедическому лечению [7].

После механической обработки длина будущей коронки зуба должна была быть равна (или меньше) внутрикорневой части литой культевой штифтовой вкладки, длина корня – больше высоты будущей коронки. Подготовку культы зуба начинали с иссечения изменённых и ослабленных тканей до уровня 1-2 мм над десной, устранения поддугрений.

Подготовку канала начинали с раскрытия устья шаровидным бором №1. Затем приступали к расширению канала фиссурно-торцевым бором соответствующего диаметра, а также инструментами Largo (Dentsply Maillefer, Швейцария) № 2-3 на микромоторе на скорости 2000 об/мин. Расширение канала корня осуществлялось под контролем рентгенограммы. Корневой канал распломбировывался не менее чем на 2/3 длины корня, как минимум на длину, равную высоте наддесневой части будущей коронки зуба (именно полной коронки, а не культы). При подготовке канала и определении длины и толщины штифта учитывались средние данные о параметрах корневого канала и толщине его стенок на разном уровне [8, 9].

В группе №1 моделировка проводилась прямым методом изготовления литых культе-

вых штифтовых вкладок из моделировочного воска «Лавакс» (Стома, Украина). Для этого разогревали над пламенем горелки палочку моделировочного воска, конец которого вытягивали, истончали и вводили в корневой канал. Излишки воска срезали и приступали к моделировке культевой части вкладки. В толщу воска вводили слегка разогретый металлический штифт из проволоки диаметром 0,5-0,6 мм на 2-3 мм. Вкладку охлаждали струёй воды и выводили из канала за проволочный штифт усилиями, направленными по оси зуба. Вкладка помещалась в ёмкость с холодной водой, далее передавалась для отливки в литейную зуботехническую лабораторию.

В группе №2 моделировка проводилась из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария) прямым методом изготовления.

В комплект поставки «Pattern Resin» LS входят 100 гр порошка, 105 мл жидкости, 2 силиконовые чашечки для замешивания, 1 кисть для моделировочных работ и пипетка для дозирования жидкости. Для получения полимер-мономерной композиции в разные силиконовые чашечки отмеряли необходимое количество порошка и жидкости (для точной дозировки жидкости использовали пипетку). Кисть слегка смачивали в жидкости, прижимали к внутренней поверхности чашечки, отжимали избыток жидкости и обмакивали в порошок [10].

Моделировочная пластмасса наносилась на стандартную полимерную заготовку предварительно припасованного в корневом канале зуба штифта. Каналы и внутренние стенки зубов обрабатывались тонким слоем вазелина с помощью бумажных штифтов Absorbent paper points (Capadent, Китай). Введение порции пластмассы в корневые каналы проводилось с использованием каналонаполнителя на скорости 1000 об/мин в течение рабочего времени 2-3 минуты. Стандартный штифт погружали в корневой канал, сохраняя его местоположение до завершения времени отверждения (4 минуты). Затем штифт выводили из корневого канала и проводили оценку качества моделировки. После моделирования штифтовой части вкладки приступали к моделированию искусственной культы. По достижении необходимой формы аккуратно извлекали вкладку из зуба при помощи зажима или пинцета [11,

12]. На завершающих этапах моделировочных работ искусственной культе придавали окончательную форму путем обработки фрезой вне полости рта и доведения мелких деталей в полости рта с использованием твердосплавных боров для турбинных наконечников [13].

При получении отливки литые культевые штифтовые вкладки обеих групп оценивались визуально на предмет наличия дефектов литья [14]. Оценка проводилась количественно по каждому из дефектов литья, систематизированных нами:

- 1) Усадочные раковины, поры.
- 2) Недоливы.
- 3) Спаи и слоистость.
- 4) Дефекты на поверхности объектов литья.
- 5) Излом объекта литья, тепловые трещины.

б) Металлические и неметаллические включения.

Нами была составлена шкала оценки дефектов литья вкладок:

- 0 баллов - нет дефектов
- 1 балл - 1-2 дефекта
- 2 балла - 3-4 дефекта
- 3 балла - 5-6 дефектов
- 4 балла – 7 и более дефектов

Каждая литая штифтовая культевая вкладка оценивалась отдельно по этой шкале. Рассчитывались средние значения баллов дефектов литья по каждой группе вкладок.

Для оценки припасовки вкладок в клинике нами была составлена шкала оценки качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок:

- 1 балл – припасовка с первого раза
- 2 балла - припасовка со 2-3 раза
- 3 балла - припасовка с 4 раза
- 4 балла - припасовка с 5 раза и выше

Рассчитывались средние значения баллов оценки качества припасовки по каждой группе вкладок. Был просчитан также коэффициент корреляции между оценкой дефектов литья и оценкой качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок.

После припасовки литую штифтовую вкладку фиксировали в канале корня стеклоиономерным цементом CX-PLUS (Shofu, Япония). На следующий день после укрепления литой штифтовой вкладки приступали к изготовлению планируемых ортопедических конструкций. Рассчитывалась стоимость материалов для моделировки из расчёта на одну литую культевую штифтовую вкладку с одним штифтом.

Результаты и обсуждение

В двух группах подготовка корневого канала и культы зуба проводилась по ранее описанным правилам. Нами было получено 60 литых культевых штифтовых вкладок, оценка которых проводилась после отливки из кобальто-хромового сплава.

Данные по количеству дефектов литья культевых штифтовых вкладок представлены в таблицах 1-4.

Результаты по оценке литых культевых штифтовых вкладок согласно шкале дефектов литья представлены в таблицах 5-7.

Таблица 1 – Оценка дефектов литья при моделировке вкладок из моделировочного воска «Лавакс»

Нумерация вкладок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Усадочные раковины	3				3		1	2		1	3			3		1	2
Недоливы						1								1			
Спаи и слоистость		2	2	2	2			2	1	1		2	2	2	2		
Включения	2		4	2		3	1		2	1		2		2		1	2
Трещины			2			2		1						2		1	
Шероховатости и металлические наросты		+		+	+	+	+	+	+				+	+	+	+	

Таблица 2 – Оценка дефектов литья при моделировке вкладок из моделировочного воска «Лавакс»

Нумерация вкладок	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Усадочные раковины		1		3			3		1		2		1
Недоливы	1		1						1				
Спаи и слоистость				2		2	2	2		2		1	1
Включения	3	3	2		2		4	2	2	1		2	1
Трещины			2		2						2		1
Шероховатости и металлические наросты	+		+	+			+	+	+		+		+

Таблица 3 – Оценка дефектов литья при моделировке вкладок из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов Unclip (Dentsply Maillefer, Швейцария)

Нумерация вкладок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Усадочные раковины	1				1		1							1		1	
Недоливы						1						1					
Спаи и слоистость		1	1	1	1			1		1			1		1	1	1
Включения	1			2		2	1		1		1				2	1	1
Трещины						1		1			1			1			
Шероховатости и металлические наросты		+		+				+		+			+				+

Таблица 4 – Оценка дефектов литья при моделировке вкладок из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов Unclip (Dentsply Maillefer, Швейцария)

Нумерация вкладок	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Усадочные раковины	1				1			1				1	
Недоливы										1			
Спаи и слоистость		1	1		1		1		1	1	1		1
Включения	1		1	1		1		1	1		1	1	1
Трещины							1				1		
Шероховатости и металлические наросты		+		+			+			+		+	

Таблица 5 – Оценка дефектов литья вкладок

Количество вкладок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Оценка литья при моделировке из воска «Лавакс»	3	2	4	3	3	4	2	3	2	2
Оценка литья при моделировке из беззольной пластмассы	1	1	1	2	1	2	1	2	1	1

Таблица 6 – Оценка дефектов литья вкладок

Количество вкладок	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Оценка литья при моделировке из воска «Лавакс»	2	3	2	4	2	2	2	3	2	3
Оценка литья при моделировке из беззольной пластмассы	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1

Таблица 7 – Оценка дефектов литья вкладок

Количество вкладок	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Оценка литья при моделировке из воска «Лавакс»	3	3	2	2	4	2	2	2	2	3
Оценка литья при моделировке из беззольной пластмассы	1	1	1	2	1	1	2	2	2	1

Среднее значение баллов оценки дефектов литья по каждой группе вкладок составило: 2, 6 - по литым культевым штифтовым вкладкам, смоделированным из «Лавакса»; 1,37 - по литым культевым штифтовым вкладкам, смоделированным из беззольной пластмассы.

Данные о качестве припасовки литых культевых штифтовых вкладок представлены в таблицах 8, 9.

Среднее значение баллов оценки припасовки литых культевых штифтовых вкладок составило: 2, 7 - по литым культевым штифтовым вкладкам, смоделированным из воска, 1,6 - по литым культевым штифтовым вкладкам, смоделированным из беззольной пластмассы.

Была получена умеренная корреляция между оценкой дефектов литья и оценкой каче-

ства припасовки литых культевых штифтовых вкладок 0,58 в случае с вкладками, отмоделированными из «Лавакса» (Стома, Украина) и средняя корреляция 0,81 в случае с вкладками, отмоделированными из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония).

Стоимость воска «Лавакс» (Стома, Украина) для изготовления 1 вкладки составила 10000 белорусских рублей. Стоимость беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с беззольными штифтами «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария) для изготовления 1 вкладки 50000 белорусских рублей.

Заключение

1. При оценке вкладок по критериям де-

Таблица 8 – Оценка качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок

Количество вкладок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Оценка литья при моделировке из воска «Лавакс»	2	3	4	3	4	3	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2
Оценка литья при моделировке из беззольной пластмассы	1	1	1	2	1	2	1	3	2	1	1	1	1	2	3	2	2

Таблица 9 – Оценка качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок

Количество вкладок	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Оценка литья при моделировке из воска «Лавакс»	3	3	3	3	3	3	3	4	2	2	3	2	3
Оценка литья при моделировке из беззольной пластмассы	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1

фектов литья более высокое качество литья (в 1,9 раза выше) наблюдалось у вкладок, изготовленных из беззольной пластмассы.

2. При оценке вкладок по критериям качества припасовки в 1,7 раза выше качество припасовки литых культевых штифтовых вкладок из беззольной пластмассы.

3. Более низкую корреляцию между оценкой дефектов литья и оценкой качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок при моделировке вкладок из «Лавакса» можно связать с усадкой воска на этапах литья и низкой прочностью по завершении процесса моделирования восковой композиции.

4. Благодаря систематизации дефектов литья можно количественно оценить по каждому из критериев литую конструкцию. С помощью двух шкал оценки можно рассчитать коэффициент корреляции между оценкой дефектов литья и оценкой качества припасовки литых культевых штифтовых вкладок, отследив таким образом зависимость между качеством литья и применяемыми для этой цели моделировочными материалами.

5. При методе моделировки литых культевых штифтовых вкладок из беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием беззольных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария) наблюдались следующие аспекты:

Более точное отображение протезного ложа и как следствие лучшее краевое прилегание и более высокое качество непосредственно покрывной конструкции.

Химическая связь материала с беззольным штифтом, а также с корригирующими порциями пластмассы, что обеспечивает более высокую прочность конструкции по сравнению с восковой, где не происходит химической связи ни воска со штифтом, ни разных порций воска – конструкция легко деформируется, например, при извлечении из канала.

Возможность многократной перемоделировки конструкции без снижения качества в итоге.

Более точная окончательная машинная обработка, что практически исключает работу «на металле» (в том числе и в полости рта на фиксированной вкладке, когда при использовании боров создается вибрация, способная разрушить фиксирующий цемент либо травмировать ткани периодонта).

Более высокое качество отлитой конструкции (за счет полного выгорания пластмассы и далее корректной работе на предварительных этапах), что экономит время на дообработку на клиническом этапе припасовки.

