



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific journal

2016
Том 15
№2



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15

№2

2016

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., профессор.

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор,
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Львов А.Н. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – 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. – 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:

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

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, <http://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 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Витебский государственный медицинский университет, 2016

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK

of Vitebsk State Medical University

Vol 15

N2

2016

Peer-reviewed practical-scientific journal. Founded in 2002.

The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – Doctor of Medical Sciences, associate professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Bekish V.Ya. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Buzuk G.N. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Burak I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Gidranovich V.I. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Glushanko V.S. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Derkach Yu.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Zhdanova O.B. – Doctor of Biological sciences., professor,
Zhebentyaev A.I. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Kabanova S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Kozlovsky V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Konevalova N.Yu. – Doctor of Biological Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Konorev M.R. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kosykh A.A. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Krishtopov L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Kugach V.V. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, associate professor,
Kuntsevich Z.S. – Doctor of Pedagogical Sciences, associate professor,
Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Narkevich I.A. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Pashkov A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Prishchepa I.M. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Podpalov V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Radetskaya L.E. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Sushkov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Usovich A.K. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kholod V.M. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Chernyavsky Yu.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor.

Secretariate:

Bebeshko I.A., Esipova L.V., Kadushko R.V., Ksenidi I.D., Lapuseva I.N., Floryanu I.A.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Adaskevich V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Alekseyenko Yu.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Basyavichus R.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Byalovsky Yu.Yu. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Vlasov T.D. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Karpuk I.Yu. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Krasnyuk I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kubilyus R.Z. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kulik S.P. – Candidate of Philosophical Sciences, associate professor,
Labanauskas L.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Leya M.Yu. – corresponding member of Latvian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Litvyakov A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Lyubakovskaya L.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor,
Lysenko I.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Lvov A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Malanchuk V.A. – corresponding member of Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Matlavskaya I. – professor,
Moiseyev D.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor,
Mrochek A.G. – corresponding member of Belarusian National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Novikov D.K. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Novikova V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Okorokov A.N. – Candidate of Medical Sciences, professor,
Osochuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, associate professor,
Piskun D.V. – Candidate of Medical Sciences,
Titov L.P. – corresponding member of Belarusian National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Tsyrunov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Chumak A.G. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Yupatov G.I. – Doctor of Medical Sciences, professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration N 108, dated 22.04.2009.

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Vitebsk State Medical University, 2016

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор****Аляхнович Н.С., Новиков Д.К.**

Распространенность, применение и патологические эффекты диоксида титана

Щупакова А.Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е., Прудников А.Р.

Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

Биохимия**Загайко А.Л., Брюханова Т.А.**

Исследование влияния аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору на функциональное состояние эндотелия при экспериментальной инсулинорезистентности

Физиология**Лазуко С.С.**

Роль индуцибельной NO-синтазы в механизмах регуляции функциональной активности кальций-активируемых калиевых каналов коронарных сосудов у крыс, адаптированных к стрессу

Анатомия человека**Трушель Н.А.**

Морфологические предпосылки развития нарушений мозгового кровообращения

Акушерство и гинекология**Лысенко О.В.**

Некоторые особенности психологического состояния женщин, направленных на плановые малые гинекологические оперативные вмешательства

Хирургия**Петухов А.В.**

Качество жизни пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода после баллонной дилатации

Травматология и ортопедия**Нехлопочин А.С., Швец А.И., Нехлопочин С.Н., Шаповалов В.Д.**

Шкала оценки конструктивных параметров

CONTENTS**Review****7 Aliakhnovich N.S., Novikov D.K.**

Prevalence, application and pathological effects of titanium dioxide

17 Shchupakova A.N., Okulich V.K., Belyaeva L.E., Prudnikov A.R.

Proteolytic activity of neutrophilic elastase as a prognostic factor of cardiovascular diseases development

Biochemistry**27 Zagayko A.L., Briukhanova T.A.**

The study of the influence of affinity purified antibodies against endocannabinoid receptor on endothelium functional status in experimental insulin resistance

Physiology**34 Lazuko S.S.**The role of the inducible NO-synthase in the regulation mechanisms of the functional activity of the BK_{Ca}-channels in the coronary vessels of rats adapted to stress**Human anatomy****44 Trushel N.A.**

Morphological preconditions for the development of cerebral circulation disorders

Obstetrics and gynecology**52 Lysenka V.V.**

Some features of the psychological status of women before planned minor gynecological surgical interventions

Surgery**60 Petukhov A.V.**

The quality of life of patients with esophageal strictures after chemical burns following balloon dilatation

Traumatology and orthopedics**67 Nekhlopochin A.S., Shvets A.I., Nekhlopochin S.N., Shapovalov V.D.**

Evaluation scale of constructional parameters

и функциональных возможностей
телозамещающих эндопротезов для переднего
межтелового спондилодеза

Болезни уха, горла и носа

Однокозов И.А., Хоров О.Г.

Оценка метода медиализации голосовой
складки с применением клеточной
аутотрансплантации адипоцитов у пациентов
с односторонним ограничением подвижности
гортани

Стоматология

Новак Н.В., Байтус Н.А.

Экспериментальное исследование
кариесрезистентности эмали зубов после
отбеливания и реминерализации

Шаковец Н.В.

Результаты трехлетней профилактики кариеса
зубов у детей раннего возраста

Колчанова Н.Э., Окулич В.К., Денисенко А.Г.

Уровень бета-1-дефензина, бапна-амидазной
и эластазной активности ротовой жидкости у
пациентов с хроническим периодонтитом

Педагогика и психология высшей школы

Рублевская Е.И., Дивакова Т.С., Лаптиева Л.Н.

Роль медицинского колледжа в обеспечении
лечебно-профилактических учреждений
средним медицинским персоналом

Городецкая И.В., Солодовникова О.И.

Оценка уровня учебного стресса у студентов
ВГМУ

Новости

Правила для авторов

and functional possibilities of body replacement
endoprotheses for anterior interbody
spondylosyndesis

Ear, nose and throat diseases

77 Odnokozov I.A., Khorov O.G.

The evaluation of vocal fold medialization
method with the use of cell autotransplantation
of adipocytes in patients with unilateral mobility
restriction of the larynx

Dentistry

87 Novak N.V., Baitus N.A.

Experimental study of caries resistance
of the tooth enamel after whitening
and remineralization

93 Shakavets N.V.

The results of three-year dental caries prevention
in early childhood

102 Kolchanova N.E., Okulich V.K., Denisenko A.G.

The level of beta-1-defensin, bapna-amidase and
elastase activity in the saliva of patients with
chronic periodontitis

Pedagogics and psychology of higher school

110 Rublevskaya E.I., Divakova T.S., Laptiyeva L.N.

The medical college role in the provision of
treatment-and-prophylactic institutions with
paramedical personnel

118 Gorodetskaya I.V., Solodovnikova O.I.

The evaluation of the level of educational stress
in the students of VSMU

129 News

135 Instructions for authors

© АЛЯХНОВИЧ Н.С., НОВИКОВ Д.К., 2016

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРИМЕНЕНИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИОКСИДА ТИТАНА

АЛЯХНОВИЧ Н.С., НОВИКОВ Д.К.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 7-16.

PREVALENCE, APPLICATION AND PATHOLOGICAL EFFECTS OF TITANIUM DIOXIDE

ALIAKHNOVICH N.S., NOVIKOV D.K.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):7-16.

Резюме.

Диоксид титана (IV) (TiO_2) является распространенной добавкой во многих потребительских товарах. После их использования TiO_2 попадает в канализацию, а затем в окружающую среду и повторно взаимодействует с живыми организмами.

Многообразные пути поступления TiO_2 обуславливают высокую вероятность его воздействия на человека и животных. Традиционный взгляд на TiO_2 как плохо растворимое, малореактогенное химическое вещество необходимо пересмотреть, учитывая увеличивающееся число данных о его взаимодействии с белками и образовании комплексных соединений, а также патологических эффектах пищевого красителя E171 на организм человека.

Проведен обзор получения, свойств и применения диоксида титана. Проанализированы публикации о применении пищевого красителя белого цвета в пищевой, бытовой, косметической и фармацевтической промышленности. Приведены имеющиеся данные о патологических эффектах TiO_2 : онкогенном, иммуномодулирующем и аллергическом на организм лабораторных животных и человека.

Ключевые слова: диоксид титана, краситель белого цвета, пищевая добавка, E171, P25, TiO_2 .

Abstract.

Titanium dioxide (IV) (TiO_2) is a common additive in many consumer goods. After their use TiO_2 gets into sewerage and then into the environment and interacts again with living organisms.

Diverse routes of TiO_2 entry cause a high risk of humans and animals exposure. The traditional view on TiO_2 as a poorly soluble low reactivity chemical should be revised taking into account the accumulating data on its interaction with proteins and the formation of complex compounds, as well as pathological effects of E171 food dye on the human body.

The survey of the obtaining, the properties and application of titanium dioxide has been made. The publications about white food dye use in the food, household, cosmetic and pharmaceutical industries have been analyzed. The available data on TiO_2 pathological effects: cancerogenic, immunomodulatory and allergic on the humans' and laboratory animals' organisms have been presented.

Key words: titanium dioxide, white dye, white coloring, food additive, E171, P25, TiO_2 .

Диоксид титана в природе и промышленности

Диоксид титана (химическая формула TiO_2) – устойчивый к изменению цвета белый

краситель и имеющий высокие показатели преломления, используется в производстве лакокрасочных материалов, глазури, эмали, термостойкого и оптического стекла, пластика, ламинированной бумаги, резиновых изде-

лий. В качестве пищевой добавки TiO_2 широко применяется в продуктах питания, косметических и гигиенических средствах, входит в состав оболочек лекарственных средств (ЛС).

В природе TiO_2 находится в твердой форме в виде минералов рутила (плотность $4,235 \text{ г/см}^3$), анатаза (плотность $4,05 \text{ г/см}^3$) и брукита (плотность $4,1 \text{ г/см}^3$) (по строению первые два имеют тетрагональную, а последний — ромбическую сингонию), причём основную часть составляет рутил (рис. 1) [1].

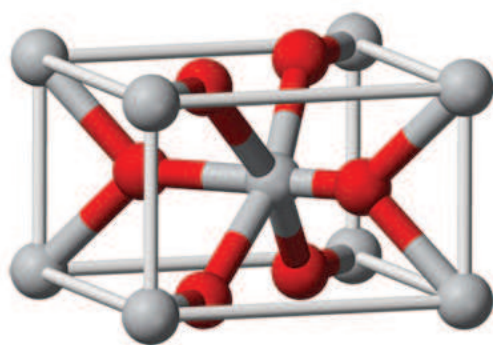


Рисунок 1 – Диоксид титана в рутильной форме (серым цветом обозначены атомы титана, красным - кислорода).

Мировое производство TiO_2 составляет миллионы тонн в год, его получают из солей при гидролизе в растворе кислот [1]. Анатаз в 100 раз более токсичен, чем рутил [2, 3].

Важное значение придается размеру первичных частиц, в частности применению наноразмерного TiO_2 [4, 5]. По определению Европейского союза (ЕС) 2011 года, наноматериал - естественный, случайный или изготовленный материал, содержащий частицы в свободном состоянии или в виде агломерата; где 50% или более частиц имеют один или несколько размеров в диапазоне 1-100 нм [6]. Отличия НЧ от обычных очищенных частиц (ОЧ) того же состава обуславливает их большую биологическую активность [3].

При оценке влияния наноразмерного TiO_2 на микроорганизмы окружающей среды, установлено, что НЧ TiO_2 подавляют рост водорослей и биоаккумулируют в *Daphnia Magna* [7]. В моделях на животных токсичность НЧ TiO_2 оказалась выше, по сравнению с ОЧ [8]. Высказываются опасения, что уникальная биологическая активность НЧ TiO_2 может вызывать проблемы для здоровья человека [9].

В соответствии с областями применения TiO_2 обозначается как P25 или E171. Первичные кристаллы P25 ($<50 \text{ нм}$) являются стандартной смесью рутил/анатаза в соотношении 15/85 и используются в качестве фотокатализатора и термостабилизатора [10].

Для обозначения пищевого красителя белого цвета применяется маркировка E171. Средний размер частиц образца E171 составляет 110 нм (от 30 до 400 нм), около 36% частиц входят в нанодиапазон. E171 состоит из рутила или анатаза [11].

НЧ TiO_2 в продуктах питания, потребительских товарах и товарах для дома выходят с калом/мочой, смываются с кожного покрова или утилизируются через отходы и канализацию, попадают в очистительные сточные сооружения, не способные полностью его удалить. Частицы размером 4-30 нм обнаруживаются в очищенных сточных водах, попадают в поверхностные воды и могут повторно взаимодействовать с живыми организмами [12].

Хотя выброс в окружающую среду качественно отслеживается, количественное его определение затруднено [12]. То же самое справедливо при оценке воздействия на человека, учитывая разнообразные пути поступления TiO_2 через пищевые продукты, лекарственные и косметические средства.

Пищевые продукты и диоксид титана

По результатам изучения свойств и количественного содержания TiO_2 в продуктах продовольствия белого цвета, включающих E171, среднее количество чистого Ti в них составило 0,579 мкг (колебалось от 0,00077 до 210 мкг Ti/мг), наибольшее - в кокосовой стружке (3,59 мкг/мг) [13].

Лидерами (до 100 мг на порцию) по содержанию Ti оказались продукты с белой глазурью, в частности жевательные резинки (0,12 мкг Ti/мг) и посыпанные сахарной пудрой и кокосовой стружкой кондитерские изделия. Молочные продукты, соусы, шоколад включали от 0,01 до 1 мг Ti на порцию. Сладости с твердыми оболочками (M&Ms, M&Ms с арахисом) имели 1,25 мкг Ti /мг [13].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило TiO_2 в качестве пищевой добавки (красителя) с условием, что

масса его потребления не должна «превышать 1% от массы продукта». TiO_2 также одобрен FDA в качестве компонента оболочек пищевых продуктов [14], без указаний размера частиц.

Потребление TiO_2 во многом зависит от пищевых привычек. Так, некоторые группы населения (особенно дети) могут потреблять сотни миллиграммов в день в составе сладких/кондитерских/молочных изделий [15]. Учитывая, что около трети частиц TiO_2 в составе E171 находится в нанодиапазоне, организм человека подвергается значительному воздействию нано- TiO_2 через пищу.

Содержание титана в продуктах личной гигиены

В образцах зубной пасты содержание Ti колебалось от 0,7 до 5,6 мкг/мг или от <0,1% до 0,5% по весу продукта. В состав шампуней белого цвета, дезодорантов и кремов для бритья входило <0,01 мкг/мг Ti . Солнцезащитные кремы содержали от 14 до 90 мкг/мг Ti , т.е. самые высокие концентрации Ti из продуктов личной гигиены [13]. Контроль FDA над составом солнцезащитных средств и косметики соответствует контролю над лекарственными средствами, тем не менее, единственным предусмотренным ограничением является концентрация TiO_2 менее 25% от массы [16], что соот-

ветствовало во всех исследованных продуктах (от 2 до 15%) [13]. При фильтровании солнцезащитного крема 6,3% Ti от общего количества проходило через наноразмерный фильтр, для зубных паст этот показатель был менее 1% [13]. Применение TiO_2 в виде НЧ рассматривается как модификация существующей добавки [16]. Вероятное поступление и воздействие НЧ TiO_2 через кожу и слизистые не учитывается и не регламентируется.

Диоксид титана как фармацевтик

До настоящего времени имеются весьма скудные сведения о количественном содержании пищевых добавок в оболочках ЛС [17]. TiO_2 часто включается в состав белых капсул, а также окрашенных в другие цвета.

По данным фармацевтического производства г. Витебска, в желатиновых капсулах на 112 мг желатина приходится 0,217 мг TiO_2 . В инструкции по применению ЛС «Гроцпрол» (капсулы белого цвета) РУП «Белмедпрепараты» на 80,751 мг желатина (1 капсула) приходится 1,153 мг красителя E171 титана диоксида.

Для оценки поступления TiO_2 в составе фармацевтических капсул нами проведен анализ его наличия в ЛС по инструкциям по применению (табл. 1).

Установлено, что большинство изучен-

Таблица 1 – Пищевые красители, входящие в состав капсул некоторых современных лекарственных средств

Название лекарственного препарата	Фирма производитель	Код	Красители в составе оболочки	Описание фармакологического препарата
Амоксициллин 500мг	Фармакар	E 133 E 122 E 110 E 102 E 171	Бриллиантовый голубой Кармуазин апельсиновый Жёлтый Солнечный закат Тартразин Титана диоксид	Капсулы с корпусом светло-желтого цвета и голубой крышечкой
Теofilлин SR 300 мг	Нобел	E 132 E 131 E 104	Индигокармин FD&C Голубой 2 патентованный Хинолиновый желтый	Капсулы с бесцветным корпусом и крышечкой темно-синего цвета
Аллеркапс 10 мг	Минск-интеркапс	E 171 E 133 E 104	Титана диоксид Бриллиантовый голубой Хинолиновый желтый	Капсулы с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета
Флуконазол 150 мг	Фармлэнд	E 171 E 131 E 122 E 104 E 151	Титана диоксид Патентованный голубой v Азорубин Хинолиновый желтый Бриллиантовый черный	Капсулы с корпусом и крышечкой бирюзового цвета

ных ЛС содержат в своем составе различные пищевые красители. Некоторые капсулы окрашиваются с применением трех и более пищевых красителей, причем TiO_2 является неотъемлемым компонентом капсул, независимо от их цвета. Данные по пищевым красителям в разные периоды времени схожи, что предполагает постоянное регулярное их поступление в составе капсул на протяжении длительного времени, особенно у лиц с хроническими заболеваниями [15].