Возможность увидеть поднутрения в канале, которые на восковой модели просто смазываются и вкладка в итоге либо не располагается на протезном ложе, либо неточно его отображает.

Возможность моделировки вкладки под уже готовую коронку.

6. Необходимость изготовления высокоточных конструкций для литья привело к созданию альтернативных воску материалов. Один из них – «Pattern Resin» – является одним из доступных и в то же время качественных материалов, подходящих для выработки мануальных навыков у практикующих врачей.

7. Стоимость беззольной пластмассы «Pattern Resin» LS (GS, Япония) с использованием аналогичных штифтов «Uniclip» (Dentsply Maillefer, Швейцария) в расчёте на 1 вкладку в 5 раз выше стоимости моделировочного воска «Лавакс» (Стома, Украина).

8. Требуется разработка аналогов беззольных пластмасс для ортопедической стоматологии на промышленных предприятиях Республики Беларусь, как импортозамещающей продукции. Это позволит снизить себестоимость лечения и повысить в конечном итоге качество ортопедического лечения пациентов.

Литература

1. Гаврилов, Е. В. Использование керамических полимеров в микропротезировании / Е. В. Гаврилов // Современная ортопедическая стоматология. – 2004. – № 1. – С. 74–75.
2. Данилина, Т. Ф. Литьё в ортопедической стоматологии : учеб. пособие / Т. Ф. Данилина, В. Н. Наумова, А. В. Жидовинов. – Волгоград : ВолгГМУ, 2011. – 132 с.
3. Дойников, А. И. Зуботехническое материаловедение / А. И. Дойников, В. Д. Сеницын. – М. : Медицина, 1986. – 208 с.
4. Жулев, Е. Н. Материаловедение в ортопедической стоматологии / Е. Н. Жулев. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 1997. – 365 с.
5. Луцкая, И. К. Этапы эндодонтического лечения / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 29–34.
6. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учеб. пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 8-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпрессинформ, 2008. – 960 с.
7. Пименов, А. Б. Участки корневых каналов, недоступные для инструментальной обработки / А. Б. Пименов // Эндодонтия today. – 2003. – № 1/2. – С. 23–25.
8. Поюровская, И. Я. Стоматологическое материаловедение : учеб. пособие / И. Я. Поюровская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 186 с.
9. Полонейчик, Н. М. Моделировочные пластмассы / Н. М. Полонейчик // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 84–87.
10. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение : учеб. для мед. вузов / под ред. проф. В. Н. Трезубова. – СПб. : Специальная литература, 1999. – 324 с.
11. Юдина, Н. А. Современные стандарты лечения. Часть 1. Диагностика, планирование лечения и эндодонтическое препарирование / Н. А. Юдина // Современная стоматология. – 2012. – № 1. – С. 5–9.
12. Buchanan, L. S. Препарирование корневого канала стандартной конусной формы. Часть 1. Концепция эндодонтических формирующих инструментов с переменной конусностью / L. S. Buchanan // Эндодонтия today. – 2001. – № 1. – С. 31–40.
13. Effect of a ferrule and increased clinical crown length on the in vitro fracture resistance of premolars restored using two dowel-and-core systems / Q. F. Meng [et al.] // Operative Dentistry. – 2007 Nov-Dec. – Vol. 32, N 6. – С. 595–601.
14. Morgano, S. M. Clinical success of cast metal posts and cores / S. M. Morgano, P. Milot // Journal of Prosthetic Dentistry. – 1993 Jul. – Vol. 70, N 1. – С. 11–16.

Поступила 27.05.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Шупилкин Н.В. – преподаватель-стажёр кафедры терапевтической стоматологии 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 терапевтической стоматологии. Тел.: +375 (212) 56-12-35, e-mail: Yurii.stom.vsmu@mail.ru – Чернявский Юрий Павлович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

МОРФОЛОГИЯ ГНОЙНОЙ РАНЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ ФУРУНКУЛА В ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ ОБЛАСТИ

ФЛЕРЬЯНОВИЧ М.С., ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И.О., КОЛБ Е.Л.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель работы – определить особенности морфологии гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в области головы и шеи.

Материал и методы. Наблюдали 14 морских свинок, у которых создали экспериментальную модель фурункула в поднижнечелюстной области. Фурункул формировался в течение 3 суток, после чего животных разделяли на две серии по 7 особей. Животным серии 1 лечения не проводили. Объектам серии 2 на 3 сутки заболевания под местной инфильтрационной анестезией выполняли первичную хирургическую обработку гнойного очага с обязательным дренированием раны. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию, ежедневные перевязки со сменой дренажей и инстилляцией раны растворами антисептиков. При первичной хирургической обработке гнойного очага осуществляли забор участка мягких тканей для патогистологического исследования в сроки: на 3, 7 и 14 сутки. Микропрепараты исследовали при помощи светового микроскопа.

Результаты. На 3 сутки после развития экспериментального фурункула на протяжении всех слоев дермы определялся воспалительный инфильтрат без четких границ с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов в центре. Выявлялись очаги некроза и диапедезные кровоизлияния. На 7 сутки в сосочковом слое дермы выявлялись скопления большого количества сегментоядерных лейкоцитов, окруженных соединительнотканной оболочкой. На 14 сутки – диффузная мононуклеарная клеточная инфильтрация всех слоев кожи, что морфологически указывало на продуктивное воспаление.

Заключение. Полученные результаты доказывают, что экспериментальный фурункул поднижнечелюстной области соответствует реальному течению заболевания *in vivo*.

Ключевые слова: фурункул, поднижнечелюстная область, морфологическая характеристика, эксперимент.

Abstract.

Objectives. To determine the morphological characteristics of the purulent wounds in experimental animals with the model of a boil in the head and neck region.

Material and methods. We examined 14 guinea-pigs with the experimental model of a boil in the submandibular area. The boil was formed during 3 days, afterwards the animals were divided into two series, 7 animals in each. The animals of the first series were given no treatment. The animals of the second series underwent on the 3rd day of the disease primary surgical treatment of suppurative focus with the obligatory wound drainage under the local anesthesia. In the postoperative period the antibacterial therapy, daily dressings with the change of drainages and instillation of the wound with antiseptic solutions were provided. During the primary surgical treatment of the suppurative focus we took the soft tissues sites for histopathological study in the following terms: on the 3rd, 7th and 14th days. The specimens were examined using a light microscope.

Results. On the 3rd day after the experimental boil development throughout all layers of the dermis we determined inflammatory infiltrate without clear boundaries with a predominance of segmented leukocytes in the center. The focuses of necrosis and diapedetic hemorrhages were revealed. On the 7th day in the papillary layer of the dermis the accumulation of a large number of segmented leukocytes surrounded by the connective tissue tunic was found. On the 14th day the diffuse mononuclear cell infiltration of all layers of the skin appeared, that morphologically testified to the productive inflammation.

Conclusions. The obtained results prove that the experimental furuncle in the submandibular region corresponds to the actual course of the disease *in vivo*.

Key words: boil, submandibular region, morphological characteristic, experiment.

На современном этапе параллельно с ростом числа одонтогенных гнойно-воспалительных процессов прослеживается постоянный рост числа воспалительных процессов неодонтогенного генеза. Из числа последних наиболее часто наблюдаемыми являются фурункулы челюстно-лицевой области и шеи, составляющие 37,1% [1]. Частота развития данного заболевания от общего числа воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области составляет 19,4% [2, 3]. При этом следует подчеркнуть, что последнее десятилетие ознаменовано значимыми изменениями в клиническом течении указанного заболевания, проявляющимися в виде атипичных форм, которые достаточно часто приводят к осложнениям, угрожающим жизни пациентов (тромбофлебит вен лица, тромбоз кавернозного синуса, менингит, менингоэнцефалит, сепсис) [4]. В то же время известным и неоднократно доказанным является то, что у пациентов с рассматриваемой патологией в 2-2,5 раза чаще, чем у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом осложненным абсцессами и флегмонами, наблюдаются наиболее опасные для жизни септические состояния [5, 6]. Это во многом обусловлено анатомическим строением челюстно-лицевой области, а именно: строением подкожной клетчатки, отсутствием клапанного аппарата вен лица, близостью расположения центральной нервной системы.

Все перечисленное убеждает в необходимости проведения дальнейших исследований в направлении как выявления факторов способствующих развитию фурункулов челюстно-лицевой области и шеи, так и совершенствования известных и разработки принципиально новых методов лечения данной патологии. Указанное, в свою очередь, невозможно без экспериментальных исследований с обязательным включением патоморфологической составляющей. Однако в отечественной и зарубежной специальной литературе нами не встречено сообщений с описанием экспериментальной модели фурункула в области головы и шеи, которая соответствует реальным клиническим условиям, позволяет без технических затруднений проводить комплексное лечение и осуществлять забор материала для патогистологических и лабораторных исследований.

Таким образом, становится очевидным, что для исследования симптомов и путей распространения инфекции, обеспечения возможности динамического наблюдения клинических и лабораторных показателей, характеризующих жизненно важные функции органов и систем организма экспериментального объекта, и оценки эффективности применяемого лечения фурункула в области головы и шеи необходимо создание экспериментальной модели, локализация патологического процесса, при которой сходна с таковой в реальных клинических условиях.

Цель работы – определить особенности морфологии гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в области головы и шеи.

Материал и методы

В качестве экспериментального объекта была избрана морская свинка, так как строение и физиология ее кожных покровов является наиболее близкой к кожным покровам человека [7].

Животные находились на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет» со свободным доступом к пище и воде. Перед началом проведения эксперимента выделенные для исследования морские свинки выдерживались в боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям и с целью прохождения карантина. Перед проведением исследований всех животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие видимой патологии и признаков болезни. Особей с выявленной патологией выбраковывали и в исследование не включали. Все экспериментальные исследования проводили в строгом соответствии с современными принципами биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), в том числе, «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных», принятой в г. Страсбурге (Франция) 18 марта 1986 году и «Всемирной декларацией прав животных» (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной Лигой Прав Животных в г. Лондоне (Великобритания) 23 сентября 1977 года) [8, 9].

Под наблюдением находились 14 поло-

возрелых морских свинок – самцов с целью обеспечения чистоты эксперимента и исключения влияния гормональных вариаций на результаты исследования. Экспериментальную модель фурункула в области головы и шеи создавали в соответствии со способом предложенным И. О. Походенько-Чудаковой и соавт. (2012). Фурункул в поднижнечелюстной области животного формировался в течение 3 суток, после чего экспериментальные объекты разделяли на две серии по 7 животных в каждой. Животным серии 1 каких-либо лечебных мероприятий не проводили, фиксируя макроскопическую картину течения заболевания. Объектам серии 2 на 3 сутки заболевания под местной инфильтрационной анестезией для мягких тканей по А. В. Вишневному Sol. Articaini 4% – 5 ml проводили первичную хирургическую обработку гнойного очага с обязательным дренированием раны в соответствии с базовыми принципами гнойной хирургии [10, 11]. При проведении первичной хирургической обработки гнойного очага при рассечении кожи острым путём (скальпелем) и раздвижении краёв раны тупым путём (зажимом «маскит») из раны получали незначительное количество серозно-гнойного экссудата. Все указанные признаки являются характерными клиническими симптомами, на основании которых можно верифицировать диагноз – фурункул поднижнечелюстной области. В послеоперационном периоде животным данной серии проводили антибактериальную терапию, осуществляли ежедневные перевязки с обязательной сменой дренажей и инстилляцией гнойных ран растворами антисептиков.

В процессе проведения первичной хирургической обработки гнойного очага осуществляли забор участка мягких тканей для патогистологического исследования в следующие сроки: на 3, 7 и 14 сутки с момента создания экспериментальной модели фурункула поднижнечелюстной области. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Затем по стандартной методике проводили через спирты восходящей крепости и заключали в парафин. Изготовленные серийные патогистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующим заключением в бальзам [12, 13, 14]. Микропрепараты исследовали при помощи светового микроскопа.

Результаты и обсуждение

На третьи сутки после развития экспериментального фурункула в поднижнечелюстной области макроскопически определяли воспалительный инфильтрат – участок гиперемии, отека и уплотнения мягких тканей, достигавший в диаметре 0,2–0,5 см. В центре инфильтрата определялся «стержень», состоящий из гнойного экссудата и окружающих его некротизированных тканей. Часть «некротического стержня» выступала над поверхностью кожных покровов в виде гнойничка. В отдельных наблюдениях указанные элементы поражения кожных покровов имели тенденцию к началу самопроизвольного опорожнения (рис. 1).

Микроскопически на протяжении всех слоев дермы определялся воспалительный инфильтрат без четких границ с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов в центре. Также выявлялись очаги некроза и диапедезные кровоизлияния. По периферии инфильтрата прослеживались мононуклеарные клеточные элементы (рис. 2).

На 7 сутки наблюдения у морских свинок серии 1, которым первичная хирургическая обработка не проводилась, макроскопически определялось уменьшение воспалительного инфильтрата в объеме. Сокращался участок гиперемии и отека. Над областью раны формировалась корочка (рис. 3).



Рисунок 1 – Макроскопическая картина на 3 сутки наблюдения. Определяется воспалительный инфильтрат – участок гиперемии, отека и уплотнения мягких тканей. Ув. ×10.

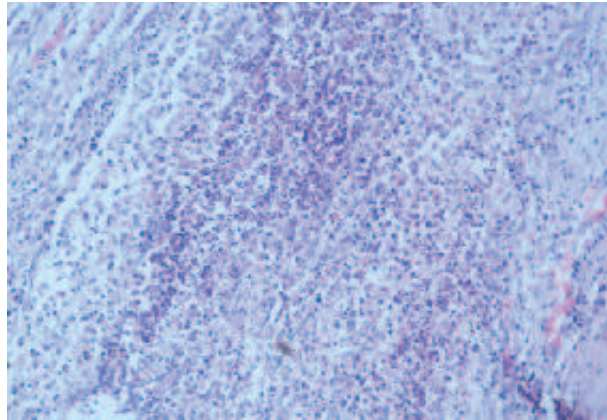


Рисунок 2 – Микроскопическая картина на 3 сутки наблюдения. На протяжении всех слоев дермы определялся воспалительный инфильтрат без четких границ, в центре которого преобладают сегментоядерных лейкоцитов. Определяются очаги некроза и диапедезные кровоизлияния. По периферии инфильтрата прослеживаются мононуклеарные клеточные элементы. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$.

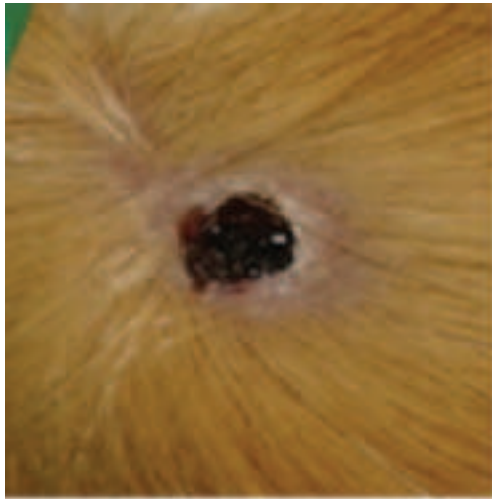


Рисунок 3 – Макроскопическая картина на 7 сутки наблюдения. Определяется уменьшение воспалительного инфильтрата в объеме. Сокращен участок гиперемии и отека. Над областью раны сформировалась корочка. Ув. $\times 10$.

Микроскопическая картина выявляла в сосочковом слое дермы скопления большого количества сегментоядерных лейкоцитов, окруженных соединительнотканной оболочкой (рис. 4). Определялось уменьшение объема полости раны, однако при этом сохранялась ее глубина. Имело место начало процесса эпителизации по краям раневого канала. Это соответствует завершению первой фазы течения гнойно-воспалительного процесса и указывает на начало второй фазы – регенерации [15].

Макроскопическая картина на 14 сутки наблюдения характеризовалась отсутствием значительной инфильтрации и отека, сохранялась незначительная гиперемия в области краев раны, рана из глубины в области дна и стенок начинала выполняться грануляционной тканью. Ее объем значительно уменьшался (рис. 5).

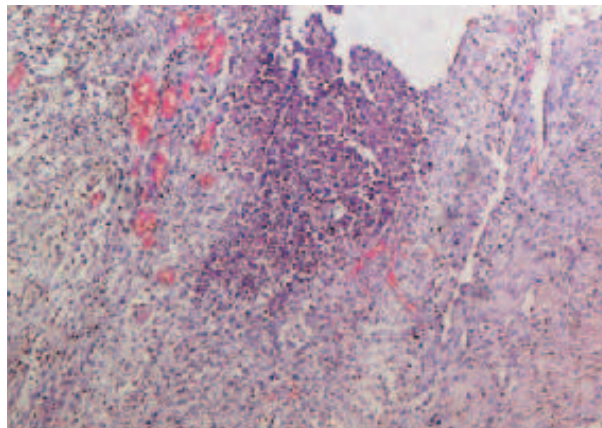


Рисунок 4 – Микроскопическая картина на 7 сутки наблюдения. В сосочковом слое дермы определяется скопление большого количества сегментоядерных лейкоцитов. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$.

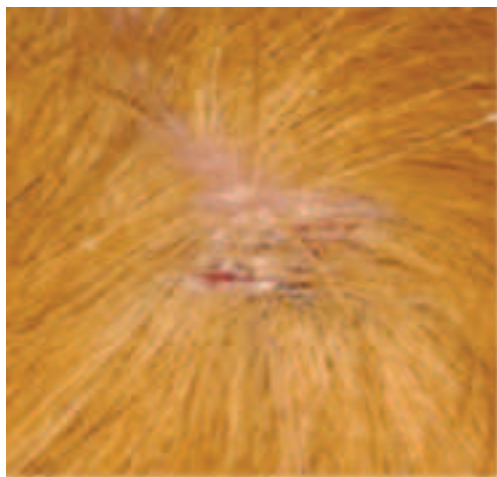


Рисунок 5 – Макроскопическая картина на 14 сутки наблюдения. Определяется отсутствие значительной инфильтрации и отека, сохраняется незначительная гиперемия в области краев раны, ее объем значительно уменьшен. Ув. $\times 10$.

Микроскопически определялась диффузная мононуклеарная клеточная инфильтрация всех слоев кожи, что морфологически указывало на продуктивное воспаление (рис. 6). Все описанные проявления, определенные при исследовании микроскопической картины мягких тканей, полученных из раны, соответствуют второй фазе течения гнойно-воспалительного процесса – фазе регенерации, образования и созревания грануляционной ткани.

Таким образом, морфологическая характеристика гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в поднижнечелюстной области убеждает, что примененный способ создания экспериментальной модели фурункула в области головы

и шеи обладает следующими преимуществами. Во-первых, экспериментальная модель неодонтогенного генеза – воспаления волосяного фолликула и окружающей соединительной ткани в поднижнечелюстной области в полной мере соответствует клиническим условиям при развитии, течении исследуемого патологического процесса указанной локализации. Она позволяет без технических затруднений проводить комплексное лечение, включающее первичную хирургическую обработку гнойного очага с последующим местным лечением, антибактериальную, противовоспалительную терапию, что соответствует реальным условиям клинических ситуаций. Во-вторых, по клиническим проявлениям экспериментальная модель гнойно-воспалительного процесса волосяного фолликула в подчелюстной области в полной мере соответствует диагнозу – фурункул. В-третьих, позволяет получить модель, которая является оптимальной в связи с достаточным размером органов головы и шеи экспериментального животного, для осуществления забора материала и проведения цитологических, патоморфологических и лабораторных исследований, в динамике развития патологического процесса и его лечения.

Заключение

Полученные результаты дают основание заключить, что при экспериментальном фурункуле поднижнечелюстной области патологический процесс в полной мере соответствует реальному течению заболевания *in vivo*. Это

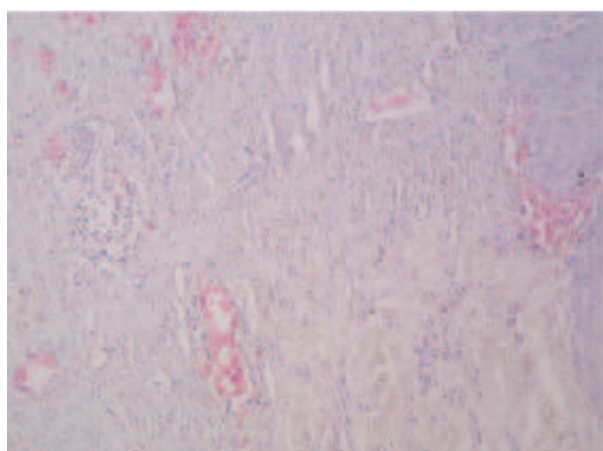


Рисунок 6 – Микроскопическая картина на 7 сутки наблюдения. Определяется диффузная мононуклеарная клеточная инфильтрация всех слоев кожи, что указывает на продуктивное воспаление. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$.

определяет данную модель как адекватную и пригодную для оценки эффективности хирургических и медикаментозных методов лечения в условиях эксперимента.

Литература

1. Фурункулы и карбункулы лица – частая причина тяжелых осложнений / Н. Н. Бажанов [и др.] // Стоматология для всех. – 1999. – № 2/3. – С. 22–25.
2. Бобров, В. М. Фурункул носа, осложненный тромбозом кавернозного синуса / В. М. Бобров // Российская отоларингология. – 2005. – № 5. – С. 131–133.
3. Бородулина, И. И. Фурункул и карбункул челюстно-лицевой области : учеб. пособие / И. И. Бородулина, И. С. Климова. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2011. – 67 с.
4. Bilateral ophthalmic vein thrombosis secondary to nasal furunculosis / A. R. Rohana [et al.] // Orbit. – 2008. – Vol. 27, N 3. – P. 215–217.
5. Dings, J. P. Face the facial furuncle / J. P. Dings, P. A. van Damme // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. – 2008 Mar. – Vol. 115, N 3. – P. 125–131.
6. Watanabe, K. Furuncle of the nose / K. Watanabe, N. Toki // Acta. Otorrinolaringol. Esp. – 2013 Sep-Oct. – Vol. 64, N 5. – P. 382.
7. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях : учеб. пособие для системы мед. и фармацевт. послевуз. образования / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль, 2010. – 358 с.
8. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40–42.
9. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях : тез. докл. Белорус.-Британ. симп. (16-18 окт. 1997 г., г. Минск) / МЗ РБ, Минский гос. мед. ин-т, Всемирное общество защиты животных (WSPA) ; С. Д. Денисов. – Мн., 1998. – 28 с.
10. Методическое руководство по лечению ран : пер. с нем. – М. : Пауль Хартман, 2000. – 123 с.
11. Кондратенко, П. Г. Хирургическая инфекция : практ. рук. / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев. – Донецк : Сталкер, 2007. – 512 с.
12. Клишов, А. А. Гистогенез и регенерация тканей / А. А. Клишов. – М. : Медицина, 1984. – 232 с.
13. Современные методы оценки морфо-функционального состояния кожи / Е. А. Василевская [и др.] // Вестник научно-исследовательского института молекулярной медицины. – 2007. – Вып. 7. – С. 27–43.
14. Коржевский, Д. Э. Применение гематоксилина в гистологической технике / Д. Э. Коржевский // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 77–82.
15. Раны и раневая инфекция : рук. для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.