Проблемы с пищевыми красителями, и с TiO_2 в частности, в оболочках ЛС вынуждают многих фармпроизводителей перейти к использованию полимерных покрытий и других вспомогательных средств [18].

Патогенные и иммуномодулирующие свойства диоксида титана

В следовых количествах титан может находиться в нормальных тканях животных и человека [19]. Не существует доказательств того, что он является важным элементом для жизнедеятельности. Концентрация соединений Ti в питьевой воде, как правило, низкая.

Общепринято, что TiO_2 плохо растворимое малотоксичное вещество [1], не растворяется в воде, а также в разбавленных минеральных кислотах (за исключением плавиковой).

Пероральный путь поступления TiO_2 в основном реализуется за счет пищевых продуктов и ЛС, содержащих Е171. В эксперименте после растворения пищевых продуктов с высоким содержанием TiO_2 в азотной кислоте и перекиси водорода с последующим нагреванием до 110° лишь 3,9% частиц из образца жевательной резинки прошли через 0,45-мкм фильтр. Большее количество частиц Ti проходило через 0,7-мкм фильтр, что указывает на то, что использовавшийся химический метод подготовки образца, вероятно, не полностью разрушал пищевые продукты [13].

Происходит накопление знаний по взаимодействию TiO_2 с белками и клетками организма. При пероральном поступлении TiO_2 взаимодействует с агрессивными средами желудочно-кишечного тракта, связывается с белками и ферментами и может значительно изменять их свойства. Необходимы дополнительные моделирующие пищеварение исследования по изменению свойств белковых

молекул и ферментов под влиянием TiO_2 , поступившего разными путями.

Показана важная роль человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) в связывании титана *in vivo* [20]. Образцы растворов TiO_2 с добавлением 0,1% и 1% ЧСА имели на 2-3 порядка более высокую концентрацию растворенного вещества и во все временные интервалы до 8 дней, чем контрольные растворы без ЧСА [21].

Хроническое (90 дней) внутрижелудочное поступление НЧ TiO_2 приводит к повреждению селезенки у мышей, снижается количество тромбоцитов, гемоглобина, иммуноглобулинов и CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, В-клеток и естественных киллеров, значительно увеличиваются уровни NF-kb, TNF- α , MMIF, IL-2,4,6,8,10,18,1 β , TGF- β , IFN γ , Hsp70 и Bcl-2 [22]; в другом исследовании в дозе 10 мг/кг вызывает тяжелое повреждение почек и апоптоз нефронов параллельно с окислительным стрессом из-за экспрессии провоспалительных генов, генов апоптоза, иммунной регуляции и др. [23].

Учитывая размер НЧ TiO_2 возможно его поступление как через М-клетки, так и трансэпителиально [24]. При энтеральном введении НЧ (66 нм) и ОЧ (260 нм) TiO_2 мышам в количестве 100 мг/кг массы тела в течение 10 дней обнаружено увеличение CD4-лимфоцитов во всех отделах кишечника, а также усиление секреции цитокинов ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- γ , ТФР- β , особенно в стенке толстого кишечника [25].

Большое количество исследований посвящено изучению влияния TiO_2 на организм человека и животных при его воздействии через легкие в связи с поступлением при вдыхании на рабочем месте. Показан канцерогенный эффект - развитие опухолей легких у крыс, - после двухлетнего воздействия высоких концентраций НЧ TiO_2 [26].

Наноразмерный TiO_2 , поступивший интратрахеальным путем, вызывает повреждение клеточной структуры и дисфункцию альвеолярных макрофагов, уменьшая их хемотаксическую способность и экспрессию Fc-рецепторов и молекул МНС II на клеточной поверхности. Фагоцитарная способность макрофагов увеличивается при контакте с низкими дозами и снижается под воздействием высоких доз НЧ TiO_2 . Наблюдается увеличение

секреции NO и ФНО- α при увеличении дозировки TiO_2 , причем НЧ вызывают большую продукцию провоспалительных цитокинов, чем частицы обычного размера [27].

Поступление TiO_2 малыми дозами вызывает двукратное увеличение гиперреактивности верхних дыхательных путей и трехкратное увеличение общего количества клеток воспаления (нейтрофилы, макрофаги) в бронхоальвеолярном лаваже у мышей с толуиндиизоцианат (ТДИ) индуцированной бронхиальной астмой. Гистологический анализ показывает увеличение отека, эпителиальную деструкцию и воспаление [28].

Появляются работы о молекулярном механизме взаимодействия НЧ TiO_2 с клетками человека. Показано участие Toll-подобного рецептора 4 (TLR 4) в захвате агломератов НЧ TiO_2 (200 нм) и развитии провоспалительного ответа (увеличение IL-6 mRNA) через NF- κ B на клеточных линиях [29]. TiO_2 может взаимодействовать с TLR 4 напрямую в отличие от липополисахарида (ЛПС), требующего участия CD14 и ЛПС-связывающего белка для активации TLR 4 [30]. Свободный TiO_2 в цитоплазме вызывает денатурацию цитоплазматических белков и последующее увеличение белков теплового шока (HSP70B). TLR 3, локализованный в мембранах внутриклеточных эндосом, индуцирует провоспалительный ответ через NF- κ B, а также способствует уменьшению внутриклеточного свободного TiO_2 , увеличивая его поступление в эндосомы [29].

Стремительный рост числа опубликованных исследований возможного воздействия TiO_2 подтверждает высокий уровень заинтересованности в отношении его безопасности.

Диоксид титана как аллерген

По данным наших собственных исследований, у детей с atopической бронхиальной астмой в 20% случаев в слюне присутствуют секреторные антитела класса A (sIgA) к TiO_2 . Необходимо отметить, что sIgA-антитела у детей обычно выявляются сразу к нескольким пищевым добавкам, что обусловлено широким применением смесей пищевых красителей и консервантов для получения различной окраски продуктов продовольствия. Пример-

но такое же количество антител выявляется у детей контрольной группы, что указывает на влияние пищевых красителей на систему местного иммунитета слизистых как у больных, так и у здоровых детей [31].

У взрослых лиц с аллергопатологией выявлена сенсibilизация гранулоцитов крови к TiO_2 в реакции выброса миелопероксидазы (РВМ) в 13% случаев, в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) – в 4,4% случаев, причем наблюдалась высокая корреляционная взаимосвязь между анамнезом и результатами тестов (90% случаев) [32]. Частота выявленной сенсibilизации достоверно превышает положительные реакции у здоровых добровольцев. Выявление антител, связанных с клетками в предложенных тестах (РВМ и РАПЛ), дает более точную диагностику в период контакта с аллергеном и позволяет повысить точность диагностики аллергии к пищевым добавкам, учитывая их разнообразный механизм действия и широкое присутствие в потребительских товарах.

При обследовании взрослых лиц с atopической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести в период ремиссии, у 27% из которых отмечалась непереносимость пищевых красителей, антитела в крови к TiO_2 класса IgE обнаружены у 37,5% больных, IgG – у 29,1%, IgA – у 22,9%. Такая высокая встречаемость антител указывает на потенциальную аллергенность и астмагенность белого пищевого красителя, клеточная сенсibilизация к TiO_2 в той же группе в РВМ – 12,5%; в РАПЛ – 10,4%, причем в контрольной группе антител и клеточной сенсibilизации не было обнаружено [33].

В группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с потенциально частым применением ЛС, содержащих белый краситель в оболочках, IgE выявлены в 4,3%, IgA – в 13% случаев. Данные проведенного исследования у лиц, вынужденных постоянно применять ЛС в связи с хроническими заболеваниями, свидетельствуют о том, насколько потенциально опасными могут быть пищевые красители в оболочках медикаментов [34].

Нами обнаружена высокая частота реакций на пищевые красители и TiO_2 в частности у лиц с бронхиальной астмой и пищевой непереносимостью в анамнезе после прово-

кационного перорального тестирования с 2 мг TiO_2 . У больных с наличием аллергических реакций на пищевые красители в анамнезе более чем на 30% повышалась пероксидазная активность слюны, по сравнению с тем же показателем до провокационной пробы. Такой прирост после провокации TiO_2 зафиксирован у 47% лиц исследуемой группы и у 10% лиц, отрицавших аллергические реакции на белый пищевой краситель в прошлом [35].

Большинство работ о воздействии TiO_2 через кожу утверждают, что НЧ не проникают через роговой эпителиальный слой. Тем не менее, появляются данные о гиперчувствительности слизистых к Ti в составе биопротезов, длительно находящихся в организме. Вероятно развитие гальванической коррозии металлических протезов с образованием пленки TiO_2 на поверхности [36]. Имплантированные водители ритма, содержащие Ti, могут провоцировать развитие местного гранулематозного воспаления. Данные о гиперчувствительности подтверждают положительные аппликационные тесты с частью пейсмекеров и внутрикожные реакции с элюатом, полученным с поверхности имплантов [37].

Приведенные данные исследований аллергических эффектов диоксида титана показывают вероятность развития сенсибилизации и гиперчувствительности к пищевому красителю E171, особенно при постоянном длительном поступлении в организм в составе распространенных потребительских товаров. Развитию гиперчувствительности на TiO_2 подвержено как взрослое население, так и дети, как люди с аллергопатологией, так и лица безотягощенного аллергоанамнеза.

Обсуждение

Существуют допустимые нормы содержания TiO_2 в пищевых продуктах, ЛС, косметике, предметах личной гигиены и т.д. Тем не менее, в настоящее время не проводится оценка суммарного количества TiO_2 , поступающего в организм человека и животных. Учитывая различные пути поступления TiO_2 : пероральный, через кожу и дыхательные пути, а также накопление его в окружающей среде и вторичного воздействия, высока вероятность посто-

янного длительного влияния TiO_2 , в том числе наноразмерного, на организм человека.

Потребление TiO_2 зависит от многих факторов: возраста (у детей выше), пищевых привычек (сладости), наличия хронических заболеваний (фармакотерапия), уровня жизни населения (удешевление пищевых продуктов путем замены натуральных ингредиентов) и других. В особых случаях потребление может равняться нескольким сотням миллиграммов в сутки, особенно детьми [13].

Среднее употребление TiO_2 взрослым населением США составляет 0,2-0,7 мг TiO_2 /кг массы тела /день, дети в возрасте до 10 лет в среднем потребляют 1-2 мг TiO_2 /кг массы тела /день. Население Великобритании потребляет TiO_2 в 2 раза больше (2-3 мг TiO_2 /кг массы тела /день детьми и около 1 мг TiO_2 /кг массы тела /день взрослыми) [11].

Исследования, проведенные 10 лет назад, указывают на более низкие уровни TiO_2 в пищевых продуктах: максимально 225 мг на порцию продукта ранее до 340 мг в настоящее время отмечают рост употребления [11, 13].

Различие в поступлении TiO_2 в организм человека в США и Великобритании подтверждает, что изменение состава продуктов и характера питания может заметно повлиять на потребление TiO_2 . Особенно настораживает большое количество поступления TiO_2 в детский организм (в 2-4 раза больше на килограмм массы тела).

Не следует забывать об употреблении смесей пищевых красителей в составе яркоокрашенных сладостей, кондитерских изделий, а также в оболочках ЛС.

В свете обнаруженных данных об изменении свойств TiO_2 в жидкостях ЖКТ энтеральный путь поступления представляется наиболее важным по влиянию на организм человека и животных.

Тем не менее, очевидно, что Ti в солнцезащитных кремах может воздействовать на кожу, в зубных пастах на слизистую и т.д. Необходимо учитывать ингаляционные воздействия E171 или P25 на рабочих местах, на предприятиях по его производству, а также поступление TiO_2 при коррозии зубных и других титановых протезов.

Широкое повсеместное употребление TiO_2 представляет собой огромный источник НЧ, что требует особенно пристального из-

учения в связи с потенциально большей опасностью для человека.

Заключение

1. Краситель белого цвета диоксид титана широко применяется в лакокрасочном, бумажном, косметическом производстве, а также в пищевой и фармацевтической промышленности.

2. Традиционный взгляд на диоксид титана как плохо растворимое, малореактогенное химическое вещество необходимо пересмотреть, учитывая увеличивающееся число данных о влиянии пищевого красителя Е171 на организм человека и животных.

3. Энтеральный путь поступления диоксида титана в организм человека обусловлен включением его в состав пищевых продуктов и оболочек лекарственных средств.

4. Обнаружены различные патологические эффекты диоксида титана на организм человека и животных: онкогенные, иммуномодулирующие и аллергические.

Литература

1. Mahshid, S. Synthesis of TiO₂ nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution / S. Mahshid, M. Askari, M. S. Ghamsari // J. Mater. Process. Technol. – 2007. – Vol. 189, N 1/3. – P. 296–300.
2. Testing metal-oxide nanomaterials for human safety / R. Landsiedel [et al.] // Adv. Mater. – 2010 Jun. – Vol. 22, N 24. – P. 2601–2627.
3. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties / D. B. Warheit [et al.] // Toxicology. – 2007 Jan. – Vol. 230, N 1. – P. 90–104.
4. Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO₂ production as a basis for exposure assessment / C. O. Robichaud [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2009 Jun. – Vol. 43, N 12. – P. 4227–4233.
5. Estimating Production Data for Five Engineered Nanomaterials As a Basis for Exposure Assessment / C. O. Hendren [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2011. – Vol. 45, N 7. – P. 2562–2569.
6. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial: (text with EEA relevance) // Official Journal of the European Union. – 2011. – L 275/38. – Mode of access: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>. – Date of access: 03.02.2016.
7. Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks / D. B. Warheit [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2008 Oct. – Vol. 120, N 1. – P. 35–42.
8. Titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways / J. Zhao [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health. A. – 2009. – Vol. 72, N 19. – P. 1141–1149.
9. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles / J. S. Tsuji [et al.] // Toxicol. Sci. – 2006 Jan. – Vol. 89, N 1. – P. 42–50.
10. Impact of Natural Organic Matter and Divalent Cations on the Stability of Aqueous Nanoparticles / Y. Zhang [et al.] // Water. Res. – 2009 Sep. – Vol. 43, N 17. – P. 4249–4257.
11. Determination of titanium dioxide in foods using inductively coupled plasma optical emission spectrometry / M. C. E. Lomer [et al.] // Analyst. – 2000. – Vol. 125, N 12. – P. 2339–2343.
12. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: implications for TiO₂ nanomaterials / P. Westerhoff [et al.] // J. Environ. Monit. – 2011 May. – Vol. 13, N 5. – P. 1195–1203.
13. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products / A. Weir [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2012. Vol. 46, N 4. – P. 2242–2250.
14. Code of Federal Regulations Title 21-Food and Drugs / Food and Drug Administration. – Washington, DC : US Government Printing Office, [2002]. – Part. 73 : Listing of color additives exempt from certification. – Mode of access: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=73>. – Date of access: 18.04.2016.
15. Аляхнович, Н. С. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 1. – С. 71–77.
16. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products / C. L. Hexsel [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008 Aug. – Vol. 59, N 2. – P. 316–323.
17. Zachariadis, G. A. Analytical performance of a fast multi-element method for titanium and trace elements determination in cosmetics and pharmaceuticals by ICP-AES / G. A. Zachariadis, E. Sahanidou // Cent. Eur. J. Chem. – 2011. – Vol. 9, N 2. – P. 213–217.
18. Sakata, Y. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose / Y. Sakata, S. Shiraishi, M. Otsuka // Int. J. Pharm. – 2006 Jul. – Vol. 317, N 2. – P. 120–126.
19. Schkroeder, H. A. Abnormal trace metals in man: titanium / H. A. Schkroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton // J. Chronic. Dis. – 1963 Jan. – Vol. 16. – P. 55–69.
20. Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty / N. J. Hallab [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2000 Mar. – Vol. 49, N 3. – P. 353–361.
21. Formation of potential titanium antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles / C. I. Vamanu [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 69–74.

22. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles / X. Sang [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012 Apr. – Vol. 100, N 4. – P. 894–902.
23. Intragastric exposure to titanium dioxide nanoparticles induced nephrotoxicity in mice, assessed by physiological and gene expression modifications / S. Gui [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2013 Feb. – Vol. 10. – P. 4.
24. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia / E. Brun [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2014 Mar. – Vol. 11. – P. 13.
25. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine / C. M. Nogueira [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2012 Sep. – Vol. 18, N 34. – P. 4729–4735.
26. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data / H. Shi [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2013 Apr. – Vol. 10. – P. 15.
27. The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure / R. Liu [et al.] // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2010 Dec. – Vol. 10, N 12. – P. 8491–8499.
28. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model / S. Hussain [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011 Feb. – Vol. 37, N 2. – P. 299–309.
29. Mano, S. S. Comparison of cellular uptake and inflammatory response via toll-like receptor 4 to lipopolysaccharide and titanium dioxide nanoparticles / S. S. Mano, K. Kanehira, A. Taniguchi // Int. J. Mol. Sci. – 2013 Jun. – Vol. 14, N 7. – P. 13154–13170.
30. Chen, P. Role of toll-like receptors 3, 4 and 7 in cellular uptake and response to titanium dioxide nanoparticles / P. Chen, A. Taniguchi, K. Kanehira // Sci. Tech. Adv. Mater. – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 7.
31. Титова, Н. Д. Клиническое значение sIgA-антител в слюне к пищевым добавкам у детей с аллергическими заболеваниями / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 63–69.
32. Титова, Н. Д. Сенсибилизация гранулоцитов к пищевым красителям у больных с аллергическими заболеваниями / Н. Д. Титова // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 117–122.
33. Титова, Н. Д. Аллергические и неаллергические реакции на добавки в пищу и лекарствах / Н. Д. Титова // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 250–259.
34. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.
35. Аляхнович, Н. С. Метод диагностики аллергии на пищевые красители по увеличению пероксидазной активности в слюне / Н. С. Аляхнович, В. В. Янченко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 108–114.
36. Vijayaraghavan, V. Hypersensitivity to Titanium: a less explored area of research / V. Vijayaraghavan, A. V. Sabane, K. Tejas // J. Indian. Prosthodont. Soc. – 2012 Dec. – Vol. 12, N 4. – P. 201–207.
37. Brunski, J. B. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments / J. B. Brunski, D. A. Puleo, A. Nanci // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2000 Jan-Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 15–46.

Поступила 15.01.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Mahshid S, Askari M, Ghamsari MS. Synthesis of TiO₂ nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution. J Mater Process Technol. 2007;189(1-3):296-300.
2. Landsiedel R, Ma-Hock L, Kroll A, Hahn D, Schnekenburger J, Wiench K, Wohlleben W. Testing metal-oxide nanomaterials for human safety. Adv Mater. 2010 Jun;22(24):2601-27.
3. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. Toxicology. 2007 Jan;230(1):90-104.
4. Robichaud CO, Uyar AE, Darby MR, Zucker LG, Wiesner MR. Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO₂ production as a basis for exposure assessment. Environ Sci Technol. 2009 Jun;43(12):4227-33.
5. Hendren CO, Mesnard X, Dröge J, Wiesne MR. Estimating Production Data for Five Engineered Nanomaterials As a Basis for Exposure Assessment. Environ Sci Technol. 2011;45(7): 2562-9.
6. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial: (text with EEA relevance). Official Journal of the European Union [internet]. 2011 [cited 2016 Feb 03];(L275/38). Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>.
7. Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. Pharmacol Ther. 2008 Oct;120(1):35-42.
8. Zhao J, Bowman L, Zhang X, Vallyathan V, Young SH, Castranova V, Ding M. Titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(19):1141-9.
9. Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB, Santamaria AB. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. Toxicol Sci. 2006

- Jan;89(1):42-50.
10. Zhang Y, Chen Y, Westerhoff P, Crittenden J. Impact of Natural Organic Matter and Divalent Cations on the Stability of Aqueous Nanoparticles. *Water Res.* 2009 Sep;43(17):4249-57.
11. Lomer MCE, Thompson RPH, Commisso J, Keen CL, Powell JJ. Determination of titanium dioxide in foods using inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Analyst.* 2000;125(12):2339-43.
12. Westerhoff P, Song G, Hristovski K, Kiser MA. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: Implications for TiO₂ nanomaterials. *J Environ Monit.* 2011 May;13(5):1195-203.
13. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol.* 2012;46(4):2242-50.
14. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21-Food and Drugs [internet]. Washington, DC: US Government Printing Office; [2002]. Part 73, Listing of color additives exempt from certification. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=73>.
15. Alyakhnovich NS, Novikov DK. Pishchevoi krasitel' i farmatsevtik dioksid titana kak patogen [Food dye and pharmaceutical titanium dioxide as pathogen]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2015;(1):71-7.
16. Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Aug;59(2):316-23.
17. Zachariadis GA, Sahanidou E. Analytical performance of a fast multi-element method for titanium and trace elements determination in cosmetics and pharmaceuticals by ICP-AES. *Cent Eur J Chem.* 2011;9(2):213-7.
18. Sakata Y, Shiraishi S, Otsuka M. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose. *Int J Pharm.* 2006 Jul;317(2):120-6.
19. Schkroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Abnormal trace metals in man: titanium. *J Chronic Dis.* 1963 Jan;16:55-69.
20. Hallab NJ, Jacobs JJ, Skipor A, Black J, Mikecz K, Galante JO. Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty. *J Biomed Mater Res.* 2000 Mar;49(3):353-61.
21. Vamanu CI, Höl PJ, Allouni ZE, Elsayed S, Gjerdet NR. Formation of potential titanium antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(1):69-74.
22. Sang X, Zheng L, Sun Q, Li N, Cui Y, Hu R, Gao G, Cheng Z, Cheng J, Gui S, Liu H, Zhang Z, Hong F. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Biomed Mater Res A.* 2012 Apr;100(4):894-902.
23. Gui S, Sang X, Zheng L, Ze Y, Zhao X, Sheng L, Sun Q, Cheng Z, Cheng J, Hu R, Wang L, Hong F, Tang M. Intragastric exposure to titanium dioxide nanoparticles induced nephrotoxicity in mice, assessed by physiological and gene expression modifications. *Part Fibre Toxicol.* 2013 Feb;10:4.
24. Brun E, Barreau F, Veronesi G, Fayard B, Sorieul S, Chanéac C, Carapito C, Rabilloud T, Mabondzo A, Herlin-Boime N, Carrière M. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *Part Fibre Toxicol.* 2014 Mar;11:13.
25. Nogueira CM, de Azevedo WM, Dagli ML, Toma SH, Leite AZ, Lordello ML, Nishitokukado I, Ortiz-Agostinho CL, Duarte MI, Ferreira MA, Sipahi AM. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep;18(34):4729-35.
26. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol.* 2013 Apr;10:15.
27. Liu R, Yin LH, Pu YP, Li YH, Zhang XQ, Liang GY, Li XB, Zhang J, Li YF, Zhang XY. The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010 Dec;10(12):8491-9.
28. Hussain S, Vanoirbeek JA, Luyts K, De Vooght V, Verbeken E, Thomassen LC, Martens JA, Dinsdale D, Boland S, Marano F, Nemery B, Hoet PH. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):299-309.
29. Mano SS, Kanehira K, Taniguchi A. Comparison of cellular uptake and inflammatory response via toll-like receptor 4 to lipopolysaccharide and titanium dioxide nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2013 Jun;14(7):13154-70.
30. Chen P, Taniguchi A, Kanehira K. Role of toll-like receptors 3, 4 and 7 in cellular uptake and response to titanium dioxide nanoparticles. *Sci Tech Adv Mater.* 2013;14(1):7.
31. Titova ND. Klinicheskoe znachenie sIgA-antitel v sliune k pishchevym dobavkam u detei s allergicheskimi zabolevaniyami [Clinical value of sIgA-antibodies in saliva to alimentary additives at children with allergic diseases]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2011;(2):63-9.
32. Titova ND. Sensibilizatsiya granulotsitov k pishchevym krasiteliam u bol'nykh s allergicheskimi zabolevaniyami [A sensibilization of granulocytes to food dyes at patients with allergic diseases]. *Vestn VGMU.* 2010;9(4):117-22.
33. Titova ND. Allergicheskie i neallergicheskie reaktsii na dobavki v pishche i lekarstvakh [Allergic and not allergic reactions to additives in nutrition and drugs]. *Allergologiya i Immunologiya.* 2010;11(3):250-9.
34. Titova ND. Allergiia, atopiia, IgE-antitela i kontseptsiiia allergennoi seti [Allergy, atopy, IgE-antibodies and concept of an allergenic network]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2011;(4):39-47.
35. Alyakhnovich NS, Yanchenko VV, Novikov DK. Metod diagnostiki allergii na pishchevye krasiteli po uvelicheniiu peroksidaznoi aktivnosti v sliune [A diagnostic method of an allergy to food dyes on augmentation of peroksidazny activity in saliva]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.*

- 2015;(3):108-14.
36. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. Hypersensitivity to Titanium: a less explored area of research. J Indian Prosthodont Soc. 2012 Dec;12(4):201-7.
37. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000 Jan-Feb;15(1):15-46.

Received 15.01.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Аляхнович Н.С. – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой 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: all-vgmu@mail.ru – Аляхнович Наталья Сергеевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЩУПАКОВА А.Н., ОКУЛИЧ В.К., БЕЛЯЕВА Л.Е., ПРУДНИКОВ А.Р.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 17-26.

PROTEOLYTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILIC ELASTASE AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT

SHCHUPAKOVA A.N., OKULICH V.K., BELYAEVA L.E., PRUDNIKOV A.R.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):17-26.

Резюме.

Обзор посвящён роли протеолитического разрушения эластических волокон, входящих в состав различных тканей и органов, под действием фермента эластазы. Этот фермент является регулятором воспаления, причем в разных ситуациях он может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент.

Дисбаланс в регулировании активности эластазы играет важную роль в патогенезе муковисцидоза, острого респираторного дистресс-синдрома, бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, артериальной гипертензии.

В обзоре приведены данные многочисленных исследований, доказывающих важность определения эластазной активности, концентрации эластин-производных пептидов (ЭПП) и антител к ним для прогноза развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Уровень эластазной активности, о котором косвенно свидетельствует количество эластин-ПРП, а также антител к ним, может стать в перспективе стандартным клинико-лабораторным показателем, так как, исходя из результатов многочисленных исследований, он отражает степень нарушений эластических волокон различных органов. Уровень эластазной активности является одним из показателей, который наравне с рутинными лабораторными (ХС-ЛПНП, холестерин липопротеин высокой плотности (ХС-ЛПВП) и др.) и клиническими (АД, ИМТ, возраст и др.) данными, может быть полезным для комплексной характеристики тяжести состояния пациента на доклиническом этапе.

Ключевые слова: эластаза, эластин, атеросклероз, артериальная гипертензия.

Abstract.

The review deals with the role of the proteolytic degradation of elastic fibers that make up various tissues and organs under the action of the elastase enzyme. It is the regulator of an inflammation and can act both as a proinflammatory and an anti-inflammatory agent.

The imbalance in the regulation of elastase activity often causes various pathological conditions such as cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, arterial hypertension.

The data of numerous studies proving the importance of determining elastase activity, concentration of elastin-derived peptides (EDPs) and their antibodies for the prognostication of cardiovascular diseases development are given. The level of elastase activity (EDPs and their antibodies) may become with the lapse of time a standard clinical and laboratory parameter, as on the basis of the results of numerous studies it reflects the degree of

elastic fibres damage of various organs. The level of elastase activity is one of the indicators, which along with the routine laboratory (low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and others) and clinical (arterial blood pressure, body mass index, age, etc.) data may be of use for the complex assessment of the severity of a patient's condition at the preclinical stage.

Key words: elastase, elastin, atherosclerosis, arterial hypertension.

В последние десятилетия множество научных разработок посвящается изучению фермента эластазы [1-6]. Нейтрофильная эластаза (НЭ) концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов [2]. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцитов, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Наибольшее количество НЭ определяется в нейтрофилах, незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах, а также в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов.

Известно, что НЭ, выделяющаяся из клеток после их активации, участвует в естественной деградации матриксных белков – эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов [7]. Эластин представляет собой практически нерастворимый волокнистый белок внеклеточного матрикса (ВКМ). Это главный протеин, придающий упругость волокнам сосуда и способствующий поддержанию эластических свойств многочисленных тканей.

Весьма важным представляется роль НЭ как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Так, НЭ выступает как компонент естественного врожденного иммунитета, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Кроме того, НЭ разрушает эндотоксины энтеробактерий, например, *E. coli*, уменьшая их патогенное действие [2]. В качестве провоспалительного эффекта НЭ может рассматриваться её способность усиливать воспалительные реакции. Описано индуцирующее влияние НЭ на продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов [2].

НЭ может и подавлять интенсивность воспалительной реакции. Например, НЭ участвует в протеолитическом разрушении многих растворимых протеинов - в том числе провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α [2, 9]. Описана также способ-

ность НЭ *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления и подавляет их адгезию к эндотелию. Помимо этого, НЭ расщепляет рецепторы для липополисахарида (ЛПС) CD14, что приводит к уменьшению экспрессии ИЛ-8 и ФНО- α в ответ на стимуляцию ЛПС [2]. Как известно, липополисахариды являются главными компонентами бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Таким образом, НЭ снижает выраженность воспалительного ответа на внедрение таких бактерий. Помимо нейтрофильной эластазы, ограничивать выраженность воспаления может и макрофагальная эластаза (MMP12), которая расщепляет и инактивирует избыточное количество СХС-хемокинов и СС-хемокинов, которые, как известно, привлекают лейкоцитов к очагу воспаления [7].

Эти ферменты являются мульти-доменными белками, и их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs), в частности, α 1-антирипсином [9]. Альфа1-антитрипсин является позитивным белком острой фазы воспаления, он ингибирует НЭ, предотвращая тем самым избыточное повреждение тканей в органах-мишенях при воспалении [9]. В сыворотке крови человека также присутствуют и другие ингибиторы протеаз - α 1-антихимотрипсин, α 2-макроглобулин, элафин [10]. Элафин относится к эпителиальным ингибиторам протеиназ. Он также известен под рядом других названий, таких как SKALP и эластаза-специфический ингибитор (ESI). Элафин является мощным, субстрат-специфическим, полностью обратимым ингибитором человеческой нейтрофильной эластазы [11-13], эластазы свиной поджелудочной железы [13]. Элафин инактивирует эластазу, связываясь с остатком серина в каталитическом центре этого фермента [12]. В то же время, элафин не способен ингибировать плазмин, трипсин, α -химотрипсин и катепсин G, что делает его высокоселективным ингибитором эластазы

[13, 14]. Основными индукторами синтеза элафина являются ИЛ-1, ФНО- α , нейтрофильная эластаза и катепсин G. В сыворотке/плазме крови здоровых индивидуумов содержится около 10-50 нг/мл элафина, количество которого значительно увеличивается при заживлении ран и различных заболеваниях кожи [13].

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что нейтрофильная и макрофагальная эластазы играют центральную роль в регуляции иммунного ответа, процессах заживления ран и восстановления тканей при воспалении, а также при канцерогенезе, при котором неизбежно развивается хроническое воспаление.

Дисбаланс между активностью НЭ и её ингибиторами может быть следствием изменения выработки эластазы нейтрофилами, изменения уровня или активности циркулирующих ингибиторов этого фермента, либо и тем и другим одновременно [15]. Высокий уровень НЭ был выявлен при различных формах патологии, таких как муковисцидоз [16], острый респираторный дистресс-синдром, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких [17], сахарный диабет 2 типа, атеросклероз [3], артериальная гипертензия [18].

Наиболее изучена роль НЭ в развитии эмфиземы легких в результате расщепления эластина экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) легочной паренхимы. Как известно, ЭЦМ состоит из длинных белковых цепей, представленных эластином, коллагеном, желатином и ламинином. Несмотря на то, что эластин составляет лишь 2,5% от сухого веса легочной ткани, его роль в предотвращении экспираторного коллапса терминальных отделов нижних дыхательных путей является первостепенной. Деструкция коллагена, обеспечивающего жесткость внутрилегочного каркаса, также имеет значение в развитии эмфиземы легких. В процессе деградации эластина и коллагена в легких, помимо сериновых, также участвуют и цистеиновые протеазы. Дефицит α 1-антитрипсина может быть не только генетически обусловленным, но и приобретенным, например, у курильщиков. В основе механизма инактивации лежит окисление метионина (в положении 351 и 358) в активном центре молекулы этого ингибитора в результате хронического воздействия табачного дыма, провоцирующего развитие «окис-

лительного стресса» у пациентов с ХОБЛ. Длительное курение приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в дыхательные пути, в том числе в межальвеолярные перегородки, причем количество клеток коррелирует со степенью выраженности эмфиземы. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков обнаруживаются значительно большие концентрации НЭ, чем у некурящих. В этой жидкости число воспалительных клеток у пациентов с тяжелой эмфиземой в 10 раз больше, чем у здоровых пациентов. Причем, такая картина наблюдается даже у тех пациентов, которые прекратили курение. Предполагается, что в данном случае роль хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов берут на себя продукты деградации эластина и другие компоненты ЭЦМ. В результате формируется один из «порочных кругов» патогенеза эмфиземы легких, даже в отсутствие такого триггера, как табачный дым [2].

При атеросклерозе в процессе образования атеросклеротических бляшек разрушается внеклеточный матрикс и происходит ремоделирование стенок крупных и средних артерий. В стенке сосудов располагается эластичная сетка, которая состоит из концентрических цилиндров - упругих пластинок, которые равномерно расположены вокруг просвета сосуда. Наличие этих пластинок имеет важное значение для поддержания сил, устойчивости и структурной целостности сосудистой стенки. Эластин - нерастворимый, аморфный, гидрофобный белок, состоящий из полимера, сшитого из молекул тропоэластина, ковалентно связанных друг с другом по би-, три- и тетра-функциональным связям [9]. Все это делает эластин очень стабильной молекулой с продолжительным периодом существования. Следовательно, структура эластина слабо изменяется в течение всей жизни и любое протеолитическое повреждение этого белка достаточно тяжело восстанавливаемо. При прогрессировании атеросклероза, гликировании эластина при сахарном диабете, отложении кальция и липидов во внеклеточном матриксе, и, особенно, на поверхности эластина, делает его более подверженным протеолитической деградации. Такой процесс, вместе с локальным увеличением активности эластазы, приводит к разрушению эластина и образованию эластин-производных пептидов (ЭПП). Анти-

генные свойства эластина и циркулирующих антител к эластину были доказаны Штейн и соавт. в 1965 году и подтверждены несколькими другими иммунологическими исследованиями [19-21]. Эти пептиды (например гескапептид Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly) активно участвуют в прогрессировании атеросклероза, ускоряя окисление ЛПНП и кальцификацию сосудистой стенки [22], посредством воздействия на так называемые эластокиновые рецепторы (рис. 1), которые расположены на поверхности многих клеток сосудистой стенки [23].

Процесс разрушения эластических волокон обусловлен изменением фенотипа макрофагов с последующим превращением их в пенистые клетки через воздействие на эластокиновые рецепторы. Возможно также воздействие микроорганизмов (через CD 40 рецепторы) или активация эластокиновых рецепторов

после действия окисленных ЛПНП и ЛПВП. Это может приводить к дисбалансу между активностью протеолитических ферментов и их ингибиторов. Факторы роста, образуемые эндотелием в процессе разрушения эластических волокон, индуцируют сосудистые гладкомышечные клетки продуцировать ингибиторы металлопротеиназы (ММП), однако их количества недостаточно для предотвращения дисбаланса между ММП и их ингибиторами в атеросклеротической бляшке, и, в результате, всё равно происходит разрушение эластина, образование ЭПП и прогрессирование воспаления в сосудистой стенке (рис. 2).