Поступила 28.05.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Флерьянович М.С. – аспирант кафедры хирургической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Походенько-Чудакова И.О. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Колб Е.Л. – к.м.н., ассистент 1-й кафедры терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра хирургической стоматологии. Тел.раб.: +375 (17) 254-32-44, e-mail: ip-c@yandex.ru – Походенько-Чудакова Ирина Олеговна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ У КРЫС

СИМОНОВ П.В.*, РЕЗНИЧЕНКО Л.С.**, ЧЕКМАН И.С.*

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украина

**Институт биокolloидной химии им. Ф.Д. Овчаренко НАН Украины, Украина

Резюме.

Цель работы – определение влияния пятикратного внутривенного введения наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс.

Материал и методы. У крыс линии Wistar моделировали генерализованную инфекцию путем внутривенного введения смеси суспензий суточных культур трех микроорганизмов – *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus zooepidemicus*. Лечение проводили введением в латеральную хвостовую вену субстанции наночастиц нуль-валентной меди размером 20 нм (в дозах 4 мг/кг или 40 мг/кг) или лекарственного средства сравнения цефтриаксона (в дозе 60 мг/кг) через 24 часа после заражения и по 1 разу в день в течение следующих 4 суток. Эффективность применения субстанции наночастиц меди определяли по таким параметрам, как клиническая картина, масса тела и морфологические показатели крови. Результаты. Применение субстанции наночастиц меди обеспечило улучшение клинического течения генерализованной инфекции и не привело к существенному уменьшению массы тела животных. Результаты определения морфологических показателей крови подтвердили положительную динамику выздоровления. В условиях примененной модели цефтриаксон оказался менее эффективным, чем субстанция наночастиц меди.

Заключение. Наночастицы меди более эффективны по сравнению с цефтриаксоном при лечении генерализованной инфекции у крыс, исходя из значений таких параметров, как клиническая картина, масса тела и морфологические показатели крови.

Ключевые слова (MeSH Terms): доклиническое исследование, наночастицы металлов, медь, бактериемия, анализ крови, признаки и симптомы.

Abstract.

Objectives. To determine the influence of fivefold intravenous administration of copper nanoparticles on clinical picture and morphologic blood indices in experimental generalized infection in rats.

Material and methods. Generalized infection was modelled in Wistar rats by means of intravenous injection of mixed suspensions of day's bacterial cultures of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus zooepidemicus*. Rats were treated with intravenous injections of 20 nm metallic copper nanoparticles (4 mg/kg or 40 mg/kg) as a drug under study or ceftriaxone (60 mg/kg) as a comparator in 24 hours after infection and once a day during four subsequent days. The efficacy of copper nanoparticles use was determined according to such parameters as clinical picture, body weight, and morphologic blood indices.

Results. Copper nanoparticles administration resulted in the improvement of clinical course of generalized infection and didn't lead to any significant decrease in body weight of animals. The determined morphologic blood indices confirmed positive dynamics of their recovery. Ceftriaxone proved to be less effective than copper nanoparticles in the infection model used.

Conclusions. Copper nanoparticles possess greater efficacy compared to ceftriaxone in the treatment of generalized infection in rats judging by such parameters as clinical picture, body weight, and morphologic blood indices.

Key words: preclinical study, metal nanoparticles, copper, bacteriemia, blood count, signs and symptoms.

На сегодняшний день, несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, терапия генерализованных инфекций и, в частности, сепсиса остается одной из нерешенных проблем здравоохранения. По данным украинских ученых, летальность при сепсисе составляет 17–40%, в отдельных случаях – 72–87%, а иногда достигает 100% [1]. Согласно обобщенным Paul M. et al. (2010) данным по США и Испании, сепсис развивается у 1,1–2,4 из 1000 человек в год, и от 20% до 42% таких пациентов впоследствии умирают от данной патологии [2].

Сложившуюся ситуацию усугубляет развитие резистентности патогенных бактерий и грибов к антибиотикам [3]. Так, в 2011 году в трети стран Европы отмечено стремительное возрастание количества штаммов микроорганизмов, резистентных одновременно к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам и аминогликозидам [4].

Один из возможных путей решения проблемы – разработка противомикробных лекарственных средств принципиально нового класса, активных по отношению к широкому спектру микроорганизмов, в том числе, резистентных к современным антибиотикам. В роли таких субстанций могут выступить наночастицы металлов [5, 6, 7]. Так, синтезированные в Институте биокolloидной химии имени Ф.Д. Овчаренко НАН Украины по оригинальному протоколу методом химической конденсации в водном растворе наночастицы меди (НЧМ) размером 20 нм и 40 нм, согласно результатам совместных исследований с кафедрой фармакологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца и Института урологии НАН Украины, проявили выраженную противомикробную активность *in vitro* относительно как эталонных тест-штаммов, так и клинических изолятов микроорганизмов, выделенных у пациентов хирургического профиля [8, неопубликованные данные].

В плане продолжения исследований целесообразным представляется определение эффективности применения НЧМ *in vivo* при лечении генерализованной инфекции у крыс.

Цель исследования – определить влияние НЧМ при пятикратном внутривенном введении на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс.

Материал и методы

Стабильные сферические наночастицы нуль-валентной меди размером 20 нм синтезированы в Институте биокolloидной химии им. Ф.Д. Овчаренко НАН Украины по оригинальному протоколу методом химической конденсации в водном растворе. К субстанции предоставлен паспорт безопасности наноматериала, согласно которому НЧМ являются безопасными по параметрам генотоксичности, мутагенности и цитотоксичности *in vitro* и по биохимическим маркерам, таким как аденозинтрифосфатазная и лактатдегидрогеназная активность [9].

В качестве лекарственного средства сравнения применяли антибиотик группы цефалоспоринов III поколения цефтриаксон. Применение данного лекарственного средства рекомендовано для терапии внебольничного сепсиса с неустановленным первичным очагом, с локализацией первичного очага в почках и ЦНС, в том числе при открытых травмах черепа и позвоночника, для терапии сепсиса после спленэктомии, для лечения внутрибольничного сепсиса с локализацией первичного очага в легких («ранняя» нозокомиальная пневмония), в сочетании с метронидазолом для терапии внебольничного сепсиса с локализацией первичного очага в органах брюшной полости, а также в качестве альтернативного средства в сочетании с клиндамицином или метронидазолом для лечения сепсиса с локализацией первичного очага в коже, мягких тканях и костях [10, 11].

Исследования проведены на 18 самцах лабораторных крыс линии Wistar массой 180–220 г (далее – крысы) с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы от 18.03.1986 г. об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях, Директивы Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, Приказа Министерства здравоохранения Украины № 944 от 14.12.2009 г. «Об утверждении Порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств», Закона Украины № 3447-IV от 21.02.2006 г. «О защите животных от жестокого обращения».

Животные, взятые в эксперимент, содержались в стандартных условиях вивария Института ветеринарной медицины НААН Украины при температуре воздуха 22–24°C и относительной влажности 50–70% со свободным доступом к корму и воде. Период карантина и акклиматизации длился 7 дней. План эксперимента одобрен Комитетом по биоэтике Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, все связанные с гуманным обращением с животными процедуры соблюдены.

Животные методом рандомизации были разделены на 6 групп по следующей схеме:

- группа 1 – контрольные условно-здоровые интактные животные;
- группа 2 – контрольные условно-здоровые животные, которым внутривенно вводили 0,5 мл физиологического раствора натрия хлорида (контроль на стресс-фактор) 1 раз в сутки на протяжении 5 суток;
- группа 3 – животные с нелеченой генерализованной инфекцией;
- группа 4 – животные с генерализованной инфекцией, которым внутривенно вводили субстанцию НЧМ в дозе 4 мг/кг в пересчете на металл;
- группа 5 – животные с генерализованной инфекцией, которым внутривенно вводили субстанцию НЧМ в дозе 40 мг/кг в пересчете на металл;
- группа 6 – животные с генерализованной инфекцией, которым внутривенно вводили лекарственное средство сравнения цефтриаксон в дозе 60 мг/кг.

Моделирование генерализованной инфекции проводили путем введения в латеральную хвостовую вену крыс групп №№ 3–6 0,5 мл смеси суспензий суточных культур трех микроорганизмов – *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus zooepidemicus* – в соотношении 1: 1: 1 ($2,0 \times 10^8$ КОЕ каждого микроорганизма в 1 мл суспензии). Концентрации микроорганизмов в суспензии определяли по стандарту МакФарланда.

Экспериментальное лечение – путем введения в латеральную хвостовую вену субстанции НЧМ или лекарственного средства сравнения цефтриаксона – начинали через 24 часа после заражения и проводили по 1 разу в день в течение следующих 4 суток.

Субстанцию НЧМ вводили в дозах 4 мг/кг (группа 4) и 40 мг/кг (группа 5) в пересчете на металл, составлявших, соответственно, 1/80 и 1/8 от значения показателя LD_{50} (320 мг/кг), установленного при токсикологических исследованиях с учетом экстраполяции результатов с мышей на крыс с применением коэффициента видовой устойчивости [12, неопубликованные данные].

Выбранная доза цефтриаксона 60 мг/кг соответствовала терапевтической дозе с учетом экстраполяции с человека на крыс с применением коэффициента видовой устойчивости [12].

Первые 18 часов после инфицирования и дважды в сутки в течение эксперимента (6 суток) наблюдали за клиническими проявлениями инфекции. Для регистрации динамики изменения массы тела животных последних взвешивали непосредственно перед заражением, на первый, третий и пятый день лечения и перед выводом из эксперимента.

Эффективность применения субстанции НЧМ при лечении генерализованной инфекции крыс, по сравнению с эффективностью цефтриаксона, также исследовали по изменениям ряда маркерных гематологических показателей: количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобин, гематокрит и процентное соотношение лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов в лейкоцитарной формуле. У животных всех групп отбирали кровь в контейнеры с консервантом (ЭДТА) для дальнейших исследований. Отбор крови осуществляли путем декапитации под хлороформным наркозом. Определение показателей осуществляли с применением гематологического анализатора Mythic 22 компании PZ CORMAY S.A.

Статистическую обработку данных проводили с применением программ BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) компании AnalystSoft Inc. и Microsoft Office Excel 2007 компании Microsoft. Результаты отдельных измерений представлены в виде средних значений со стандартными ошибками. Дисперсии независимых выборок сравнивали с помощью двухвыборочного F-теста и в зависимости от полученного значения F-критерия применяли двухвыборочный t-тест с одинаковыми или разными дисперсиями. Для сравнения зависимых выборок применяли парный двухвыборочный

t-тест для средних. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На протяжении первых часов после инфицирования у всех животных отмечали угнетение двигательной активности, пилоэрекцию и тремор, что свидетельствовало о развитии лихорадки; животные отказывались от корма и воды, наблюдалась гипервентиляция.

В группах животных, которым вводили субстанцию НЧМ, отмечали улучшение клинической картины, начиная со второго дня лечения: исчезла пилоэрекция, восстановилась двигательная активность, появился аппетит.

У крыс, которым вводили цефтриаксон, не наблюдали признаков выздоровления. В последний день лечения состояние этих животных ухудшилось, они практически не передвигались в клетке, сбивались в углу; периодически отмечался тремор.

В контрольных группах №№ 1–2 отклонений во внешнем состоянии и поведении животных не отмечалось.

Нелеченные животные группы № 3 на вторые сутки эксперимента погибли.

Результаты наблюдений за изменениями массы тела животных приведены в таблице 1.

В группе интактных животных отмечали статистически значимое увеличение массы тела на протяжении эксперимента. На шестой день прирост массы в этой группе составил 7,33% по сравнению с исходными данными.

В группе животных, которым вводили физиологический раствор, масса тела не претерпела существенных изменений.

В опытных группах животных, которым

вводили субстанцию НЧМ, отмечали дозозависимые закономерности в изменении массы тела. Так, в группе крыс, которым вводили НЧМ в меньшей дозе (группа №4), наблюдалась тенденция к уменьшению массы тела на 4,33% по сравнению с исходными данными, однако различия не были статистически значимыми. Снижение массы тела животных на протяжении исследования наблюдали и в группе № 5, где в последний день эксперимента отмечали статистически значимое уменьшение данного показателя на 8,96% по сравнению с исходными данными.

В группе №6 (введение цефтриаксона) наблюдали более выраженное статистически значимое уменьшение массы тела животных, начиная с третьих суток наблюдения. Так, средняя масса животных была на 10,25% меньше исходных данных на третьи сутки лечения и на 10,72% – в последний день эксперимента.

Таким образом, применение субстанции НЧМ обеспечило улучшение клинических проявлений инфекции и не привело к существенному уменьшению массы тела животных, в то время как цефтриаксон оказался менее эффективным.

Результаты гематологических исследований отражены в таблице 2.

В группе животных, которым вводили физиологический раствор, морфологические показатели крови существенно не отличались от таковых в группе интактных животных.

Введение субстанции НЧМ в дозах 4 мг/кг и 40 мг/кг на фоне генерализованной инфекции не оказывало отрицательного влияния на красные кровяные тельца, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий в показателях количества эритроци-

Таблица 1 – Изменение массы тела животных при лечении генерализованной инфекции крыс

Группа	Масса тела животных, г				
	Исходные данные	1 сутки	3 сутки	5 сутки	6 сутки
№1	204,50±2,50	217,00±2,00*	214,00±2,00*	208,00±3,00	219,50±0,50*
№2	208,00±1,00	213,00±2,00*	210,50±1,50	207,50±13,50	215,00±6,00
№3	213,33±4,81	207,00±7,51	–	–	–
№4	215,33±4,67	219,67±4,37	210,00±4,04	206,33±10,20	206,00±10,69
№5	209,25±4,53	212,25±5,56	201,00±6,01	194,25±7,35*	190,50±7,29*
№6	211,33±0,67	206,33±4,41	189,67±8,41*	195,33±13,28*	188,67±17,40*

Примечания: $M \pm m$ – среднее значение \pm стандартная ошибка; * – статистически значимое различие по сравнению с исходным значением, $p < 0,05$.

Таблица 2 – Изменение морфологических показателей крови при лечении генерализованной инфекции крыс

Морфологические показатели	Группы животных					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	10,03±1,05	11,43±1,62	7,03±0,81*	9,77±1,47	12,90±1,95	15,90±2,12*
Лимфоциты, %	73,90±6,20	68,87±4,48	56,57±3,45*	65,80±3,58	66,60±3,60	56,10±4,00*
Моноциты, %	3,87±0,58	5,30±0,90	9,70±0,95*	6,50±0,85*	6,95±0,70*	8,70±0,80*
Нейтрофилы, %	16,10±1,55	16,30±1,93	21,80±2,10*	20,10±3,40	18,10±2,70	29,10±3,12*
Эозинофилы, %	0,97±0,15	2,87±0,38*	1,97±0,22*	0,70±0,12	1,28±0,19	0,70±0,11
Базофилы, %	5,27±0,79	6,67±0,97	9,93±0,79*	7,00±1,05	7,20±1,16	5,50±0,83
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	7,61±1,14	8,08±0,44	7,91±0,16	7,76±0,36	6,09±0,94	7,70±0,62
Гемоглобин, г/дл	13,37±1,65	13,70±0,68	13,57±0,19	13,63±0,54	10,53±1,56	13,50±1,03
Гематокрит, %	38,40±4,60	39,87±1,84	40,30±0,95	38,30±1,60	30,70±3,90	38,60±2,98
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	589±88	584±60	739±74	737±92	789±122	821±90*

Примечания: М±m – среднее значение ± стандартная ошибка; * – статистически значимое различие по сравнению с интактным контролем (группой № 1), p<0,05.

тов, концентрации гемоглобина и уровня гематокрита, по сравнению с соответствующими показателями крови животных контрольной группы №1. Также у животных опытных групп №№ 4, 5 не наблюдалось статистически значимых изменений количества тромбоцитов.

Поскольку септические поражения часто сопровождаются анемией, разрушением эритроцитов, выходом свободного гемоглобина в плазму крови и повышением количества тромбоцитов в крови [13, 14, 15], приведенные выше данные указывают на проявление положительного терапевтического эффекта применения субстанции НЧМ.

Важным свидетельством наличия лечебного эффекта является улучшение большинства лейкоцитарных показателей у животных всех групп введения субстанции НЧМ: снижение общего количества лейкоцитов, уменьшение процентного содержания нейтрофилов, а также увеличение процентного содержания лимфоцитов до уровня этих показателей у животных контрольной группы № 1. Процентное содержание моноцитов в группах №№ 4, 5 было повышено по сравнению с контролем (группа №1), но в группе применения лекарственного средства сравнения цефтриаксона данный показатель был статистически значимо выше, чем в группах введения субстанции НЧМ.

Такие данные подтверждают положительную динамику выздоровления, поскольку известно, что септические поражения часто со-

провожаются лейкоцитозом, нейтрофилией, лимфопенией и моноцитозом [13, 14, 16].

Таким образом, применение нового противомикробного средства в условиях генерализованной инфекции не только не привело к угнетению кроветворения подопытных животных, но и позволило улучшить клиническое течение инфекции и достичь признаков выздоровления.

В то же время, при лечении цефтриаксоном выявлено статистически значимое существенное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с данным показателем в контрольных группах животных №№ 1, 2 (на 39,39% и 40,58%, соответственно), и отклонения в лейкоцитарных показателях крови животных: лейкоцитоз, нейтрофилия, лимфопения и моноцитоз. Вышеперечисленные изменения, вместе с ухудшением клинических проявлений инфекции, свидетельствуют о том, что в условиях примененной модели генерализованной инфекции данный антибиотик оказался менее эффективным, чем субстанция НЧМ.

Заключение

1. Стабильные сферические наночастицы нуль-валентной меди размером 20 нм, синтезированные по оригинальному протоколу методом химической конденсации в водном растворе, при пятикратном внутривенном введении крысам в дозах 4 мг/кг и 40 мг/кг, улуч-

шали клиническое течение генерализованной инфекции.

2. Применение наночастиц меди при лечении генерализованной инфекции не приводило к угнетению кроветворения подопытных животных и нормализовало морфологические показатели крови.

3. Наночастицы меди проявили большую эффективность по сравнению с цефтриаксоном при лечении генерализованной инфекции у крыс, исходя из значений таких параметров, как клиническая картина, масса тела и морфологические показатели крови.

Литература

1. Шаповал, С. Д. Основы формування лікувальної програми у хворих на сепсис / С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, Б. М. Даценко // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 9–13.
2. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis / M. Paul [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010 Nov. – Vol. 54, N 11. – P. 4851–4863.
3. Gootz, T. D. The global problem of antibiotic resistance / T. D. Gootz // *Crit. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 79–93.
4. Llor, C. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem / C. Llor, L. Bjerrum // *Ther. Adv. Drug Saf.* – 2014 Dec. – Vol. 5, N 6. – P. 229–241.
5. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман [та ін.]. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
6. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents / A. M. Allahverdiyev [et al.] // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2011 Nov. – Vol. 9, N 11. – P. 1035–1052.
7. Pelgrift, R. Y. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance / R. Y. Pelgrift, A. J. Friedman // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013 Nov. – Vol. 65, N 13/14. – P. 1803–1815.
8. Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації / Л. С. Резніченко [та ін.] // *Вісник фармації.* – 2012. – № 3. – С. 75–78.
9. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів : методичні рекомендації / І. М. Трахтенберг [та ін.]. – Київ : 2013. – 108 с.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19 березня 2007 року № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html. – Дата доступу: 20.07.2015.
11. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – Москва : Литтерра, 2006. – 176 с.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
13. Aird, W. C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis / W. C. Aird // *Mayo Clin. Proc.* – 2003 Jul. – Vol. 78, N 7. – P. 869–881.
14. Goyette, R. E. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications / R. E. Goyette, N. S. Key, E. W. Ely // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2004 Dec. – Vol. 25, N 6. – P. 645–659.
15. Diagnostic and prognostic value of thrombocytosis in admitted medical patients / J. Z. Tchebiner [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2011 Nov. – Vol. 342, N 5. – P. 395–401.
16. Cavaillon, J. M. Immune status in sepsis: the bug, the site of infection and the severity can make the difference / J. M. Cavaillon, M. Adib-Conquy // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, N 3. – P. 167.

Поступила 29.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Симонов П.В. – аспирант кафедры фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина;

Резниченко Л.С. – к.б.н., старший научный сотрудник отдела коллоидной технологии природных систем Института биокolloидной химии им. Ф.Д. Овчаренко НАН Украины, Украина;

Чекман И.С. – член-кор. НАН и НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, 03057, г. Киев, пр. Победы, 34, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра фармакологии. E-mail: simonovpavlo@ukr.net – Симонов Павел Вадимович.

© ЛУКАШОВ Р.И., МОИСЕЕВ Д.В., 2015

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РУДБЕКЦИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ И ИХ ИММУНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ

ЛУКАШОВ Р.И., МОИСЕЕВ Д.В.

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

Резюме.

Используя высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием, в рудбекии шершавой цветках, заготовленных в Беларуси, установлено наличие десяти флавоноидов и четырех гидроксикоричных кислот. Рудбекии шершавой цветки, высушенные воздушно-теньевым способом при комнатной температуре, содержат максимальное количество биологически активных веществ. Тепловая сушка (40, 60, 80 и 100°C) с принудительной вентиляцией приводит к снижению их содержания. Оптимальным режимом сушки рудбекии шершавой цветков можно считать воздушно-теньевую сушку при комнатной температуре. В течение двух лет хранения в бумажных пакетах в защищенном от света месте и при комнатной температуре рудбекии шершавой цветки являются стабильными. Показатели подлинности и доброкачественности в течение двух лет хранения практически не изменяются. Показано выраженное иммуностропное действие настойки и настоя в индуцированной фитогемагглютинином реакции бласттрансформации лимфоцитов. Патулетрин и кофейная кислота практически не проявляют иммуностропного действия в индуцированной фитогемагглютинином реакции бласттрансформации лимфоцитов.

Ключевые слова: фенольные соединения, цветки, рудбекия шершавая, сушка, хранение, иммуностропная активность.

Abstract.

The presence of ten flavonoids and four hydroxycinnamic acids has been confirmed in *Rudbeckia hirta* flowers harvested in Belarus by means of high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Rudbeckia hirta* flowers dried by air shadow method at room temperature contain the highest quantity of biologically active substances. Thermal drying (40, 60, 80 and 100°C) with forced ventilation reduces the content of biologically active substances. The optimal mode of drying *Rudbeckia hirta* flowers may be considered air shadow one at room temperature. Within two years of storage in a dark place at room temperature *Rudbeckia hirta* flowers are stable. Indices of authenticity and purity during two years of storage are practically unchanged. Immunotropic effect of a tincture and an infusion in phytohemagglutinin induced lymphocyte blast transformation reaction is shown. Patuletin and caffeic acid practically do not show any immunotropic action in response induced by PHA blast transformation lymphocytes reaction.

Key words: phenolic compounds, flowers, *Rudbeckia hirta*, drying, storage, immunotropic activity.

В настоящее время в связи с ухудшением экологической обстановки и действием других неблагоприятных факторов на организм человека приобретает значение корректирование иммунного статуса при помощи лекарственных средств [1, 2]. С точки зрения безопасности и плавности нарастания фармакологического эффекта наиболее рациональными средствами можно считать фитопрепараты, разрабатываемые на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) [3, 4]. Перспективным сырьем для получения

фитопрепаратов считаются рудбекии шершавой цветки [5-7].