Дисбаланс между избыточной активностью эластазы и концентрацией ингибиторов НЭ часто обусловлен наличием модифицированных факторов риска атеросклероза и ИБС: ожирением, артериальной гипертензией, са-

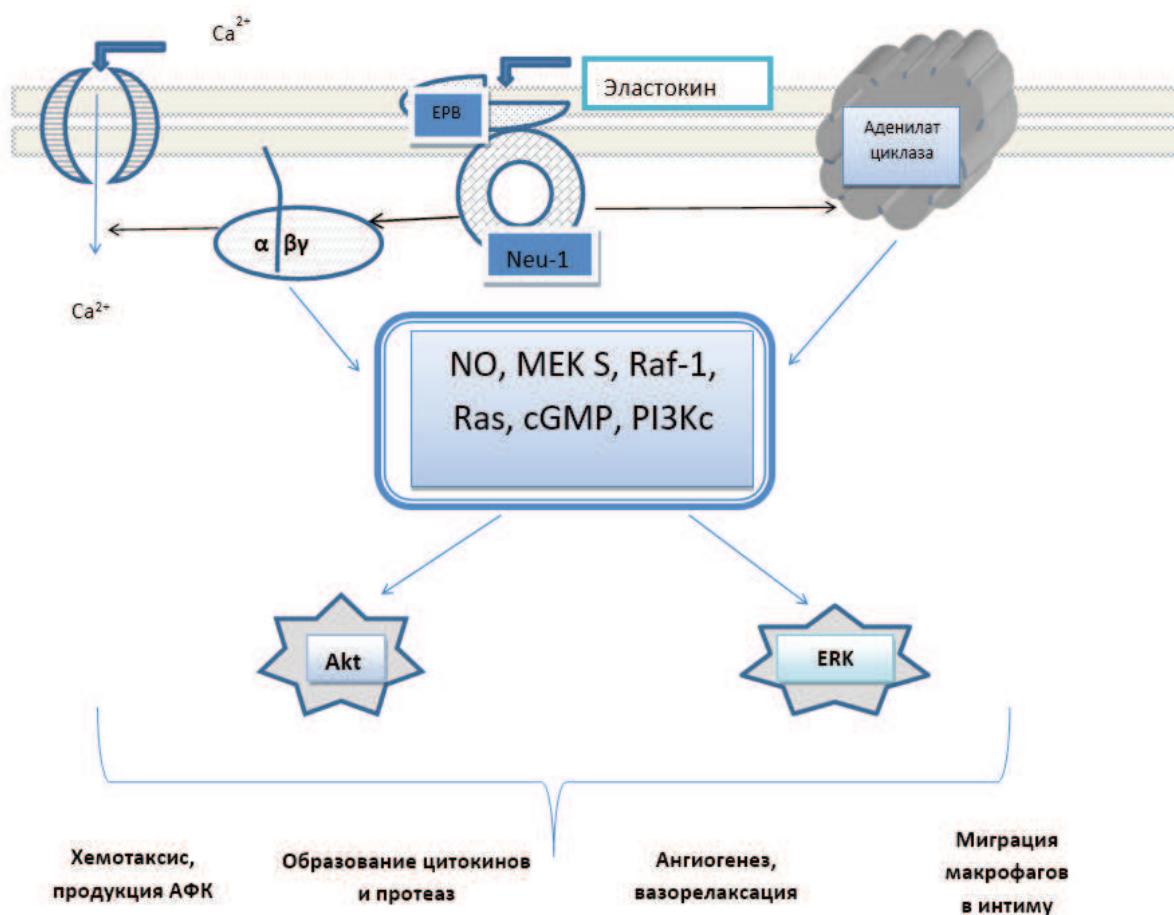


Рисунок 1 – Внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые взаимодействием эластин-производного пептида с эластокиновым рецепторным комплексом: EPR – эластокин-связывающий белок;

ERK1/2 – экстарцеллюлярная сигнал – регулирующая киназа 1/2;

MEK1/2 – митогенактивированная киназа; NO – оксид азота; PI3Kc – фосфоинозитол-киназа;

Akt – альфа серин/треонин протеин киназа; Neu 1 – мембранно-связанная нейраминидаза.

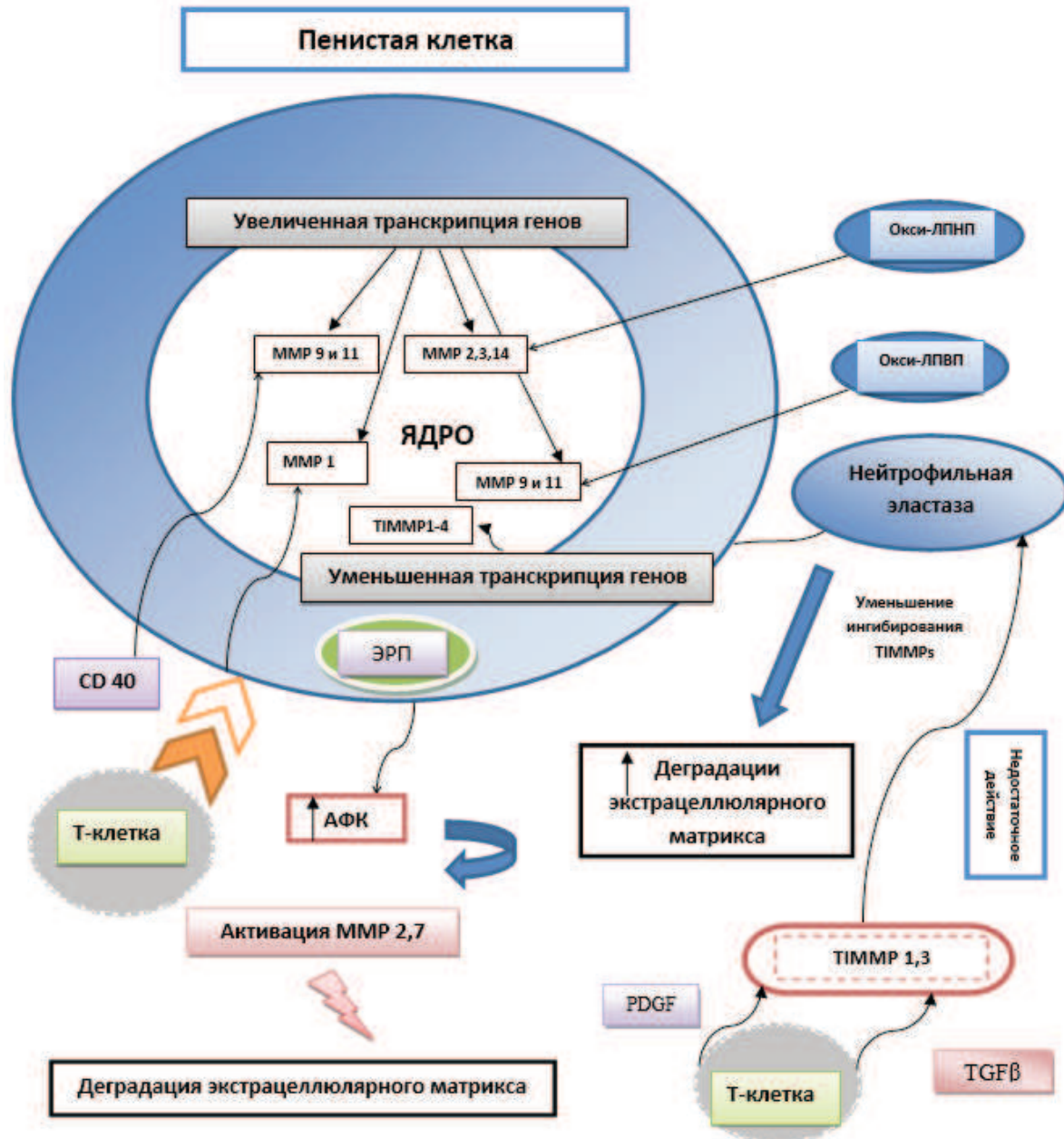


Рисунок 2 – Схематическое изображение превращения макрофага в пенистую клетку под влиянием различных факторов: MMP – металлопротеиназа, TIMMP – ингибитор металлопротеиназы, PDGF –тромбоцитарный фактор роста; TGFβ – трансформирующий фактор роста.

харным диабетом 2 типа, хронической гипоксией и др. [4, 5, 17, 21, 24-27].

Так, в экспериментальных моделях артериальной гипертензии у животных показано, что увеличение механических нагрузок на кровеносные сосуды при остром повышении артериального давления способствует увеличению синтеза эластина и коллагена в артериях, с последующим значительным увеличением синтеза эластазы [29].

G. Nicoloff и P. Christova с соавт. [24] обнаружили значительное повышение содержания ЭПП при ожирении у детей с АГ и с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии, причем этот уровень был достоверно выше, чем у детей с нормальной массой тела и семейно-обусловленной АГ, а также у детей с ожирением, не страдающих АГ без семейной истории АГ, и здоровых, с нормальной массой, детей. Исследователи пришли к

выводу, что уровень ЭПП может быть использован в качестве раннего маркера развития артериальной гипертензии у детей с ожирением и семейной предрасположенностью к артериальной гипертензии.

A. Piwowar и соавт. [4] выявили значительно более высокий уровень плазменной эластазы у тучных, страдающих диабетом пациентов, чем в контрольной группе. Сходные результаты были получены в других исследованиях [6, 17, 29-31].

Mervat M. El-Eshmawu и соавт. [6] установили, что концентрация сывороточной нейтрофильной эластазы была достоверно выше у женщин с предгипертензией и центральным ожирением, чем у контрольных пациенток. В группе женщин с предгипертензией и центральным ожирением наблюдалась выраженная положительная корреляция между уровнем эластазы нейтрофилов и индексом массы тела, окружностью талии, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также С-реактивного белка. В противоположность этому, E. Адейеми и соавт. [25] обнаружили, что уровень эластазы в плазме крови у лиц, страдающих центральным ожирением, достоверно не отличался от таковых у здоровых людей.

Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения на фоне центрального ожирения связаны с повышенной локальной деградацией эластина [5]. Получены данные о высокой активности эластазы у пациентов с коронарным стенозом и инфарктом миокарда (в первые 2 недели после инфаркта миокарда) по сравнению с контрольной группой. Особенно высокий уровень эластазы отмечался у пациентов с кардиомиопатией семейного генеза. При проведении многофакторного дисперсионного анализа выявлено, что возраст и уровень эластазы имеют самостоятельное значение как прогностический параметр протекания ИБС [5].

Протеолитические ферменты активно участвуют в ремоделировании сосудистой стенки, способствуя увеличению её жёсткости и повышению АД [17]. Увеличение активности нейтрофильной эластазы играет важную роль в повреждении сосудов микроциркуляторного русла. Так, S. Sivaprasad и соавт. выявили

повышенную концентрацию ЭПП в сыворотке крови при развитии возрастной макулярной дегенерации ($23,9 \pm 1,75$ нг/мл) и ранней макулопатии ($36,2 \pm 4,52$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($15,4 \pm 2,71$ нг/мл). По их мнению, определение концентрации этих пептидов с помощью ИФА или с помощью моноклональных антител может служить маркером ранних изменений в центральной части сетчатки [26]. Особенно это актуально для лиц, страдающих сахарным диабетом и АГ, т.к. при сочетании этих форм патологий процессы моделирования в сосудистой стенке значительно ускоряются из-за нарушения структуры белка эластина и коллагена IV типа в сосудах [27]. При сахарном диабете обнаруживаются не только антитела против эластина, но и различные виды других аутоантител: против инсулина, глутаминовой кислоты, декарбоксилазы глутамина, аутоантитела к тирозин-фосфатазе и к коллагену IV типа. Эти антитела связывают соответствующие антигены с образованием циркулирующих иммунных комплексов, которые оседают в сосудах малого калибра, с последующим повреждением сосудистой стенки и развитием васкулита [27].

G. Nicolof и соавт. [5] исследовали уровень антител к ЭПП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией с продолжительностью заболевания не менее 9 лет. Количество антител к ЭПП имело прямые корреляционные связи ($p < 0,05$) с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), продолжительностью диабета, уровнем систолического артериального давления, а также уровнем общего холестерина и триглицеридов.

P. Tzvetanov и соавт. [21] исследовали уровень антител к эластину при стенозе коронарных артерий и выяснили, что он значительно повышается при коронарном стенозе с наличием его клинических признаков. Также они пришли к выводу, что концентрация данных антител может быть новым иммунологическим маркером для определения возможности дестабилизации покрышки атеросклеротических бляшек.

Однако в современных условиях особо актуальна ранняя диагностика атеросклероза и других заболеваний, связанных с разрушением эластина ещё на доклинической стадии. Ситуация осложняется тем, что активность

эластазы возрастает при физиологическом старении [17], что делает затруднительным диагностику доклинических стадий атеросклеротического повреждения артерий на основании анализа только эластазной активности, т.к. процесс атерогенеза сам по себе неизбежно связан со старением. Однако при наличии у пожилых людей других форм патологии активность нейтрофильной эластазы возрастает в большей степени. Она прямо коррелирует с ИМТ, концентрацией холестерина, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем СРБ [17, 32].

В настоящее время также предпринимаются попытки обнаружить связи между повышенной активностью НЭ и развитием других соматических заболеваний. J. Kakuta и соавт. [33] выявили незначительную отрицательную корреляцию между повышением уровня сывороточной эластазы нейтрофилов и легочными функциональными пробами у тучных женщин с предгипертензией. L. Bizeto и соавт. [30] обнаружили отрицательные корреляции между повышением уровня эластазы нейтрофилов и уменьшением показателей ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного вдоха за 1 секунду) и ОФВ1/ФЖЕЛ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Складывается впечатление, что повышенная активность сывороточной эластазы у женщин с центральным ожирением может отражать уровень протекающей у них системной воспалительной реакции и может считаться важным фактором развития предгипертензии и возможного ухудшения функции легких.

Хотя большинство экспертов считает в качестве одного из важных механизмов развития атеросклероза повышение активности НЭ, существует точка зрения о значимости снижения активности этого фермента в механизмах атерогенеза. Mahmoud Zureik и соавт. [31] предположили, что именно низкая эластазная активность и высокая концентрация ингибиторов эластазы способствует развитию атеросклеротических бляшек. Отношение шансов (ОД) развития атеросклероза при высокой эластазной активности составляет не более 1,0, а отношение шансов развития атеросклероза при низкой активности вообще не поднимается выше 0,67. Это означает, что высокая активность фермента эластазы оказывает защитное

влияние на сосудистую стенку. С другой стороны, даже при низкой концентрации ингибиторов эластазы, отношение шансов ускорения развития атеросклероза было выше 1,0, а при высокой концентрации - достигало цифр 3,5 и выше, что, несомненно, говорит об ускорении деградации сосудистой стенки (все полученные данные были статистически значимы).

Такая точка зрения послужила основанием для разработки нового метода замедления прогрессирования атеросклероза с помощью назначения пациенту препарата, содержащую эластазу-1, выделенную из поджелудочной железы свиней [34]. Результаты экспериментальных исследований, выполненных на животных показали, что происходит уменьшение толщины комплекса интимы-медиа. Аортальная скорость пульсовой волны у пациентов с атеросклерозом была снижена после перорального введения эластазы в течение 3 месяцев, что свидетельствует об уменьшении жесткости стенок артериальных сосудов. Однако неизвестно, будет ли данная эластаза при внутривенном введении модифицировать активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови [34]. Кроме того, при развитии острого или обострении хронического панкреатита панкреатическая эластаза может повреждать сосудистую стенку [35].

Заключение

Таким образом, мы полагаем, что уровень эластазной активности, о котором косвенно свидетельствует количество ЭПП и антител к ним, может стать в перспективе стандартным клинико-лабораторным показателем, используемым наравне с рутинными лабораторными (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и др.) и клиническими (АД, ИМТ, возраст и др.) исследованиями в комплексной оценке тяжести состояния пациента на доклиническом этапе.