Цель исследования – изучить влияние температуры сушки и срока хранения на содержание фенольных соединений (ФС) в рудбекии шершавой цветках и их иммуностропную активность в индуцированной реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ).

Материал и методы

Изучение состава ФС с использованием

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Исследование проводили в комбинированной системе: жидкостный хроматограф Accela и масс-спектрометр TSQ Quantum Access MAX (ThermoSci, США). Сбор данных, обработку хроматограмм и масс-спектров осуществляли при помощи компьютерной программы Xcalibur version 2.1.

Для проведения исследования использовали хроматографическую колонку Hypersil Gold 2,1 × 50 мм с размером частиц силикагеля октадецилсилильного для хроматографии P 1,9 мкм; температура колонки 35°C.

При подборе состава подвижной фазы изучали различные соотношения ацетонитрила P, метанола P и раствора 1 г/л кислоты муравьиной безводной P. Оптимальным оказался следующий состав при изократическом режиме элюирования: ацетонитрил P – метанол P – раствор 1 г/л кислоты муравьиной безводной P (30:20:50, об/об/об). Скорость подачи элюента: 200 мкл/мин. Объем инжестируемой пробы: 5,00 мкл. Температура в автосэмплере: 4°C. Время хроматографического анализа составило 10 мин.

Сигнал получали в режиме сканирования одного иона (SIM). Способ ионизации – ионизация в электроспрее. Напряжение на электроспрее: 3200 В. Данные получены в позитивном режиме ионизации.

Идентификацию флавоноидов и гидроксикоричных кислот проводили путем сопоставления величины m/z (отношение массы (m) молекулярного иона $[M+H]^+$ к его заряду (z) и молекулярной массы идентифицируемого вещества (M_r) с учетом последовательности их элюирования с хроматографической колонки.

Извлечение для анализа получали по методике, разработанной ранее [5].

Подбор оптимальной температуры сушки. Для подбора оптимальной температуры сушки, обеспечивающей максимальное содержание действующих веществ в сухом сырье, использовали рудбекии шершавой цветки, заготовленные на учебно-полевом участке в п. Улановичи (окрестности г. Витебска) в 2012, 2013 гг. и на плантации ООО «НПК Биотест» в 2015 г. в начале цветения. Свежесобранное сырье подвергли воздушно-

теновой сушке при комнатной температуре, разложив его в хорошо вентилируемом помещении без доступа прямых солнечных лучей, и сушке при нагревании в сушильном шкафу до 40°C, 60°C, 80°C и 100°C (тепловая сушка) с принудительной вентиляцией. Сушку считали законченной, когда потеря в массе при высушивании рудбекии шершавой цветков составляла не более 14%.

Содержание биологически активных веществ (БАВ) в воздушно-сухих и высушенных при различных температурах рудбекии шершавой цветках определяли по методикам, разработанным ранее [5, 6].

Оценка стабильности при хранении сырья в бумажных пакетах. Осуществляли хранение цельного воздушно-сухого ЛРС сбора 2013 г. (п. Улановичи) в бумажных пакетах в защищенном от света месте при комнатной температуре. Контроль проводили один раз в год в течение двух лет хранения. Содержание БАВ определяли по методикам, разработанным ранее [5, 6].

Постановка индуцированной РБТЛ. Постановку РБТЛ выполняли аналогично методике, опубликованной ранее [7] с внесением следующих изменений. Для постановки индуцированной РБТЛ формировали дополнительно следующие группы проб: во флаконы с патулетрином; во флаконы с кофейной кислотой P; во флаконы с настойкой в дозе 2,34 нмоль/л; во флаконы с настоем в дозе 18,9 нмоль/л и во флаконы с растворителем вносили дополнительно по 0,1 мл раствора 0,2 г/л фитогемагглютина (в воде для инъекций). Инкубировали в течение трех суток при 37°C.

Результаты

ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. В таблице 1 представлены значения величин m/z и молекулярные массы флавоноидов и гидроксикоричных кислот рудбекии шершавой цветков.

Молекулярная масса идентифицированных дигликозидов находилась в диапазоне: от 563 до 611, моногликозидов – от 446 до 497, агликонов – от 286 до 333, гидроксикоричных кислот – от 180 до 475.

Оптимальная температура сушки. На рисунке 1 представлена зависимость содержания флавоноидов и гидроксикоричных

Таблица 1 – Значения величин m/z и молекулярные массы флавоноидов и гидроксикоричных кислот рудбекии шершавой цветков

Название соединения	m/z	M_r
1. Кверцетин-3-О-диглюкозид	565	564
2. Рутин	612	611
3. Патuletин-7-О-галактозид	497	496
4. Патuletин	497	496
5. Хризозеириол-3-О-рамнозид	447	446
6. Мирицетин	319	318
7. Хризозеириол-3-О-глюкозид	464	463
8. Кверцетагетин	319	318
9. Лютеолин	287	286
10. Патuletин	333	332
11. Хлорогеновая кислота	355	354
12. Кофейная кислота	181	180
13. Феруловая кислота	195	194
14. Цикориевая кислота	475	474

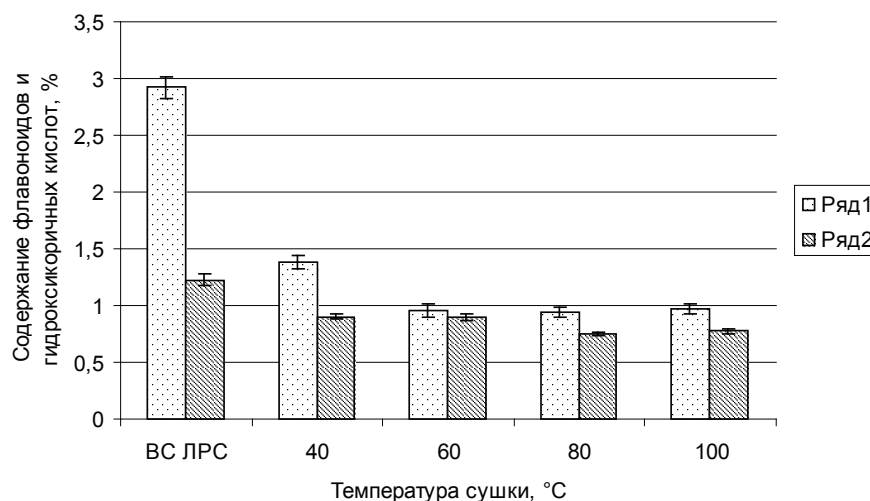


Рисунок 1 – Зависимость содержания флавоноидов и гидроксикоричных кислот в рудбекии шершавой цветках от температуры их сушки: Ряд 1 – сумма флавоноидов и гидроксикоричных кислот, %; Ряд 2 – патuletин, %; ВС ЛРС – воздушно-сухое ЛРС.

кислот в рудбекии шершавой цветках от температуры их сушки.

Из рисунка 1 видно, что максимальное содержание суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот отмечено в ЛРС, которое высушено воздушно-теневым способом при комнатной температуре. При этом их содержание соответствовало рекомендуемому значению, т.е. больше 1,5%.

При переходе от воздушно-теневого сушки к сушке при 40°C содержание суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот уменьшалось практически в два раза, что,

предположительно, обусловлено совместным ферментативным и термическим разрушением данных БАВ. Дальнейшее повышение температуры сушки (от 40°C до 60°C) приводило к снижению содержания суммы данных веществ в полтора раза. Менее резкое снижение обусловлено некоторым температурным ингибированием активности ферментов. При сушке рудбекии шершавой цветков при температурах 60°C, 80°C и 100°C содержание суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот практически не изменялось в виду того, что в ЛРС оставались термически ста-

бильные БАВ, а также происходило уменьшение времени сушки с повышением ее температуры (табл. 3) и более быстрое удаление избытка влаги, которая являлась средой для протекания реакций деструкции, в частности, гидролиза.

При тепловой сушке содержание суммы данных веществ в рудбекии шершавой цветках не соответствовало рекомендуемому значению, т.е. меньше 1,5%.

Максимальное содержание патулетрина отмечено в ЛРС, высушенном воздушно-теневым способом при комнатной температуре. При переходе от воздушно-теновой сушки к сушке при 40°C содержание патулетрина уменьшалось в 1,4 раза. Повышение температуры сушки от 60°C до 80°C приводило к снижению содержания данного гликозида в 1,2 раза, что подтверждало относительную термолабильность патулетрина. При сушке рудбекии шершавой цветков при температурах 40°C, 60°C и 80°C, 100°C наблюдали два плато содержания патулетрина.

Показано, что цветки, высушенные при 60°C, содержали практически только патулетрин, остальные флавоноиды и гидроксикоричные кислоты определены в следовых количествах.

В таблице 2 представлена зависимость содержания суммы ФС в рудбекии шершавой цветках от температуры их сушки.

Из таблицы 2 видно, что максимальное суммарное содержание ФС отмечено в ЛРС, которое высушено воздушно-теневым способом при комнатной температуре. При переходе от воздушно-теновой сушки к сушке при 40°C содержание суммы ФС уменьшалось в 1,3 раза, что преимущественно связано с разрушением гликозидов хризозериола и па-

тулетина (состав ФС при различных температурных режимах сушки контролировали методом ВЭЖХ [5]). Дальнейшее повышение температуры сушки (от 40°C до 60°C) приводило к статистически незначимому увеличению содержания суммы данных веществ, что обусловлено разрушением гликозидов флавоноидов до агликонов, которые разлагались до более простых фенолов, вступающих также в реакцию с фосфорномолибденово-вольфрамовым реактивом Р. Нагревание до 80°C приводило к снижению суммарного содержания в 1,3 раза в сравнении с воздушно-сухим сырьем за счет полного разрушения гликозидов хризозериола. Однако дальнейшее увеличение температуры сушки (от 80°C до 100°C) способствовало увеличению содержания суммы ФС практически в 1,2 раза за счет накопления простых фенолов – продуктов термического распада более сложных молекул (флавоноидов, гидроксикоричных кислот). Повышение температуры сушки выше комнатной влекло за собой изменение состава ФС, что, в свою очередь, приводило к изменению хроматографического профиля.

В таблице 3 представлена зависимость продолжительности сушки рудбекии шершавой цветков от ее температуры.

Из таблицы 3 видно, что продолжительность сушки составила от 1 часа до 4 дней, с повышением температуры сушки ее продолжительность сокращалась.

Стабильность при хранении. В таблице 4 представлена динамика показателей подлинности и доброкачественности рудбекии шершавой цветков при хранении в защищенном от света месте при комнатной температуре.

Из таблицы 4 видно, что показатели качества цветков, которые хранились два года

Таблица 2 – Зависимость содержания суммы ФС в рудбекии шершавой цветках от температуры их сушки

Воздушно-сухое ЛРС	40°C	60°C	80°C	100°C
4,03±0,23	3,17±0,14	3,32±0,18	3,20±0,10	3,70±0,12

Таблица 3 – Зависимость продолжительности сушки рудбекии шершавой цветков от ее температуры

Воздушно-сухое ЛРС	40°C	60°C	80°C	100°C
4 дня	20 часов	5 часов	1,5 часа	1 час

Таблица 4 – Динамика показателей подлинности и доброкачественности рудбекии шершавой цветков при хранении в защищенном от света месте при комнатной температуре

Срок хранения, мес	Тест «Тонкослойная хроматография»	Содержание в % ($n = 3$)			
		Сумма ФС	Сумма флавоноидов и гидроксикоричных кислот	Патулетрин	Потеря в массе при высушивании
Исходное сырье	Соответствует	3,64±0,08	2,91±0,06	1,54±0,03	10,6±0,2
12	Соответствует	3,46±0,10	2,84±0,04	1,49±0,02	10,7±0,1
24	Соответствует	3,35±0,09	2,69±0,04	1,42±0,03	10,6±0,2

Таблица 5 – Процент бластных форм среди общего количества лимфоцитов в пробах с патулетрином и кофейной кислотой Р в индуцированной фитогемагглютинином РБТЛ ($n = 4$)

Патулетрин + фитогемагглютинин	Кофейная кислота Р + фитогемагглютинин	Фитогемагглютинин	Контроль
65,3±1,5*	63,3±4,4*	61,8±5,5*	4,8±0,8

Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными пробами.

Таблица 6 – Процент бластных форм среди общего количества лимфоцитов в пробах с настойкой и настоем в индуцированной фитогемагглютинином РБТЛ ($n = 4$)

Настойка в дозе 2,34 нмоль/л + фитогемагглютинин	Настой в дозе 18,9 нмоль/л + фитогемагглютинин	Фитогемагглютинин	Контроль
86,0±4,5* **	80,5±5,9* **	61,8±5,5*	4,8±0,8

Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными пробами; ** – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с пробами, содержащими только фитогемагглютинин.

в защищенном от света месте при комнатной температуре, отличались несущественно ($p > 0,05$) от аналогичных параметров исходного сырья. Количественные показатели качества (содержания суммы ФС, суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот, патулетрина, потеря в массе при высушивании) в течение двух лет хранения в защищенном от света месте при комнатной температуре изменялись в пределах критерия приемлемости $\pm 10\%$ [8].

Состав флавоноидов и гидроксикоричных кислот цветков, которые хранились два года в защищенном от света месте при комнатной температуре, практически не отличался от состава цветков, которые хранились два года при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5)\%$ [9].

Индукцированная РБТЛ. В таблице 5 представлены результаты определения имму-

нотропных свойств патулетрина и кофейной кислоты Р в индуцированной фитогемагглютинином РБТЛ.

Из таблицы 5 видно, что процент бластных форм среди общего количества лимфоцитов в пробах с фитогемагглютинином практически в 13 раз выше, чем в контрольных пробах, что указывало на высокую митогенную активность используемого образца фитогемагглютинина. При добавлении патулетрина и кофейной кислоты Р в пробы с фитогемагглютинином процент бластных форм среди общего количества лимфоцитов незначительно возрастал (на 1,5–10,3% (отн.) и 1,5–3,4% (отн.) соответственно) в сравнении с пробами, содержащими только фитогемагглютинин, что указывало на наличие слабовыраженных комитогенных свойств по отношению к фитогемагглютину у данных соединений.

В таблице 6 представлены результаты определения иммуотропных свойств настойки и настоя в индуцированной фитогемагглютинином РБТЛ.

Из таблицы 6 видно, что при добавлении настойки и настоя в пробы с фитогемагглютинином процент бластных форм среди общего количества лимфоцитов возрастал статистически значимо ($p < 0,05$) (31,2–55,2% (отн.) и 16,9–46,6% (отн.) соответственно) по сравнению с пробами, содержащими только фитогемагглютинин. Полученные результаты индуцированной РБТЛ согласовывались с данными, полученными ранее в спонтанной РБТЛ [7].

Обсуждение

При построении корреляционной матрицы зависимостей содержания суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот, а также патулетрина в рудбекии шершавой цветках, хранившихся в разных условиях [8–10], установлены достоверные связи между данными зависимостями ($r \sim 0,88$ – $0,90$ для содержаний суммы веществ и $r \sim 0,88$ – $0,96$ для содержаний патулетрина).

Достоверные связи между зависимостями и идентичность составов указывали на сходство процессов деструкции БАВ, которые происходили в исследуемом ЛРС при хранении в разных условиях. Изменение показателей качества при хранении в условиях согласно Техническому кодексу установившейся практики 431-2012 [8] практически не отличалось от динамики показателей качества при хранении в традиционных условиях согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь, что подтверждало равноправность применения обоих подходов.

Заключение

Используя ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием, в рудбекии шершавой цветках, заготовленных в Беларуси, подтверждено наличие десяти флавоноидов и четырех гидроксикоричных кислот. Проведена более достоверная идентификация гликозидов одного и того же агликона-флавоноида.

Оптимальным режимом сушки рудбе-

кии шершавой цветков можно считать воздушно-теневою сушку при комнатной температуре, которая обеспечивала наибольшее сохранение нативных действующих веществ в ЛРС. Не рекомендовано использовать при сушке рудбекии шершавой цветков температуру выше комнатной.

В течение двух лет хранения в защищенном от света месте при комнатной температуре рудбекии шершавой цветки являлись стабильными и соответствовали показателям, установленным для них в нормативной документации по контролю качества.

Показано иммуотропное действие настойки и настоя в индуцированной фитогемагглютинином РБТЛ, что подтверждало данные, полученные в условиях спонтанной РБТЛ.

Литература

1. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммуореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 198 с.
2. Катцунг, Г. Б. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. / Г. Б. Катцунг. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : БИНОМ ; СПб. : Диалект, 2008. – Т. 2. – 784 с.
3. Соколов, С. Я. Фитотерапия и фитотерапевтика : рук. для врачей / С. Я. Соколов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. – 976 с.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учеб. для вузов / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. – 2-е изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
5. Лукашов, Р. И. Количественное определение флавоноидов и гидроксикоричных кислот в цветках рудбекии шершавой / Р. И. Лукашов, Д. В. Моисеев // Рецепт. – 2013. – № 5. – С. 95-105.
6. Рудбекии шершавой цветки // Новости экспертизы и регистрации. – 2014. – № 5. – С. 26-30.
7. Лукашов, Р. И. Иммуотропная активность цветков рудбекии шершавой (*Rudbeckia hirta* L.) / Р. И. Лукашов, Д. В. Моисеев // Рецепт. – 2013. – № 4. – С. 96-103.
8. ТКП 431-2012 (02041), ВУ. Производство лекарственных средств. Испытания стабильности = Вытворчасць лекавых сродкаў. Выпрабаванні стабільнасці. – Введ. 29.11.12. – Минск : Департамент фармацевтической промышленности, 2012. – 66 с.
9. Лукашов, Р. И. Обоснование сроков годности

цветков рудбекии шершавой / Р. И. Лукашов // Молодая фармация – потенциал будущего : сб. материалов IV Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с междунар. участием, Санкт-Петербург, 14-15 апр. 2014 г. – СПб., 2014. – С. 489-492.

10. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1217 с.

Поступила 21.07.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Лукашов Р.И. – 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: r_lukashov@mail.ru – Лукашов Роман Игоревич.

ДУХОВНОСТЬ И ПАТРИОТИЗМ – НЕОБХОДИМЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА

ВАСИЛЕНКО Н.И.*, НЕБЫЛИЦИН Ю.С.*, ВАСИЛЕНКО С.Г.***, НЕБЫЛИЦИН С.Ю.*

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

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

Резюме.

Цель статьи – показать, что профессия врача объединила в себе знания, собранные человечеством во имя будущего. Профессия врача требует огромной ответственности, гуманности, искренности и душевной теплоты, которыми должна быть проникнута вся жизнь вступившего на этот трудный путь. Мужество, любовь к Родине, готовность защищать ее всегда – характерные черты людей старшего поколения. И сегодня примером своей жизни они учат молодежь патриотизму, гражданственности, верности долгу и профессии. Идеологическая работа в УО «ВГМУ» направлена на углубление знакомства с историей, прошлым университета и подчинена главной задаче воспитания – непрерывности связи поколений.

Ключевые слова: университет, Родина, воспитание, выпускники ВГМУ, студенты.

Abstract.

The purpose of this article is to show that medical profession combines knowledge, accumulated by humanity for the future generations. Medical profession requires great responsibility, humaneness, sincerity and warm-heartedness, and the whole life of those, who have taken this difficult road must be imbued with them. Courage, patriotism, readiness to defend their motherland are mostly the characteristics of the representatives of the older generation. And today they teach the youth patriotism, citizenship and devotion to the cause and profession by the example of their life. Ideological work in Vitebsk State Medical University is aimed at the improvement of the knowledge of the university history, its glorious past, and is subordinated to the main task of education – indissolubility of the link between generations.

Key words: university, motherland, education, VSMU graduates, students.

«Медицина как ни одна другая наука требует святого подвижничества, энтузиастов-одиночек, способных обучить и сплотить вокруг себя достойных последователей на благо сотням и тысячам страждущих»

Н.И. Пирогов

В разговоре с новым поколением сегодня трудно найти нужные слова. Ведь у каждого поколения свое представление о смысле жизни. Когда Н.И. Пирогов, будущий знаменитый хирург, поступал на медицинский факультет Московского университета, на стене при входе в клинику был крест со словами по латыни: «Per cruces ad lucas» («Через религию

– к просвещению»). Со времен Гиппократов общепризнано: нравственная культура врача – это не только заслуживающее уважения свойство его личности, но и качество, определяющее его профессионализм.

Жизнь современного человека очень трудна, она протекает во все более нарастающем темпе. Некогда остановиться, сосредото-

читься, подумать... Врачу, несущему, кроме собственных забот и переживаний, тяжесть тревог и страданий других людей, особенно трудно. Только с годами многие врачи понимают, насколько сложный путь они избрали в молодости. Очень важны школы, вузы, которые не просто учат, а воспитывают личность. Духовный потенциал, а это умы наших граждан, особенно молодежи, формируется в том числе, и в студенческие годы. Парацельс сказал, что «лучшей защитой против всяких болезней является состояние духа». Врачу оно поможет всегда сделать правильный выбор.

Задача университета – главным в образовании считать воспитание, щедро отдавать последние достижения науки, техники, культуры студентам и всему населению. В образовании врача не хватает духовного компонента. И особая ответственность лежит на вузах, которые должны нести истинное просветительство, обращаясь к нашим культурным корням, вопросам патриотизма, нравственности и морали.

Глубокие социальные преобразования в обществе несут изменения в сознание молодежи. Интернет, мобильные телефоны, свободное перемещение в пространстве открывают новые возможности, заставляют посмотреть на мир другими глазами. Однако есть что-то главное, объединяющее различные поколения врачей.

В работе с молодежью надо опираться на то, что главным в профессии является гуманность и доброта. Результатом многих бед является отсутствие у людей духовности. Стремление к материальным выгодам, мелкие расчеты становятся выше понятий о Родине, Отчизне, Боге.

На памятнике русскому врачу Ф.П. Гаазу написано: «Спешите делать добро!». Великому Бетховену принадлежат слова: «Я не знаю иных признаков превосходства кроме доброты». Невозможно научить чему-то доброму, не имея этого доброго в себе, а приобрести добрые качества стоит немало труда. Этому учат нас литературные герои, примеры из жизни ярких людей. В повести о своей жизни писатель Борис Васильев создал трогательный образ доктора Янсена, который всю жизнь лечил бедных людей в окраинном районе Смоленска. «И служению людям жизнь посвятил...» – библиографический указатель,

изданный к 85-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки БССР, заведующего кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии Михаила Григорьевича Сачека – это страницы из истории вуза, ректором которого М.Г. Сачек являлся в течение 17 лет (1979-1996).

Большое значение имеет воспитание ответственности, честного служения делу со студенческих лет. «Береги честь смолоду!» – одна из важнейших составляющих в воспитании будущего специалиста. Евгений Сергеевич Боткин, последний русский лейб-медик, лечивший царевича Алексея, сына Николая II, всегда был верен своему слову и долгу. Его душевные силы были направлены на исцеление маленького пациента. Искренняя симпатия, дружеские отношения поддерживали веру родителей. А ведь Боткин был старше царя всего на три года. «Я дал царю честное слово...» Слово, которое служит гарантом порядочности, честности, гуманности и добра.