Литература

1. Bairoch, A. The ENZYME database in 2000 / A. Bairoch // *Nucleic. Acids. Res.* – 2000 Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 304–305.
2. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких / А. В. Аверьянов // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 3–8.
3. Relation of serum elastase activity to

- ultrasonographically assessed carotid artery wall lesions and cardiovascular risk factors / L. Bizbiz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1996 Feb. – Vol. 120, N 1/2. – P. 47–55.
4. Piwowar, A. Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil Extracts in type 2 diabetes / A. Piwowar, M. Knapik-Kordecka, M. Warwas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2000 Dec. – Vol. 38, N 12. – P. 1257–1261.
5. Nicoloff, G. Serum levels of elastin and collagen-derived peptides in children with high risk of atherosclerosis / G. Nicoloff, M. Petkova-Botzova, S. Baydanoff // *Int. J. Obes.* – 1995. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 120.
6. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women / M. M. El-Eshmawy [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2011 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 1.
7. Khokha, R. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity / R. Khokha, A. Murthy, A. Weiss // *Nat. Rev. Immunol.* – 201 Sep. – Vol. 13, N 9. – P. 649–665.
8. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии : руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск : ВГМУ, 2004. – 512 с.
9. Gettins, P. G. Serpin structure, mechanism, and function / P. G. Gettins // *Chem. Rev.* – 2002 Dec. – Vol. 102, N 12. – P. 4751–4804.
10. Elastase type activity of human serum. Its variation in chronic obstructive lung diseases and atherosclerosis / W. Hornebeck [et al.] // *Clin. Physiol. Biochem.* – 1983. – Vol. 1, N 6. – P. 285–292.
11. Sallenave, J. M. Purification and characterization of elastase-specific inhibitor / J. M. Sallenave, A. P. Ryle // *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.* – 1991 Jan. – Vol. 372, N 1. – P. 13–21.
12. Ying, Q. L. Kinetics of the inhibition of human leukocyte elastase by elafin, a 6-kilodalton elastase specific inhibitor from human skin / Q. L. Ying, S. R. Simon. // *Biochemistry*. – 1993 Feb. – Vol. 32, N 7. – P. 1866–1874.
13. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence / O. Wiedow [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990 Sep. – Vol. 265, N 25. – P. 1475–1479.
14. Wiedow, O. Elafin is a potent inhibitor of proteinase-3 / O. Wiedow, J. Luedemann, B. Utecht // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991 Jan. – Vol. 174, N 1. – P. 6–10.
15. Gardiner, P. J. Neutrophil elastase inhibitors / P. J. Gardiner // *Eur. Respir. Rev.* – 2002. – Vol. 12. – P. 373–374.
16. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis / T. Z. Khan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995 Apr. – Vol. 151, N 4. – P. 1075–1082.
17. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek, W. Michalska, I. Bartłomiejczyk // *Age. Ageing*. – 2008 May. – Vol. 37, N 3. – P. 318–323.
18. Vine, N. Metalloproteinases in degenerative aortic disease / N. Vine, J. T. Powell // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1991 Aug. – Vol. 81, N 2. – P. 233–239.
19. Owen, C. A. The cell biology of leukocyte mediated proteolysis / C. A. Owen, E. J. Campbell // *J. Leukoc. Biol.* – 1999 Feb. – Vol. 65, N 2. – P. 137–150.
20. Baydanoff, S. Age-related changes in antielastin antibodies in serum from normal and atherosclerotic subjects / S. Baydanoff, G. Nicoloff, C. Alexiev // *Atherosclerosis*. – 1987 Feb. – Vol. 63, N 2/3. – P. 267–271.
21. Wrenn, D. S. Immunology of elastin / D. S. Wrenn, R. P. Mecham // *Methods. Enzymol.* – 1987. – Vol. 144. – P. 246–259.
22. Abnormal levels of serum anti-elastin antibodies in patients with symptomatic carotid stenosis / P. Tzvetanov [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2014 Jan. – Vol. 116. – P. 9–12.
23. Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes / R. M. Senior [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1984 Sep. – Vol. 99, N 3. – P. 870–874.
24. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept / P. Maurice [et al.] // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2013 Aug. – Vol. 23, N 6. – P. 211–221.
25. Nicoloff, G. Elastin degradation products among obese children with family history of arterial hypertension / G. Nicoloff, P. Christova // *Diabetologia Croatica*. – 2003. – Vol. 32, N 1. – P. 25–28.
26. Adeyemi, E. A comparison of plasma polymorphonuclear leucocyte elastase levels in obese and lean individuals / E. Adeyemi, S. Benedict, A. Abdulle // *J. Int. Med. Res.* – 1998. – Vol. 26. – P. 252–256.
27. Sivaprasad, S. Serum elastin-derived peptides in age-related macular degeneration / S. Sivaprasad, N. V. Chong, T. A. Bailey // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005 Sep. – Vol. 46, N 9. – P. 3046–3051.
28. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study / R. van Leeuwen [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2003 Apr. – Vol. 121, N 4. – P. 519–526.
29. Keeley, F. W. Response of aortic elastin synthesis and accumulation to developing hypertension and the inhibitory effect of colchicine on this response / F. W. Keeley, A. Alatawi // *Lab. Invest.* – 1991 Apr. – Vol. 64, N 4. – P. 499–507.
30. Factors of carotid arterial enlargement in a popular aged 59 to 71 years / C. Bonithon-Kopp [et al.] // *Stoke*. – 1996 Apr. – Vol. 27, N 4. – P. 654–660.
31. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / L. Bizeto [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008 Mar. – Vol. 41, N 3. – P. 193–198.
32. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Artériel (EVA) study / M. Zureik [et al.] // *Circulation*. – 2002 Jun. – Vol. 105, N 22. – P. 2638–2645.
33. Kakuta, Y. C-reactive protein products generated by neutrophil elastase promote neutrophil apoptosis / Y. Kakuta, K. Aoshiba, A. Nagai // *Arch. Med. Res.* – 2006 May. – Vol. 37, N 4. – P. 456–460.
34. Ooyama, T. Elastase in the prevention of arterial aging and the treatment of atherosclerosis / T. Ooyama, H.

Sakamoto // Ciba. Found. Symp. – 1995. – Vol. 192. – P. 307–317.

35. Tuzhilin, D. A. Cardiovascular lesions in pancreatitis /

D. A. Tuzhilin, D. A. Dreiling // Am. J. Gastroenterol. – 1975 May. – Vol. 63, N 5. – P. 381–388.

Поступила 17.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jan;28(1):304-5.
2. Averyanov AV. Rol' neutrofil'noi elastazy v patogeneze khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Role of neutrophilic elastase in a pathogenesis of a chronic obstructive pulmonary disease]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2007;6(4):3-8.
3. Bizbiz L, Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Berr C, Alperovitch A, Robert L. Relation of serum elastase activity to ultrasonographically assessed carotid artery wall lesions and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 1996 Feb;120(1-2):47-55.
4. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil Extracts in type 2 diabetes. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Dec;38(12):1257-61.
5. Nicoloff G, Petkova-Botzova M, Baydanoff S. Serum levels of elastin and collagen-derived peptides in children with high risk of atherosclerosis. *Int J Obes.* 1995;19(Suppl 2):120.
6. El-Eshmawy MM, El-Adawy EH, Mousa AA, Zeidan AE, El-Baiomy AA, Abdel-Samie ER et al. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women. *BMC Womens Health.* 2011 Jan;11:1.
7. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Sep;13(9):649-65.
8. Kosinets AN, Struchkov YuV. *Infektsiia v khirurgii [Infection in surgery]: rukovodstvo.* Vitebsk, RB: VGMU; 2004. 512 p.
9. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev.* 2002 Dec;102(12):4751-804.
10. Hornebeck W, Potazman JP, De Cremoux H, Bellon G, Robert L. Elastase type activity of human serum. Its variation in chronic obstructive lung diseases and atherosclerosis. *Clin Physiol Biochem.* 1983;1(6):285-92.
11. Sallenave JM, Ryle AP. Purification and characterization of elastase-specific inhibitor. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1991 Jan;372(1):13-21.
12. Ying QL, Simon SR. Kinetics of the inhibition of human leukocyte elastase by elafin, a 6-kilodalton elastase specific inhibitor from human skin. *Biochemistry.* 1993 Feb;32(7):1866-74.
13. Wiedow O, Schröder JM, Gregory H, Young JA, Christophers E. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1990 Sep;265(25):14791-5.
14. Wiedow O, Lüdemann J, Utecht B. Elafin is a potent inhibitor of proteinase-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Jan 15;174(1):6-10.
15. Gardiner PJ. Neutrophil elastase inhibitors. *Eur Respir Rev.* 2002;12:373-4.
16. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):1075-82.
17. Paczek L, Michalska W, Bartłomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age Ageing.* 2008 May;37(3):318-23.
18. Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci (Lond).* 1991 Aug;81(2):233-9.
19. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte mediated proteolysis. *J Leukoc Biol.* 1999 Feb;65(2):137-50.
20. Baydanoff S, Nicoloff G, Alexiev C. Age-related changes in antielastin antibodies in serum from normal and atherosclerotic subjects. *Atherosclerosis.* 1987 Feb;63(2-3):267-71.
21. Wrenn DS, Mecham RP. Immunology of elastin. *Methods Enzymol.* 1987;144:246-59.
22. Tzvetanov P, Hegde V, Al-Hashel JY, Atanasova M, Sohal AP, Rousseff RT. Abnormal levels of serum anti-elastin antibodies in patients with symptomatic carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Jan;116:9-12.
23. Senior RM, Griffin GL, Mecham RP, Wrenn DS, Prasad KU, Urry DW. Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes. *J Cell Biol.* 1984 Sep;99(3):870-4.
24. Maurice P, Blaise S, Gayral S, Debelle L, Laffargue M, Hornebeck W et al. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept. *Trends Cardiovasc Med.* 2013 Aug;23(6):211-21.
25. Nicoloff G, Christova P. Elastin degradation products among obese children with family history of arterial hypertension. *Diabetologia Croatica.* 2003;32(1):25-8.
26. Adeyemi E, Benedict S, Abdulle A. A comparison of plasma polymorphonuclear leucocyte elastase levels in obese and lean individuals. *J Int Med Res.* 1998;26:252-6.
27. Sivaprasad S, Chong NV, Bailey TA. Serum Elastin-Derived Peptides in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Sep;46(9):3046-51.
28. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2003 Apr;121(4):519-26.
29. Keeley FW, Alatawi A. Response of aortic elastin synthesis and accumulation to developing hypertension and the inhibitory effect of colchicine on this response. *Lab Invest.* 1991 Apr;64(4):499-507.
30. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetière P. Factors of carotid arterial enlargement in a popular aged 59 to 71 years. *Stroke.* 1996

- Apr;27(4):654-60.
31. Bizeto L, Mazzolini AB, Ribeiro M, Stelmach R, Cukier A, Nunes MPT. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2008 Mar;41(3):193-8.
32. Zureik M, Robert L, Courbon D, Touboul PJ, Bizbiz L, Ducimetière P. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Artériel (EVA) study. *Circulation.* 2002 Jun;105(2):2638-45.
33. Kakuta Y, Aoshiba K, Nagai A. C-reactive protein products generated by neutrophil elastase promote neutrophil apoptosis. *Arch Med Res.* 2006 May;37(4):456-60.
34. Ooyama T, Sakamoto H. Elastase in the prevention of arterial aging and the treatment of atherosclerosis. *Ciba Found Symp.* 1995;192:307-17.
35. Tuzhilin DA, Dreiling DA. Cardiovascular lesions in pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1975 May;63(5):381-8.

Received 17.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прудников Александр Русланович – магистрант кафедры патологической физиологии 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. Тел.раб: +375 (212) 26-10-81 – Щупакова Алина Николаевна.

© ЗАГАЙКО А.Л., БРЮХАНОВА Т.А., 2016

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К ЭНДОКАННАБИНОИДНОМУ РЕЦЕПТОРУ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ЗАГАЙКО А.Л., БРЮХАНОВА Т.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 27-33.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF AFFINELY PURIFIED ANTIBODIES AGAINST ENDOCANNABINOID RECEPTOR ON ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATUS IN EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE

ZAGAYKO A.L., BRIUKHANOVA T.A.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(2):27-33.

Резюме.

Метаболический синдром (МС) связан с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на его фоне. Формирование кардиоваскулярного континуума обусловлено возникновением эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется дисбалансом продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов, с преобладанием последних. Согласно данным ряда авторов, активация эндоканнабиноидной системы (ЭКС) играет немаловажную роль в патогенезе развития ЭД. В связи с этим, целью нашей работы было изучение влияния препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на отдельные показатели функционального состояния эндотелия при экспериментальной инсулинорезистентности (ИР) у крыс.

Материал и методы. В эксперименте использовали крыс-самцов линии Wistar, которых содержали на пищевом рационе, обогащенном фруктозой, и на фоне высокофруктозной диеты в течение 10 недель вводили внутрибрюшинно низкие дозы дексаметазона, что приводило к формированию ИР. Исследуемый препарат вводили внутривенно в течение 3 недель. В крови животных определяли содержание S-нитрозотиолов (S-NO), эндотелина-1 (ЭТ-1) и их соотношение. Исследования проводили согласно действующим принципам биоэтики.

Результаты и обсуждение. Длительное введение низких доз дексаметазона на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы приводило к формированию синдрома ИР. У животных группы МП достоверно повышалось содержание ЭТ-1 (в 2,62 раза) при одновременном снижении содержания S-NO. (в 4,08 раз) относительно показателей здоровых животных. Расчет коэффициента соотношения ET-1/S-NO свидетельствовал о развитии дисфункции эндотелия на фоне ИР. На фоне применения исследуемого препарата наблюдалась схожая, хотя и менее выраженная динамика изучаемых показателей, что, вероятно, обусловлено механизмом действия препарата.

Заключение. Динамика показателей ЭД при экспериментальной ИР свидетельствует о перспективности поиска новых методов коррекции обозначенных изменений для предотвращения развития кардиоваскулярных осложнений на фоне МС.

Ключевые слова: эндоканнабиноиды, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Abstract.

Objectives. Metabolic syndrome (MS) is associated with the high risk of cardiovascular complications development

on its background. Cardiovascular continuum formation is due to endothelial dysfunction (ED) occurrence that is characterized by the imbalance of vasoconstrictor and vasodilator factors production, with the prevalence of the latter ones. According to several authors' data, activation of endocannabinoid system (ECS) plays an important role in the ED pathogenesis. Therefore, the aim of our work was to study the effect of the drug based on affinity purified antibodies against type 1 endocannabinoid receptor, on certain parameters of endothelium functional status in the rats with experimental insulin resistance (IR).

Material and methods. Wistar male rats which had been kept on the diet enriched by fructose were used in the experiment. Intraperitoneal administration of low dexamethasone doses during 5 weeks on the background of the diet with high fructose content resulted in the IR development. The studied drug was administered intragastrically during 3 weeks. The content of S-nitrosothiols (S-NO), endothelin-1 (ET-1) and their ratio in the blood were determined. The investigations were carried out according to the current principles of bioethics.

Results. Long-term administration of dexamethasone low doses on the background of the diet with high fructose content led to the formation of IR syndrome. Animals with MS showed a statistically reliable increase of ET-1 content (2,62 times) with the simultaneous reduction of S-NO content (4,08 times) with regard to the indices of healthy animals. The calculation of the relationship coefficient of ET-1/S-NO testified to the development of endothelial dysfunction on the IR background. A similar though less pronounced dynamics of the examined parameters against the background of the studied drug application was observed that was probably due to the mechanism of the drug action.

Conclusions. The dynamics of ED indicators in experimental IR signifies that the search for the new methods to correct the designated changes for the prevention of cardiovascular complications development against MS is promising.

Key words: endocannabinoids, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, insulin resistance.

Высокая социальная значимость метаболического синдрома (МС) обусловлена в первую очередь тем, что характерным осложнением этой патологии является развитие проатерогенных изменений липидного обмена, формирование атеросклероза и возникновение кардиоваскулярных осложнений. МС как мультиморбидная патология имеет многогранный патогенез, многие звенья которого тесно связаны с нарушением функционального состояния эндотелия [1-3].

Патологическое состояние, сопровождающееся нарушением соотношения в продукции вазодилатирующих (стабильные метаболиты оксида азота, простаглицлин, эндотелиальный фактор поляризации и др.) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан А₂, простаглицлин Н₂ и др.) факторов с увеличением содержания последних, классифицируется как эндотелиальная дисфункция (ЭД) [4-5]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о ключевой роли ЭД в патогенезе ряда заболеваний и осложнений, среди которых – кардиоваскулярный континуум, нарушения мозгового кровообращения, поражения почек и др. [6-7]. Согласно мнению ряда авторов, активация эндоканнабиноидной системы (ЭКС) играет важную роль в патогенезе ЭД, наряду с метаболическими нарушениями,

которые имеют место при МС (дисбаланс цитокинов, секретируемых жировой тканью; интенсификация свободнорадикальных процессов и т.д.) [8-10].

Механизм ассоциации активности ЭКС и развития ЭД многовекторный, включает несколько основных направлений взаимодействия. Как известно, каннабиноидные рецепторы первого и второго типа (CB-1 и CB-2 соответственно) оказывают существенное иммуномодулирующее влияние (CB-рецепторы обнаружены на мембране различных иммункомпетентных клеток), а также сопряжены с регуляцией стресс-лимитирующих систем, очевидна их роль и в механизмах устойчивости к проатерогенным факторам [11]. Учитывая, что при атерогенезе одной из ключевых составляющих патогенеза является развитие воспаления, модуляция активности CB-1 и CB-2 может потенциально корректировать проатерогенные изменения через влияние на иммунную систему. Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют наличие антиатерогенных свойств у эндогенных и экзогенных каннабиноидов. В работах Steffens и соавт. было показано снижение выраженности атеросклеротического поражения корня аорты и брюшной аорты при экспериментальном атеросклерозе у мышей путем снижения адге-

зии моноцитов и инфильтрации субэндотелиальной области через стимуляцию СВ-2 рецепторов моноцитов при введении низких доз (1 мг/кг/сутки) 9-тетрагидроканнабинола (ТГК) [10]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены в опытах *in vitro*: ингибирование хемотаксиса макрофагов в ответ на действие моноцитарного хемоаттрактанта белка-1 в присутствии ТГК. Предполагается, что антиатеросклеротическое действие каннабиноидов может быть обусловлено подавлением ТН1 иммунного ответа и снижением экспрессии цитокинов. Кроме того, предполагаемый механизм уменьшения выраженности атерогенеза может базироваться на снижении экспрессии генов провоспалительных цитокинов и уменьшении индуцированного активацией NF-κB окисления липопротеинов низкой плотности [10].

Результаты нескольких исследований предоставляют доказательства роли блокады СВ-1 в модуляции воспаления при атеросклерозе. В своем исследовании Sugamura и соавт. обнаружили достоверно более выраженную экспрессию СВ-1 в коронарной артерии пациентов с атеросклерозом на фоне нестабильной стенокардии в сравнении с пациентами с атеросклерозом и стабильной стенокардией. Ряд исследований *in vitro* также подтверждает взаимосвязь СВ-1 и формирования воспаления, опосредующего атерогенез. Блокада СВ-1 рецепторов в культуре человеческих макрофагов коррелировала с уменьшением экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и провоспалительных цитокинов, а плотность СВ-1 рецепторов напрямую зависела от повышения экспрессии скавенджер-рецептора типа А. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многообразии возможностей для воздействия на СВ-1 и СВ-2 рецепторы макрофагов для уменьшения выраженности воспаления и, соответственно, прогрессирования атеросклероза [12].

Кроме воспаления, важнейшая роль в формировании атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ЭД. СВ-1 рецепторы были выявлены в эндотелиальных клетках аорты человека, и в опытах *in vitro* было продемонстрировано, что активация обозначенного типа рецепторов ведет к увеличению содержания активных форм кислорода (АФК), активации МАРК-киназ и окислитель-

ному повреждению клеток, но при этом эти эффекты устранялись путем блокады СВ-1 [13-14]. В работах Rajesh и соавт. изучалась роль стимуляции СВ-2 рецепторов эндотелиальных клеток при действии провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотоксина). Было показано, что агонисты СВ-2 рецепторов уменьшают выраженность воспаления в ответ на ФНО-α, что приводило к снижению экспрессии межклеточной молекулы адгезии-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, моноцитарного хемоаттрактанта белка-1 эндотелиальных клеток; снижению адгезии и трансэндотелиальной миграции моноцитов. Таким образом, роль каннабиноидных рецепторов является дихотомичной при ЭД – агонизм СВ-1 рецепторов способствует формированию проатерогенных изменений, а СВ-2 рецепторов – подавляет их выраженность. Учитывая вышеприведенные данные, представлялось актуальным изучить влияние препарата аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору на функциональное состояние эндотелия при экспериментальном МС [9, 15].

Материал и методы

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar, массой 160-200 г, которых содержали на пищевом рационе, обогащенном фруктозой, и на фоне высокофруктозной диеты в течение 10 недель вводили внутривентально низкие дозы дексаметазона, что приводило к формированию инсулинорезистентности, которая является основным патогенетическим звеном МС [16].

Экспериментальных животных разделили на 3 группы в зависимости от целей эксперимента (по 10 животных в группе): интактный контроль – ИК (здоровые животные, которые содержались на стандартном пищевом рационе вивария); модельная патология – МП (животные, пищевой рацион которых содержал 29% жира (преимущественно насыщенные липиды) с добавлением фруктозы (1 г в сутки на 100 г массы тела) на фоне ежедневного внутривентального введения дексаметазона в дозе 1,5 мг/кг на протяжении 10 недель; животные, которым на фоне высококалорийной диеты и введения дексаметазона по вышеописанной

схеме ежедневно и в течение 3 недель (начиная со 2 недели диеты) вводили внутрижелудочно препарат на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору в эффективной терапевтической дозе (с учетом коэффициента видовой устойчивости).

Исследования проводили согласно «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласованы с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) и Этическим Кодексом Всемирной Медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация, 1964). В сыворотке крови животных исследовали содержание стабильных метаболитов оксида азота – S-нитрозотиолов (S-NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), их соотношение. Содержание S-NO определяли спектрофлуориметрическим методом. Концентрацию ЭТ-1 определяли иммуоферментным методом с помощью набора реактивов DRG, производства (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Длительное введение низких доз дексаметазона на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы приводило к развитию ряда патологических изменений метаболических звеньев, определяемых как синдром инсулинорезистентности (ИР) [1]. Снижение чувствительности тканей к действию инсулина является основой патогенеза МС и ряда других ассоциированных с ним заболеваний. Соглас-

но данным, которые были получены в наших предыдущих исследованиях и согласуются с данными литературы, высокофруктозная диета и продолжительное внутрибрюшинное введение дексаметазона сопровождаются формированием выраженной гипергликемии и гиперинсулинемии, атерогенной дислипидемии [1-2, 17]. В соответствии с данными научной литературы, при таких условиях происходит гиперактивация ЭКС, что сопровождается нарушениям обмена эндогенных каннабиноидов, что является пусковым фактором в развитии ожирения, усугубления течения МС и формирования осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

Поскольку ЭД рассматривается как одна из ключевых причин развития кардиоваскулярных осложнений, представляло интерес оценить влияние препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на содержание отдельных показателей функционального состояния эндотелия. Результаты исследования показывают, что у животных группы МП достоверно повышалось содержание вазоконстрикторного фактора – ЭТ-1 (в 2,62 раза относительно показателей здоровых животных). При этом содержание стабильных метаболитов NO, проявляющих вазодилатирующее действие существенно снижалось (в 4,08 раз относительно ИК). Расчет коэффициента соотношения ЭТ-1/S-NO свидетельствовал о развитии дисфункции эндотелия на фоне ИР (табл. 1).

Такая динамика изменений ЭТ-1 и S-NO у животных группы МП была обусловлена развитием ИР: гипергликемия и гиперинсулинемия провоцировали патологические изменения активности NO-синтазной системы. Кроме того, гипергликемия опосредовала дисбаланс антиоксидантно-прооксидантных фак-

Таблица 1 – Влияние препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору 1 типа на отдельные показатели эндотелиальной функции у крыс при экспериментальном метаболическом синдроме, n=10

Показатели	ИК	МП	Диетресса+МП
ЭТ-1, пкг/мл	2,29±0,14	6,02±0,15*	4,15±0,08*/**
S-NO, ммоль/л	0,49±0,03	0,12±0,02*	0,32±0,03*/**
ЭТ-1/S-NO	4,67±0,13	50,2±1,08*	12,96±0,25*/**

Примечание: * – изменения достоверны относительно показателей ИК ($p \leq 0,05$); ** – изменения достоверны относительно показателей МП ($p \leq 0,05$).

торов с увеличением содержания последних [1, 19]. Интенсификация свободнорадикальных процессов также вносила вклад в повреждение эндотелия и прогрессирование ЭД. Следует отметить, что окислительно модифицированные липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) являются индукторами синтеза ЭТ-1 [20]. В наших предыдущих исследованиях было продемонстрировано формирование атерогенной дислипидемии (при которой увеличивается содержание окисленных ЛПОНП) [17]. В данных условиях увеличение ЭТ-1 может рассматриваться как маркер гипоксии, которая характерна для проатерогенеза. Ряд авторов указывают на ведущую роль повышения ЭТ-1 в развитии риска инфаркта миокарда, нарушения почечного кровотока и почечной гипертензии, инсультов [1-2, 4, 17].

На фоне применения исследуемого препарата наблюдалась схожая, хотя и менее выраженная динамика исследуемых показателей. Вероятно, обозначенные изменения были связаны с механизмом действия препарата – сенситизацией СВ-1 рецепторов к действию эндогенных каннабиноидов. Таким образом, очевидно, имело место агонистическое действие эндогенных каннабиноидных нейропептидов по отношению к рецепторам первого типа [21]. Последнее, в свою очередь, приводило к реализации анорексигенного эффекта препарата, но при этом активирующее воздействие на СВ-1 эндотелиальных клеток сопровождалось окислительными повреждениями клеток (за счет увеличения содержания АФК, активации сигнальных путей, интенсификации свободнорадикальных процессов).

Заключение

Таким образом, в ходе наших экспериментов мы наблюдали развитие дисфункции эндотелия на фоне модельной ИР у крыс, что подтверждалось динамикой соответствующих показателей – ЭТ-1, S-NO и их соотношений. Применение исследуемого препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору сопровождалось патологическими изменениями исследуемых показателей, что свидетельствовало о развитии ЭД на фоне наших экспериментов. Учитывая, что ЭД рассматривается как один из ключевых факторов риска развития кардиова-

скулярных осложнений, перспективным является поиск методов коррекции обозначенных изменений.

Литература

1. Cannabinoid receptor type 2 activation in atherosclerosis and acute cardiovascular diseases / F. Carbone [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21, N 35. – P. 4046–4058.
2. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders / A. A. Farooqui [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012 Mar. – Vol. 69, N 5. – P. 741–762.
3. Gallagher, E. J. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes / E. J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // *Med. Clin. North Am.* – 2011 Sep. – Vol. 95, N 5. – P. 855–873.
4. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats / E. A. Holman [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2014 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 20–28.
5. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications / B. Horváth [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2012 Feb. – Vol. 180, N 2. – P. 432–442.
6. Experimental study of the effects of Dietressa, a new weight-reducing drug / I. A. Kheyfets [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012 Jan. – Vol. 152, N 3. – P. 321–324.
7. Endocannabinoid CB1 receptor activation upon global ischemia adversely impact recovery of reward and stress signaling molecules, neuronal survival and behavioral impulsivity / M. D. Knowles [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2016 Apr. – Vol. 66. – P. 8–21.
8. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / N. S. Lobato [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2012 May. – Vol. 45, N 5. – P. 392–400.
9. Montecucco, F. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction / F. Montecucco, V. Di Marzo // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2012 Jun. – Vol. 33, N 6. – P. 331–340.
10. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis / G. Ntaios [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013 Apr. – Vol. 227, N 2. – C. 216–221.
11. Pacher, P. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures / P. Pacher, G. Kunos // *FEBS J.* – 2013 May. – Vol. 280, N 9. – P. 1918–1943.
12. Activation of Cannabinoid Type Two Receptors (CB2) Diminish Inflammatory Responses in Macrophages and Brain Endothelium / Y. Persidsky [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2015 Jun. – Vol. 10, N 2. – P. 302–308.
13. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy / M. Rajesh [et al.] // *Diabetes.* – 2012 Mar. – Vol. 61, N 3. – P. 716–727.
14. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte-endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions / S. H. Ramirez [et al.] // *J. Neurosci.* – 2012 Mar. – Vol. 32,

- N 12. – P. 4004–4016.
15. Rom, S. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation / S. Rom, Y. Persidsky // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2013 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 608–620.
16. Romeo, G. R. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets / G. R. Romeo, J. Lee, S. E. Shoelson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012 Aug. – Vol. 32, N 8. – P. 1771–1776.
17. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes / C. P. Stanley [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013 Nov. – Vol. 720, N 1/3. – P. 376–382.
18. Steffens, S. The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? / S. Steffens, P. Pacher // *Curr. Drug Targets.* – 2015. – Vol. 16, N 4. – P. 334–341.
19. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages / K. Sugamura [et al.] // *Circulation.* – 2009 Jan. – Vol. 119, N 1. – P. 28–36.
20. Загайко, А. Л. Модулюючий вплив сибутраміну на зміни метаболізму, зумовлені експериментальною інсулінорезистентністю в щурів / А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2015. – № 3. – С. 62–69.
21. Загайко, А. Л. Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів : інформаційний лист / А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шапо. – Київ, 2015. – № 86. – 7 с.

Поступила 08.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Cannabinoid receptor type 2 activation in atherosclerosis and acute cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2014;21(35):4046-58.
2. Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Mar;69(5):741-62.
3. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am.* 2011 Sep;95(5):855-73.
4. Holman EA, Guijarro A, Lim J, Piomelli D. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats. *Psychosom Med.* 2014 Jan;76(1):20-8.
5. Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol.* 2012 Feb;180(2):432-42.
6. Kheyfets IA, Bugaeva LI, Vorob'eva TM, Dugina JL, Lebedeva SA, Petrov VI et al. Experimental study of the effects of Dietressa, a new weight-reducing drug. *Bull Exp Biol Med.* 2012 Jan;152(3):321-4.
7. Knowles MD, de la Tremblay PB, Azogu I, Plamondon H. Endocannabinoid CB1 receptor activation upon global ischemia adversely impact recovery of reward and stress signaling molecules, neuronal survival and behavioral impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Apr;66:8-21.
8. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012 May;45(5):392-400.
9. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 2012 Jun;33(6):331-40.
10. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013 Apr;227(2):216-21.
11. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS J.* 2013 May;280(9):1918-43.
12. Persidsky Y, Fan S, Dykstra H, Reichenbach NL, Rom S, Ramirez SH. Activation of Cannabinoid Type Two Receptors (CB2) Diminish Inflammatory Responses in Macrophages and Brain Endothelium. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):302-8.
13. Rajesh M, Bátkai S, Kechrid M, Mukhopadhyay P, Lee WS, Horváth B et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2012 Mar;61(3):716-27.
14. Ramirez SH, Haskó J, Skuba A, Fan S, Dykstra H, McCormick R et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte–endothelial cell interactions and blood–brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. *J Neurosci.* 2012 Mar;32(12):4004-16.
15. Rom S, Persidsky Y. Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Jun;8(3):608-20.
16. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1771-6.
17. Stanley CP, Wheal AJ, Randall MD, O'Sullivan SE. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov;720(1-3):376-82.
18. Steffens S, Pacher P. The activated endocannabinoid system in atherosclerosis: driving force or protective mechanism? *Curr Drug Targets.* 2015;16(4):334-41.
19. Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K et al. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on

- macrophages. Circulation. 2009 Jan;119(1):28-36.
20. Zagayko AL, Bryukhanova TO, Shkapo AI. Moduliuuchii vpliv sibutraminu na zmini metabolizmu, zumovleni eksperimental'noi insulinozistentnistiu v shchuriv [The modulating influence of a sibutramin on the changes of a metabolism caused by an experimental insulinozistentnost at rats]. Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. 2015;(3):62-9.
21. Zagayko AL, Bryukhanova TO, Shkapo AI. Modifikatsiya metodu modeliuvannya eksperimental'noi insulinozistentnosti u shchuriv [Modification of a method of modeling of an experimental insulinozistentnost at rats]: informatsiini list. Kiev, Ukraine; 2015. N 86. 7 p.

Received 08.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Загайко А.Л. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии Национального фармацевтического университета;

Брюханова Т.А. – аспирант кафедры биологической химии Национального фармацевтического университета.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61102, г. Харьков, ул. Куликовская, 12, Национальный фармацевтический университет, кафедра биологической химии. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com – Брюханова Татьяна Александровна.

© ЛАЗУКО С.С., 2016

РОЛЬ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У КРЫС, АДАПТИРОВАННЫХ К СТРЕССУ

ЛАЗУКО С.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 34-43.

THE ROLE OF THE INDUCIBLE NO-SYNTHASE IN THE REGULATION MECHANISMS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BK_{Ca}-CHANNELS IN THE CORONARY VESSELS OF RATS ADAPTED TO STRESS

LAZUKO S.S.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):34-43.

Резюме.

Цель – изучить влияние индуцибельной NO-синтазы (iNOS) на функциональную активность кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BK_{Ca}-каналов) гладкомышечных клеток коронарных сосудов крыс в процессе формирования адаптации к стрессу.

Эксперименты выполнены на 134 белых беспородных крысах-самках массой 200-250 г. Адаптацию проводили иммобилизацией животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой (t=23±2°C) до уровня шеи, в течение 8 суток. Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда исследовали на препаратах сердец крыс, изолированных по методу Лангендорфа и перфузируемых в условиях постоянной объемной скорости коронарного потока (10 мл/мин) раствором Кребса-Хензелейта стандартного состава. Блокаду iNOS осуществляли S-метиллизотиомочевинной (S-MT, 10⁻⁶M). Для изучения роли BK_{Ca}-каналов в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда в перфузионный раствор добавляли блокатор BK_{Ca}-каналов тетраэтиламмоний (ТЭА) в концентрации 1 мМ. Вклад BK_{Ca}-каналов в регуляцию тонуса сосудов сердца определяли по величине вазоконстрикторного эффекта ТЭА, т.е. по величине прироста коронарного перфузионного давления. Концентрацию iNOS и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), стабильных продуктов деградации NO (NO²/NO³), определяли иммуноферментным и спектрофотометрическим методами, соответственно.

Установлено, что добавление в перфузионный раствор S-MT не приводит к изменению тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда как в контрольной, так и в группе адаптированных животных. Коронароконстрикторный эффект ТЭА у адаптированных животных выражен в той же степени, что и в контроле. При совместной блокаде BK_{Ca}-каналов и iNOS в группе адаптированных животных отмечается увеличение коронарного перфузионного давления на 30% по сравнению с контрольными показателями в этих же условиях. Характерное для адаптации увеличение концентрации NO²/NO³ наблюдается на фоне снижения концентрации в сыворотке крови iNOS и повышения eNOS.

Заключение. При адаптации к стрессу наблюдается увеличение функциональной активности BK_{Ca}-каналов, которое проявляется лишь после блокады iNOS, что указывает на выраженную зависимость их активности от NO, продуцируемого данным ферментом.

Ключевые слова: BK_{Ca}-каналы, адаптация, индуцибельная NO-синтаза.

Abstract.

To investigate the influence of the inducible NO-synthase (iNOS) on the functional activity of potassium ion channels activated by calcium with high conduction (BK_{Ca} -channels) in the smooth muscle cells of the coronary vessels of rats in the process of the formation of adaptation to stress.

Experiments were carried out on 134 female white mongrel rats weighing 200-250 g. Adaptation to stress was reproduced by upright immobilization of rats in the plastic box filled with water ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$) up to the level of the neck during 8 days. Coronary vessels' tone and myocardial contractility were investigated on isolated by Langendorff's method rats' hearts perfused at the constant coronary flow (10 ml/min) with the standard composition of Krebs-Henseleight solution. The blockade of iNOS was realized with S-methylisothiourea (S-MT, 10^{-6} M). Tetraethylammonium (TEA), a blocker of BK_{Ca} -channels, was added to the perfusion solution (1 mM) to evaluate the role of these channels in the regulation of the coronary blood flow and myocardial contractility. The contribution of BK_{Ca} -channels to the regulation of coronary vessels' tone was assessed by TEA-mediated vasoconstriction effect, i.e. the increment of the coronary perfusion pressure. The concentration of iNOS, endothelial NO-synthase (eNOS) and stable products of NO degradation (NO^2/NO^3) were detected with immuno-enzyme assay and spectrophotometric methods, accordingly.