Ежедневный подвиг, чувство долга, обнаженная совесть – характерные черты для врача. Деятельность врача – это борьба. Борьба за жизнь, здоровье и благополучие, борьба с людскими страданиями, смертью. Важно научиться любить жизнь во всех ее проявлениях, любить людей, чтобы эта борьба была успешной. «Светя другим, сгораю сам!» – эти слова стали девизом врачей, горящая свеча – символом жизни. Героические подвиги медиков спасали жизни раненых в годы Великой Отечественной войны. Сотрудники, студенты Витебского медицинского института в первые же дни войны добровольцами ушли на фронт. Выпускники 1941 г. Евгений Никандрович Медведский и Анна Флориановна Котович получили удостоверение об окончании вуза на папиросной бумаге. Старшим врачом кавалерийского полка прошел дорогами Великой Отечественной войны Евгений Медведский. После войны восстанавливал здравоохранение области; 14 лет был ректором ВГМИ, заслуженный работник высшей школы, заслуженный врач БССР. В музее университета представлен богатый материал о жизни и деятельности военных медиков, студентов и сотрудников ВГМИ, ушедших на фронт в первые дни Великой Отечественной



Рисунок 1 – Встреча с ветеранами Великой Отечественной войны в общежитии № 4, май 2015 г.

войны, об их героическом подвиге во имя спасения жизни раненых.

У студентов, посетителей музея вызывают восхищение судьбы выпускников ВГМИ, посвятивших свою жизнь служению людям. Имена их звучат и сегодня, их помнят, они служат примером для молодежи. Р.Ф. Махнов, К.С. Околович, И.П. Антонов, В.О. Морзон, Н.М. Янчур, Н.Ф. Лызииков, М.Ф. Яблонский, Е.Н. Медведский, И.И. Богданович, Л.И. Богданович, Е.П. Сушко, И.Н. Сипаров, Е.О. Непокойчицкий, С.И. Белов, Н.В. Виноградов и многие другие – представители медицинских династий, заслуженные деятели

науки, заслуженные работники высшей школы, лауреаты государственных премий, заслуженные врачи, отличники здравоохранения – настоящий золотой фонд университета. Они воспитывают молодежь и сегодня, всегда с нами, патриоты Отечества, верные долгу и профессии.

В музее открыт цикл «Дети войны». Павел Павлович Уселенок – сын полка (в годы Великой Отечественной войны ему было 10 лет) – выпускник ВГМИ 1960 г. Воспоминаниями о его жизни и судьбе поделилась жена, выпускница ВГМИ Панькова (Уселенок) Нина Меркуловна. Дело родителей продолжают сы-



Рисунок 2 – Яблонский М.Ф., поздравление с 70-летием Победы в Великой Отечественной войне.



Рисунок 3 – Богданович Л.И., поздравление с 70-летием Победы в Великой Отечественной войне.

новья и внуки. Многие из военного поколения работают преподавателями в нашем университете. В музее университета очень хотелось бы иметь воспоминания сотрудников о детстве, опаленном войной. Эти воспоминания помогут представить молодым сердцам тяжесть пережитого в годы Великой Отечественной войны, помогут почувствовать, что позволило выжить в такие трудные годы, узнать о восстановлении разрушенного войной, о радостях и счастливых моментах судьбы. Связь поколений не должна прерываться...

2015 год – год 70-летия Победы в Великой Отечественной войне. В УО «ВГМУ» был

организован ряд мероприятий, посвященных этой дате: вручение медали «70 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» ветеранам войны, фотоколлажей (изготовленных студентами), подарков. Состоялось торжественное собрание, посвященное Великой Победе, с участием ветеранов, узников, блокадников – бывших сотрудников ВГМУ.

В клубе интернациональной дружбы состоялась встреча студентов с бывшим узником концлагеря, профессором кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ Никольским Михаилом Александровичем, ветераном Великой Отечественной войны Е.О. Непокойчицким,



Рисунок 4 – Ректор ВГМУ, д.м.н. Щастный А.Т. с ветеранами Великой Отечественной войны, май 2015 г.

дочерью Героя Советского Союза Л.Н. Филипенко доцентом кафедры информационных технологий С.Л. Гараничевой со студентами. На встрече была представлена книга «Исповедь перед внуками», вызвавшая интерес у студентов. К 70-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. в музее УО «ВГМУ» представлены сборники стихов, книги, авторами которых являются выпускники ВГМУ: Л.М. Титова «Мы к Победе шли по трудным тропам», Б.М. Клионского «И оживут воспоминания», Б.Л. Гинзбурга «Листки моего календаря», А.П. Алексева «Из поколения унесенных войной», Н.И. Степаненко «Повороты судьбы» и др. Большой интерес у посетителей музея, кураторов студенческих групп вызвала книга выпускника ВГМИ, врача А.В. Пуртова «С милосердием в сердце» о медиках Россонского района. Это уже вторая книга молодого врача.

шонок, И.В. Морхат, И.Ю. Юпатов, А.Ф. Котович и многие другие служат примером того, что главное в жизни не титулы и звания, награды и должности, а профессионализм и человечность, отзывчивость и доброта, честность и порядочность.

Примером для подражания, ориентиром нравственности для молодежи служат герои многих литературных произведений, авторами которых являются и представители медицинских профессий.

Ложь и лицемерие окружающих, описанные Л. Толстым в произведении «Смерть Ивана Ильича» (действительная история младшего брата русского ученого Ильи Ильича Мечникова) делают невыносимыми страдания главного героя. Ему хорошо только с искренним, добрым душой слугой Герасимом. Праведный Иоанн Кронштадский считал, что «жизнь во грехах не есть жизнь,



Рисунок 5 – Встреча студентов лечебного факультета с ветераном Великой Отечественной войны, доцентом Непокойчицким Е.О., февраль 2015 г.

Студенты-волонтеры оказывают помощь ветеранам Великой Отечественной войны в уборке помещений, доставке продуктов и других домашних делах при участии профкома студентов и ОО БРСМ.

Родона начальники медицинских династий преподавателей, сотрудников, бывших выпускников ВГМУ: И.И. Богданович, Н.Ф. Лызиков, А.И. Франкфурт, Ф.Я. Беренштейн, А.Я. Митрошенко, В.Н. Шиленок, И.В. Генералов, Я.М. Зельдин, С.З. Воль-

а непрерывная смерть, непрерывное умирание».

Воспитание молодежи в лучших традициях обучения медицинской профессии, любовь к людям, Родине, вузу начинается с первых шагов получения образования. Начиная с первого курса обучения и до встреч с выпускниками ВГМУ, этот процесс является непрерывным, взаимным, полным добра и уважения к человеку, коллеге, старшему другу, учителю. Активно сотрудничают



Рисунок 6 – Студенты УО «ВГМУ» на производственной практике в ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, июль 2014 г.

администрация вуза, идеологический центр, музей, кураторы и преподаватели, воспитатели, ветеранская и молодежная организации, деканаты, УМИЦ, РИПЦ, отдел по работе с молодежью, профкомы студентов и сотрудников – весь коллектив вуза. Ведь «завтра, как и сегодня, ... врач сохранит свой сан жреца, а вместе с ним и свою все возрастающую ответственность. И жизнь врача останется такой же, как и сегодня, – трудной, тревожной, героической и возвышенной».

Утрата морального смысла медицинской деятельности равносильна потере ее полноты и цельности. Всегда необходимо помнить слова Канта: «Есть две вещи в мире, которые вызывают тем большее восхищение, чем больше о них думаешь, – это звездное небо над нами и нравственный закон внутри нас».

Литература

1. Витебский государственный медицинский университет (1934-2004) / Витебский гос. мед. ун-т ; под ред. А. Н. Косинца. - Витебск : ВГМУ, 2004. - 547 с.
2. Василенко, Н. И. Роль музея в воспитании врача, гражданина, патриота / Н. И. Василенко // Материалы XI Республиканской научной конференции по истории медицины и фармации : (3 нояб. 2009 г., Витебск). – Минск : РНМБ, 2009. – С. 106-107.
3. Василенко, Н. И. Скальпель хирурга – оружие Победы / Н. И. Василенко, Ю. С. Небылицин, С. Г. Василенко. – Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 3-11.
4. Василенко, Н. И. Служение здоровью людей – цель жизни / Н. И. Василенко, Ю. С. Небылицин, С. Г. Василенко. – Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 166-171.
5. Vasilenko, S. G. Научно-педагогическая деятельность медицинских династий Республики Беларусь / S. G. Vasilenko, N. I. Vasilenko, R. V. Kadushko // Creating links in education. Teachers and their associations as promoters of pedagogic development (historical and museum aspects) : 15th international symposium on school life and school history museums and collections, Ljubljana (Slovenia), 26-29 June 2013. – Ljubljana (Slovenia), 2013. – P. 84-85.
6. Василенко, Н. И. Научная сессия ВГМИ 1941 года / Н. И. Василенко, Ю. С. Небылицин, С. Г. Василенко. – Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 133-139.
7. Витебский государственный медицинский университет. Страницы истории : материалы для проведения воспитательной, идеологической и информационной работы / сост. Н. У. Тиханович, Н. И. Василенко. – Витебск : ВГМУ, 2011. – 8 с.
8. Мясоедов, А. М. Ценностные ориентации студентов-медиков в сфере будущей профессиональной деятельности / А. М. Мясоедов // Адукацыя і выхаванне. - 2011. - № 3. - С. 13-19.
9. Кулик, С. П. Патриотическое воспитание студенческой молодежи на примере подвига белорусских медиков в годы войны / С. П. Кулик, О. А. Сыродоева. – Витебск : ВГМУ, 2015. - 25 с.
10. И служению людям жизнь посвятил... : к 85-летию со дня рождения доктора мед. наук, профессора, заслуж. деятеля науки БССР, акад. Белорусской АМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии Михаила Григорьевича Сачека : биобиблиогр. указ. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т, Библиотека ; сост.: И. Н. Лапусева, Н. И. Левко, Н. А. Пугачева. - Витебск : ВГМУ, 2014. - 128 с.
11. Быть счастливым счастьем других. Сипаров Иосиф Никитич : к 90-летию со дня рождения / Н. Г. Луд [и др.] // Вестник ВГМУ. - 2014. - Т.

- 13, № 1. - С. 145-150.
12. Витебский государственный медицинский университет. 80 лет, 1934-2014. - Витебск : Витебская областная типография, 2014. - 95 с.
13. Витебщина в годы Великой Отечественной войны: стойкость, мужество, героизм : учебно-методическое пособие / сост. И. А. Мартинкевич ; под ред. Н. Г. Болтрушевич. – Витебск : ВГМУ, 2015. - 23 с.
14. Леонид Иванович Богданович : к 90-летию со дня рождения. – Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 130-132.
15. Шиленок, В. Н. Николай Михайлович Янчур – врач, ученый, защитник Отечества / В. Н. Шиленок, Э. Я. Зельдин. – Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 3-6.
16. Пуртов, А. В. Они сражались со смертью: медицина Россонского района 1941-1944 / А. В. Пуртов. - Полоцк : Полоцкое книжное издательство, 2012. - 84 с.
17. Пуртов, А. С милосердием в сердце: история здравоохранения Россонского р-на Витебской обл. : очерки / А. Пуртов. - Витебск : Витебская областная типография, 2015. - 295 с.

Поступила 23.06.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Василенко Н.И. – заведующая музеем УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Небылицин Ю.С. – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Василенко С.Г. – к.м.н., доцент кафедры ЛФК и спортивной медицины УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»;

Небылицин С.Ю. – провизор аптеки 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 общей хирургии. E-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Небылицин Юрий Станиславович.

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 приставочные 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 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго 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.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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 07.08.2015 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,81

Тираж 100 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.