It has been established that the addition of S-MT to the perfusion solution doesn't lead to any changes of the coronary vessels' tone and myocardial contractility both in the control group and in the group of the «adapted to stress». Animals coronary constrictor effect of TEA in the adapted animals was expressed to the same extend as in the control group. A simultaneous blockade of BK_{Ca} -channels and iNOS results in the increase of coronary perfusion pressure by in the group of adapted animals 30% compared with the control data under the same conditions. A typical for the adaptation elevation of NO^2/NO^3 concentration was accompanied by a decrease of iNOS and an increase of eNOS concentration.

Conclusions. The adaptation to stress leads to the functional activation of the BK_{Ca} -channels, which reveals itself only after the blockade of iNOS, thus demonstrating strong dependence of their activity on the iNOS-derived nitric oxide.

Key words: BK_{Ca} -channels, adaptation, inducible NO-synthase.

Умеренный эмоциональный стресс вызывает многовекторный метаболический и кардиоваскулярный ответ, обеспечивающий адаптацию организма к возможным последующим более тяжелым стрессорным воздействиям. Исследования на изолированных сердцах мышей показали, что кардиопротекция, вызванная прекондиционированием, устраняется блокадой кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BK_{Ca} -каналы), активатор BK_{Ca} -каналов NS-1619 оказывает кардиопротективный эффект [1]. Эти наблюдения доказывают, что наряду с K_{ATP} -каналами, BK_{Ca} -каналы вовлечены в механизмы защиты сердца от ишемических инсультов [1]. BK_{Ca} -каналы, расположенные в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, принимают также участие в регуляции сосудистого тонуса [2]. Нарушение экспрессии гена, кодирующего $\beta 1$ -субъединицу BK_{Ca} -каналов, приводит к его увеличению и развитию артериальной гипертензии [3]. Снижение функциональной активности BK_{Ca} -каналов является одной из причин сосудистых «катастроф» при сахарном диабете [4], а ее увеличение при геморрагическом шоке сопровождается разви-

тием гипореактивности сосудов [5].

Активность BK_{Ca} -каналов может изменяться под влиянием эндогенных сосудорасширяющих веществ [6]. Существует две гипотезы, объясняющие эффект монооксида азота (NO) на BK_{Ca} -каналы. Одна из них связана с активацией NO растворимой гуанилатциклазы с последующим увеличением производства цГМФ и активацией цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая увеличивает активность BK_{Ca} -каналов. Существуют данные о прямом влиянии NO на BK_{Ca} -каналы [6]. Можно предположить, что BK_{Ca} -каналы способны изменять свою активность под действием биологически активных веществ, в частности вазоактивных метаболитов эндотелиального происхождения. Менее изучена роль BK_{Ca} -каналов в регуляции тонуса коронарных сосудов при таких состояниях организма, когда образование вазоактивных метаболитов возрастает, включая адаптацию к стрессу. В ряде исследований было показано, что активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) вносит существенный вклад в формирование эффектов пре-, посткондиционирования и адаптации к факторам среды [7]. Однако роль NO, обра-

зуемого iNOS, в модуляции функциональной активности $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов недостаточно исследована. В связи с этим целью работы было изучить влияние iNOS на функциональную активность кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости гладкомышечных клеток коронарных сосудов крыс в процессе формирования адаптации к стрессу.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 134 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 200–250 г в осенне-зимний период. Животные содержались в стандартных условиях и имели свободный доступ к воде и пище. Крысы были распределены на 4 группы: 1 – «контроль»; 2 – «стресс»; 3 – «адаптация»; 4 – «адаптация+стресс». Каждая группа включала 3 подгруппы: 1 – добавление в перфузионный раствор блокатора $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмония (ТЭА); 2 – содержание в перфузате блокатора iNOS S-метилизотиомочевину (S-MT); 3 – совместное добавление в перфузионный раствор ТЭА и S-MT.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990).

Экспериментальные модели. Адаптация к стрессу: крыс помещали в пластиковый пенал и погружали вертикально в воду ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$) до уровня шеи в первый день на 5 минут, во второй день на 10 минут, в третий день на 15 минут, после двухдневного перерыва процедуру повторяли по той же схеме [8]. Стресс вызывали путем фиксации животных в положении на спине без ограничения подвижности головы в течение 6 часов. По окончании иммобилизации крыс выпускали на 90 минут в клетку, затем брали в эксперимент.

Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах сердец крыс, изолированных по Лангендорфу. Сердца перфузировали раствором Кребса-Хензеля стандартного состава, насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2), в условиях постоянного потока, при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 10 мл/мин. Использовали установ-

ку для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИН-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ), оборудованную датчиками для измерения аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (РВД) (Isotec pressure transducer). Датчики были соединены с модулями для измерения давления ТАМ-А, HSE-НА. Компьютерную регистрацию и обработку измеряемых показателей осуществляли с помощью программы ACAD (HSE, ФРГ). Сердца сокращались в постоянном ритме с частотой 240 ударов в минуту при подаче импульсов от электростимулятора С тип - 224 (HSE-НА, ФРГ). По истечении 15 минут, необходимых для стабилизации работы сердец, регистрировали РВД при помощи латексного баллончика постоянного объема, находящегося в левом желудочке.

Для изучения роли оксида азота, продуцируемого iNOS, в механизмах регуляции тонуса коронарных сосудов в перфузионный раствор добавляли высокоселективный блокатор iNOS S-метилизотиомочевину (S-MT, 10^{-6}M , Sigma, USA). Роли $ВК_{Ca}$ -каналов в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда исследовали при помощи блокатора ТЭА в концентрации 1 мМ. Вклад $ВК_{Ca}$ -каналов в регуляцию тонуса сосудов сердца определяли по величине вазоконстрикторного эффекта ТЭА, т.е. по величине прироста коронарного перфузионного давления, выраженного в % от исходного уровня.

Иммуноферментный анализ. Концентрацию ферментов iNOS и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы и реагенты для iNOS (Uscn, Life Science Inc. China, Lot L130827587) и eNOS (Cloud-Clone Corp. USA, Uscn, Life Science Inc., Lot L141013209), с помощью фотометра универсального Ф-300 ТП при $\lambda=450$ нм. Содержание iNOS в сыворотке крови выражали в нг/мл, eNOS в пг/мл.

Концентрацию стабильных продуктов деградации NO (NO^2/NO^3) в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм результат выражали в мкМ [9].

Концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови определяли диагностическим набором C-Reactive Protein (CRP) BioSystems

(Испания), иммунотурбидиметрическим методом по инструкции производителя. Содержание С-реактивного белка выражали в мг/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» и «MS Excel». Величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me), интерквартильного интервала [25%; 75%]. О достоверности различий между независимыми выборками судили по критерию Манна-Уитни (U) и Уилкоксона (W). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости 5% ($p < 0,05$).

Результаты

В сердцах животных, перенесших стресс, коронарное перфузионное давление (КПД) и РВД снижалось в среднем на 23%, по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1). Добавление в перфузионный раствор блокатора iNOS при перфузии сердец животных, перенесших стресс, приводило к восстановлению тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда до контрольных значений. Введение ТЭА в коронарное русло изолированных сердец крыс, под-

вергнутых иммобилизации, сопровождалось увеличением КПД на 68%, т.е. на 27% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$) (табл. 1, рис 2), РВД при этом не изменялось. Следовательно, стресс снижал эффективность действия ТЭА в отношении величины КПД, что может быть обусловлено снижением функциональной активности $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. В изолированных сердцах крыс группы «Стресс» на фоне блокады синтеза NO интракоронарное введение ТЭА увеличивало КПД на 88% (табл. 1), развиваемое внутрижелудочковое давление было сопоставимо с контрольными показателями при совместной блокаде iNOS и $ВК_{Ca}$ -каналов (табл. 1).

Таким образом, продолжительный эмоционально-болевого стресс у крыс подавляет активность $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и создает выраженную зависимость их активности от функционирования iNOS.

В сердцах животных, адаптированных к стрессу, КПД и РВД не отличались от таковых в контроле (табл. 1, рис. 1). Добавление в перфузионный раствор S-MT не сопровождалось изменениями КПД и сократительной функции сердца, адаптированных к стрессу животных (табл. 1). Под влиянием ТЭА в группе живот-

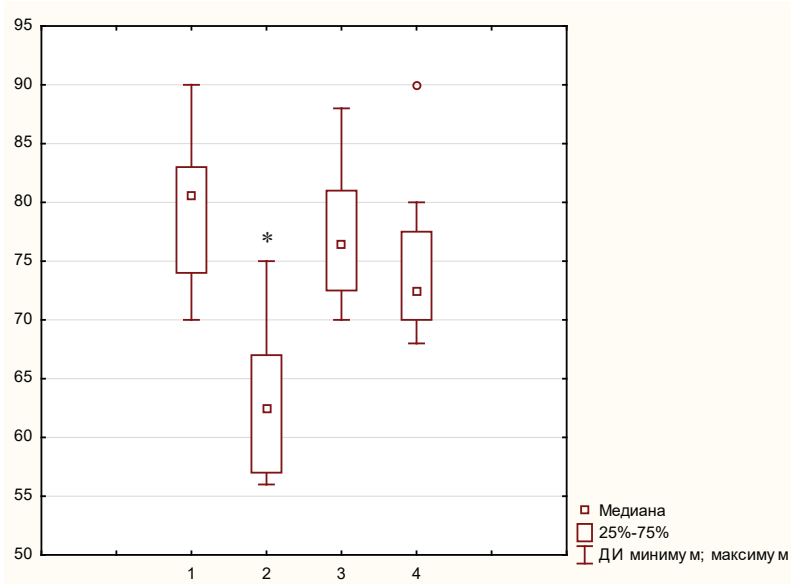


Рисунок 1 – Влияние стресса и адаптации на величину развиваемого внутрижелудочкового давления: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль»; 2 – «Стресс»; 3 – «Адаптация»;

4 – «Адаптация+стресс»; по оси ординат – величина развиваемого внутрижелудочкового давления в мм рт. ст.; [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал;

* - $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль».

Таблица 1 – Влияние стресса и адаптации на изменение коронарного перфузионного давления изолированного сердца крысы

Показатель	Группы экспериментальных животных и условия перфузии миокарда			
	Контроль без блокатора (n=8)	Стресс без блокатора (n=8)	Адаптация без блокатора (n=8)	Адаптация+стресс без блокатора (n=8)
Медиана, %	81,00	64,00	76,00	79,50
		$p_1 < 0,0009$		
Размах (Min-Max), %	75,00-95,00	55,00-69,00	69,00-86,00	72,00-86,00
95% ДИ для медианы, %	75,73-86,27	59,89-68,11	71,41-80,56	75,40-83,60
25-75 процентиль, %	77,50-85,00	59,00-65,50	74,50-80,25	75,75-80,00
	Контроль с S-метилизотиомочевинной (n=8)	Стресс с S-метилизотиомочевинной (n=8)	Адаптация с S-метилизотиомочевинной (n=8)	Адаптация+стресс с S-метилизотиомочевинной (n=8)
Медиана, %	87,00	81,00	80,50	80,50
		$P_2 < 0,0026$		
Размах (Min-Max), %	75,00-100,00	65,00-88,00	65,00-96,00	72,00-85,00
95% ДИ для медианы, %	79,63-94,37	75,14-86,86	69,73-91,27	76,86-84,14
25-75 процентиль, %	81,50-95,75	78,50-83,50	66,00-89,75	79,00-83,50
	Контроль с тетраэтиламмонием (n=8)	Стресс с тетраэтиламмонием (n=8)	Адаптация с тетраэтиламмонием (n=8)	Адаптация+стресс с тетраэтиламмонием (n=8)
Медиана, %	160,00	102,50	157,50	164,00
	$P_1 < 0,017$	$P_1 < 0,001; P_2 < 0,017; P_3 < 0,0014$	$P_1 < 0,0014; P_2 < 0,0015$	$P_1 < 0,0014; P_2 < 0,0015$
Размах (Min-Max), %	140,00-179,00	97,00-118,00	135,00-165,00	145,00-187,00
95% ДИ для медианы, %	151,01-168,99	96,11-108,89	148,50-166,49	152,55-175,45
25-75 процентиль, %	155,75-165,00	99,50-111,00	145,00-161,00	157,50-171,50
	Контроль с тетраэтиламмонием и S-метилизотиомочевинной (n=8)	Стресс с тетраэтиламмонием и S-метилизотиомочевинной (n=8)	Адаптация с тетраэтиламмонием и S-метилизотиомочевинной (n=8)	Адаптация+стресс с тетраэтиламмонием и S-метилизотиомочевинной (n=8)
Медиана, %	173,00	159,00	176,00	178,00
	$P_1 < 0,0015$	$P_1 < 0,0014; P_2 < 0,0015$	$P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,011$	$P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,011$
Размах (Min-Max), %	139,00-181,00	121,00-163,00	146,00-187,00	174,00-195,00
95% ДИ для медианы, %	158,56-187,44	146,66-171,34	162,68-189,32	172,16-183,84
25-75 процентиль, %	147,25-177,50	142,50-159,25	155,50-185,00	175,75-181,00

Примечание: p_1 – по сравнению с контрольной группой животных без блокатора; p_2 – по сравнению с той же группой, но без блокатора; p_3 – по сравнению с группой «контроль», содержащей тетраэтиламмоний. n – количество животных в группе.

ных «Адаптация» КПД увеличивалось на 98%, РВД не изменялось, и было выражено в той же степени, что и в контроле (рис. 2). Совместное

интракоронарное введение S-MT и ТЭА сопровождалось увеличением КПД на 117% ($p < 0,05$, по сравнению с контрольными показателями

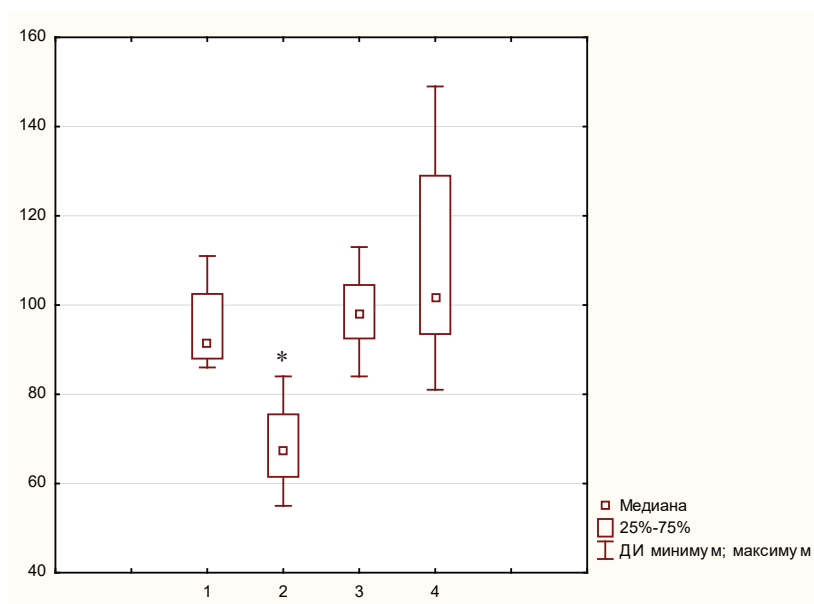


Рисунок 2 – Влияние блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием (ТЭА) на изменение величины коронарного перфузионного давления у экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль+ТЭА»; 2 – «Стресс+ТЭА»; 3 – «Адаптация+ТЭА»; 4 – «Адаптация+стресс+ТЭА»; по оси ординат – величина коронарного перфузионного давления, выраженная в %; [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * - $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль +ТЭА».

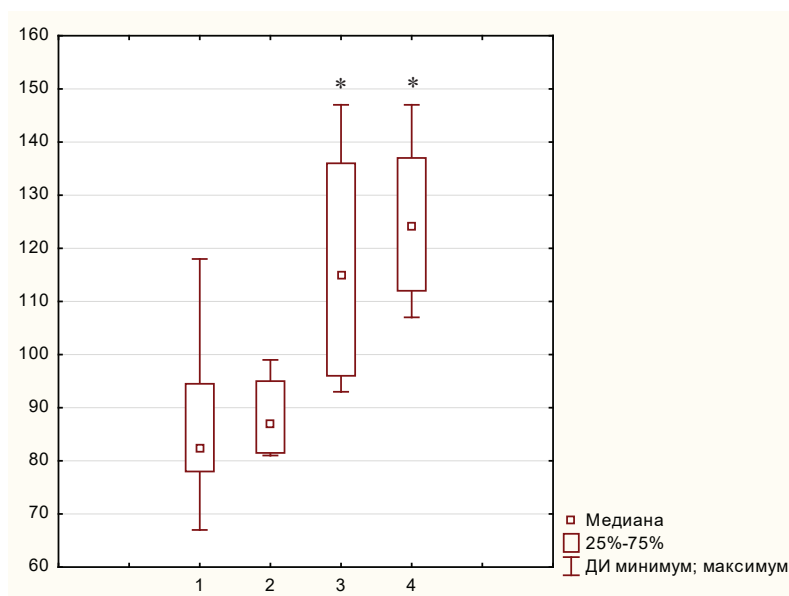


Рисунок 3 – Влияние совместной блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием (ТЭА) и iNOS – S-метилизотиомочевинной (S-MT) на изменение величины коронарного перфузионного у экспериментальных животных: по оси абсцисс – группы экспериментальных животных: 1 – «Контроль+S-MT+ТЭА»; 2 – «Стресс+S-MT+ТЭА»; 3 – «Адаптация+S-MT+ТЭА»; 4 – «Адаптация+стресс+S-MT+ТЭА»; по оси ординат – величина коронарного перфузионного давления, выраженная в %; [25%-75%] – интерквартильный интервал, ДИ – доверительный интервал; * - $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль+S-MT+ТЭА».

при совместной блокаде iNOS и $ВК_{Ca}$ -каналов (рис. 3), сократительная функция миокарда при этом не изменялась. Следовательно, блокада iNOS увеличила функциональную активность $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов у крыс, адаптированных к стрессу.

В группе животных «Адаптация+стресс», КПД и РВД не отличались от показателей, выявленных в сердцах контрольных животных. Добавление в перфузионный раствор высоко-селективного блокатора S-MT не оказывало влияния на изменение КПД и сократительной функции миокарда в группе животных «адаптация+стресс» (табл. 1). Добавление в перфузионный раствор ТЭА сопровождалось изменением КПД и РВД в равной степени, что и в контрольной группе животных (табл. 1, рис. 2). В группе животных «Адаптация+стресс» при совместной блокаде iNOS и $ВК_{Ca}$ -каналов наблюдалось увеличение КПД на 125% ($p<0,05$, по сравнению с контрольными показателями при совместной блокаде iNOS и $ВК_{Ca}$ -каналов (рис. 3). В отношении сократительной функции миокарда коронароконстрикторный эффект ТЭА, был выражен в той же степени, что без добавления в перфузионный раствор блокатора S-MT. Исходя из вышеприведённых фактов можно заключить, что

адаптация к стрессу предупредила постстрессорное нарушение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, а также вызываемое стрессом снижение функциональной активности $ВК_{Ca}$ -каналов.

Методом ИФА установлено, что в группе животных, перенесших стресс, концентрация eNOS в сыворотке крови снижалась на 54%, а индуцибельной возрастала в 8 раз. В группе «адаптация» и «адаптация+стресс» содержание фермента eNOS увеличивалось в одинаковой степени в 1,3 раза, а концентрация iNOS не отличалась от контрольных показателей.

Концентрация NO^2/NO^3 в сыворотке крови крыс группы «стресс» и «адаптация» увеличивалась на 41 и 20% ($p<0,05$) (табл. 2) соответственно, по сравнению с контрольными значениями. В группе «адаптация+стресс» концентрация NO^2/NO^3 была такой же, как в контроле.

В группе «стресс» концентрация С-реактивного белка увеличивалась в 2 раза, по сравнению с контрольными показателями ($p<0,05$), напротив, в группах «адаптация» и «адаптация+стресс» концентрация С-реактивного белка не отличалась от показателей группы «контроль» (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние адаптации на концентрацию NO^2/NO^3 и С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных

Группа	Показатель	NO^2/NO^3 , мкМ	С-реактивный белок, мг/л
Контроль (n=9)	Медиана, %	24,2	0,21
	Размах (Min-Max), %	18,0-31,10	0,06-0,25
	95% ДИ для медианы, %	21,11-27,29	0,13-0,29
	25-75 процентиль, %	21,60-26,70	0,07-0,23
Стресс (n=9)	Медиана, %	33,06 $p<0,01$	0,36 $p<0,04$
	Размах (Min-Max), %	22,44-44,94	0,12-0,48
	95% ДИ для медианы, %	26,55-39,58	0,24-0,39
	25-75 процентиль, %	29,94-43,06	0,24-0,39
Адаптация (n=9)	Медиана, %	31,81 $p<0,0001$	0,05
	Размах (Min-Max), %	26,81-35,56	0,03-0,26
	95% ДИ для медианы, %	31,81-29,52	0,01-0,11
	25-75 процентиль, %	29,31-33,69	0,04-0,06
Адаптация+стресс(n=9)	Медиана, %	23,5	0,20
	Размах (Min-Max), %	19,60-27,50	0,05-0,60
	95% ДИ для медианы, %	21,55-25,45	0,05-0,35
	25-75 процентиль, %	21,60-24,30	0,18-0,22

Примечание: p – по сравнению с группой «контроль»; n-количество животных в группе.

Обсуждение

Адаптация к стрессу предупредила пост-стрессорное нарушение тонуса коронарных сосудов и снижение сократительной функции миокарда, а также вызванное иммобилизационным стрессом снижение эффективности действия тетраэтиламмония на тонус коронарных сосудов. После адаптации к стрессу блокада iNOS приводила к повышению активности BK_{Ca} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Этот факт наводит на мысль о том, что NO, образуемый iNOS при адаптации к стрессу, ограничивает, но в отличие от иммобилизации не нарушает функциональную активность BK_{Ca} -каналов.

Обнаружение двукратного увеличения содержания С-реактивного белка в крови крыс группы «стресс» отражает развитие в этих условиях системного воспаления низкой интенсивности [10]. Системное воспаление низкой интенсивности в наших исследованиях сопровождается снижением концентрации eNOS на 54%, что может свидетельствовать о разобщении данного фермента [11], в результате чего eNOS, помимо NO, может производить супероксидный радикал или другие активные формы кислорода с последующим уменьшением биодоступности NO при стрессе [11].

Адаптация к стрессу так же, как и иммобилизация, сопровождается усилением продукции NO [12], но, в отличие от стресса, низкой концентрацией фермента iNOS, и увеличенной концентрацией фермента eNOS, а также отсутствием системного воспаления низкой интенсивности. К основным механизмам адаптации можно отнести ограничение постстрессорной активации перекисного окисления липидов мембран [13], гиперпродукции монооксида азота и усиление его депонирования в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов [14], увеличение образования белков теплового шока, сохранение функции ионных насосов, а также регуляцию редокс-состояния клеток [6, 15]. Регуляция редокс-состояния клеток приводит к изменению их фенотипических свойств и, тем самым, предотвращает нарушение функции калиевых каналов при адаптации к стрессу. В качестве одного из механизмов, лежащих в основе контроля постстрессорной активности iNOS при адаптации, можно рассматривать и формиро-

вание так называемых «аггресом» (aggresome) [16]. Формирование «аггресом», включающих белок iNOS, происходит в цитозоле, там же локализуется и индуцибельная NO-синтаза. Образующийся NO оказывает прямое влияние на механизм сокращения миофиламентов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и кардиомиоцитов. Клетки, в которых iNOS располагается преимущественно в составе «аггресом», продуцируют монооксид азота в значительно меньших концентрациях. Таким образом, формирование аггресом в цитозоле можно рассматривать как механизм ограничения постстрессорной гиперпродукции NO индуцибельной NO-синтазой [17].

Заключение

Полученные экспериментальные данные позволяют констатировать, что активация индуцибельной NO-синтазы в результате адаптации к стрессу, вероятно, играет важную роль в поддержании адекватной биодоступности NO, участвующего в механизмах локальной регуляции тонуса сосудов сердца. Усиленная продукция эндотелием NO (и, возможно, других веществ эндотелиального происхождения) при адаптации к стрессу по механизму обратной связи подавляет, но не нарушает базальную активность BK_{Ca} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Следовательно, активность BK_{Ca} -каналов на фоне повышенного образования NO индуцибельной NO-синтазой в условиях адаптации к стрессу создает условия для осуществления полноценного адаптационного ответа и является проявлением нормальных взаимоотношений систем локальной регуляции тонуса сосудов сердца. При этом скрытая активация BK_{Ca} -каналов при адаптации имеет биологическую целесообразность и может лежать в основе ограничения избыточного поступления внутрь сосудистых гладкомышечных клеток ионов кальция и предупреждения коронарораспазма при последующем стрессе.

Литература

1. Opening of Ca^{2+} -activated K^{+} channels triggers early and delayed preconditioning against I/R injury independent of NOS in mice / X. Wang [et al.] // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004 Nov. – Vol. 287, N 5. – P. H2070–H2077.

2. Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone / J. Ledoux [et al.] // *Physiology*. – 2006 Feb. – Vol. 21. – P. 69–78.
3. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells / E. A. Ko [et al.] // *J. Smooth Muscle Res.* – 2008 Apr. – Vol. 44, N 2. – P. 65–81.
4. The BK channel beta1 subunit gene is associated with human baroreflex and blood pressure regulation / M. Gollasch [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002 May. – Vol. 20, N 5. – P. 927–933.
5. Potassium channel contributions to afferent arteriolar tone in normal and diabetic rat kidney / C. M. Troncoso Brindeiro [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008 Jul. – Vol. 295, N 1. – P. F171–178.
6. Clapp, L. H. Stoking up BKCa channels in hemorrhagic shock: which channel subunit is really fueling the fire? / L. H. Clapp, N. O. Nelson // *Circ. Res.* – 2007 Aug. – Vol. 101, N 5. – P. 436–438.
7. Kyle, D. B. The regulation of BK channel activity by pre- and post-translational modifications / D. B. Kyle, A. P. Braun // *Front. Physiol.* – 2014 Aug. – Vol. 5. – P. 316.
8. Chronic stress adaptation of the nitric oxide synthases and IL-1 β levels in brain structures and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity induced by homotypic stress / A. Gadek-Michalska [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015 Jun. – Vol. 66, N 3. – P. 427–440.
9. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е. Б. Маленюк [и др.] // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины*. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274–277.
10. Восстановление NO²/NO³-цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей [и др.] // 40 лет фармацевтическому факультету : сб. науч. тр. – Витебск, 1999. – С. 274–276.
11. Involvement of the endothelin and nitric oxide systems in the pathogenesis of renal ischemic damage in an experimental diabetic model / N. Abu-Saleh [et al.] // *Life Sci.* – 2012 Oct. – Vol. 91, N 13/14. – P. 669–675.
12. Kietadisorn, R. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities / R. Kietadisorn, R. P. Juni, A. L. Moens // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012 Mar. – Vol. 302, N 5. – P. E481–E495.
13. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats / E. B. Manukhina [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2013 Dec. – Vol. 238, N 12. – P. 1413–1420.
14. Меерсон, Ф. З. Постстрессорная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма / Ф. З. Меерсон, В. И. Павлова, Г. Т. Сухих // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. – 1982. – № 5. – С. 3–17.
15. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина [и др.] // *Изв. РАН. Сер. биол.* – 2002. – № 5. – С. 585–596.
16. Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells / I. Yu. Malyshev [et al.] // *FEBS Lett.* – 1996 Aug. – Vol. 391, N 1/2. – P. 21–23.
17. The physiologic aggresome mediates cellular inactivation of iNOS / L. Pandit [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2009 Jan. – Vol. 106, N 4. – P. 1211–1215.
18. Wang, T. Inducible nitric oxide synthase aggresome formation is mediated by nitric oxide / T. Wang, Y. Xia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012 Sep. – Vol. 426, N 3. – P. 386–389.

Поступила 04.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Wang X, Yin C, Xi L, Kukreja RC. Opening of Ca²⁺-activated K⁺ channels triggers early and delayed preconditioning against I/R injury independent of NOS in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Nov;287(5):H2070-7.
2. Ledoux J, Werner ME, Brayden JE, Nelson MT. Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone. *Physiology.* 2006 Feb;21:69-78.
3. Ko EA, Han J, Jung ID, Park WS. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res.* 2008 Apr;44(2):65-81.
4. Gollasch M, Tank J, Luft FC, Jordan J, Maass P, Krasko C, Sharma AM, Busjahn A, Bähring S. The BK channel beta1 subunit gene is associated with human baroreflex and blood pressure regulation. *J Hypertens.* 2002 May;20(5):927-33.
5. Troncoso Brindeiro CM, Fallet RW, Lane PH, Carmines PK. Potassium channel contributions to afferent arteriolar tone in normal and diabetic rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Jul;295(1):F171-8.
6. Clapp LH, Orie NN. Stoking up BKCa channels in hemorrhagic shock: which channel subunit is really fueling the fire? *Circ Res.* 2007 Aug;101(5):436-8.
7. Kyle BD, Braun AP. The regulation of BK channel activity by pre- and post-translational modifications. *Front Physiol.* 2014 Aug;5:316.
8. Gadek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Chronic stress adaptation of the nitric oxide synthases and IL-1 β levels in brain structures and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity induced by homotypic stress. *J Physiol Pharmacol.* 2015 Jun;66(3):427-40.
9. Malenyuk EB, Aymasheva NP, Manukhina EB, Mikoyan VD, Kubrina LN, Vanin AF, Larionov NP, Malyshev IYu. Vovlechen li oksid azota v adaptatsionnuu zashchitu organov ot stressornykh povrezhdenii? [Whether nitrogen oxide is involved in adaptic protection of organs from the stressornykh of damages?]. *Biul Eksperiment Biologii i Meditsiny.* 1998;126(9):274-7.
10. Veremey IS, Solodkov AP, Deyun GV, Golman VI. Vosstanovlenie NO²/NO³-tsinkovoi pyl'iu v

- pristutstvii ammiachnogo kompleksa sul'fata medi [Restoration of NO²/NO³-zinc dust in the presence of an ammoniacal complex of copper sulfate]. V: 40 let farmatsevticheskomu fakul'tetu: sb nauch tr. Vitebsk, RB; 1999. P. 274-6.
11. Abu-Saleh N, Ovcharenko E, Awad H, Goltsman I, Khamaisi M, Hoffman A, Heyman SN, Winaver J, Abassi Z. Involvement of the endothelin and nitric oxide systems in the pathogenesis of renal ischemic damage in an experimental diabetic model. *Life Sci*. 2012 Oct;91(13-14):669-75.
 12. Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Mar;302(5):E481-95.
 13. Manukhina EB, Belkina LM, Terekhina OL, Abramochkin DV, Smirnova EA, Budanova OP, Mallet RT, Downey HF. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats. *Exp Biol Med*. 2013 Dec;238(12):1413-20.
 14. Meerson FZ, Pavlova VI, Sukhikh GT. Poststressornaya aktivatsiya sinteza nukleinovykh kislot i belkov i ee rol' v adaptatsionnykh reaktsiyakh organizma [Poststressic activation of synthesis of nucleic acids and proteins and its role in adaptive reactions of an organism]. *Patol Fiziol i Eksperim Terapiia*. 1982;(5):3-17.
 15. Manukhina EB, Smirin BV, Malyshev IYu, Stoclet J-C, Muller B, Solodkov AP, Shebeko VI, Vanin AF. Deponirovanie oksida azota v serdechno-sosudistoi sisteme [Deposition of nitrogen oxide in cardiovascular system]. *Izv RAN Ser Biol*. 2002;(5):585-96.
 16. Malyshev IYu, Malugin AV, Golubeva LYU, Zenina TA, Manukhina EB, Mikoyan VD, Vanin AF. Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells. *FEBS Lett*. 1996 Aug;391(1-2):21-3.
 17. Pandit L, Kolodziejaska KE, Zeng S, Eissa NT. The physiologic aggresome mediates cellular inactivation of iNOS. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan;106(4):1211-5.
 18. Wang T, Xia Y. Inducible nitric oxide synthase aggresome formation is mediated by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep;426(3):386-9.

Received 04.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии 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 нормальной физиологии. E-mail: lazuko71@mail.ru – Лазуко Светлана Степановна.

© ТРУШЕЛЬ Н.А., 2016

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ТРУШЕЛЬ Н.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 44-51.

MORPHOLOGICAL PRECONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS

TRUSHEL N.A.

Educational Establishment «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):44-51.

Резюме.

Цель исследования – установить закономерности строения артериального круга большого мозга (виллизиева круга) человека, способствующие возникновению нарушений мозгового кровообращения.

Материал и методы. Макро-микроскопически, гистологически, гистохимически, иммуногистохимически и морфометрически изучен виллизиев круг у 467 людей, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, и методом компьютерной томографии у 100 людей, имеющих данную патологию.

Результаты. Варианты виллизиева круга, такие как вариант с сочетанием нескольких неклассических вариаций артерий в пределах круга, аплазия обеих (одной) задних соединительных артерий, задняя трифуркация внутренней сонной артерии обнаруживаются у людей с цереброваскулярной патологией наиболее часто (на 8-21%), что позволяет отнести их к факторам риска.

Заключение. Образование и рост интимальных утолщений в местах разветвления сосудов виллизиева круга, а также постепенное истончение средней оболочки под ними являются проявлением атерогенеза и могут приводить к нарушениям мозгового кровообращения.

Ключевые слова: головной мозг, виллизиев круг, артерии, нарушения мозгового кровообращения.

Abstract.

Objectives. To determine the morphological patterns of the arterial circle of the human cerebrum (circle of Willis), contributing to the development of cerebral circulation disorders.

Material and methods. Macroscopically, histologically, histochemically, immunohistochemically and morphometrically the circle of Willis in 467 dead humans, whose cause of death is not associated with cerebral circulation disturbances as well as the data of computerized tomography in 100 people with this pathology have been studied.

Results. Variations of Willis circle, such as the combined type of several non-classic variations of arteries within the circle, aplasia of both (or one) posterior communicating arteries, posterior trifurcation of the interior carotid artery have been found in people with cerebrovascular disease most often (by 8-21%), which allows us to include them into the risk factors.

Conclusion. The formation and growth of intimal thickening in the places of vascular branching of the circle of Willis, and the gradual thinning of the tunica media under them is a manifestation of atherogenesis and can lead to the disorders of cerebral circulation.

Key words: cerebrum, circle of Willis, arteries, disorders of cerebral circulation.

В настоящее время имеются сведения о влиянии вариантов строения артериального русла головного мозга человека на состояние гемодинамики в мозге [1-3]. Неравномерное распределение тока крови при определенных вариантах строения артериального круга большого мозга может привести к возникновению аневризм сосудов, разрыв которых заканчивается таким грозным осложнением, как геморрагический инсульт, а при патологически вызванном снижении или прекращении кровотока по питающим сосудам может быть причиной развития ишемического инсульта [4]. Однако, несмотря на большое число работ о морфологии виллизиева круга человека, в основном они содержат описания отдельных вариантов его строения, как правило, у людей с нарушением мозгового кровообращения [1, 2]. В настоящее время мало сведений об имеющихся вариантах виллизиева круга у лиц, причина смерти которых не связана с цереброваскулярной патологией. Сравнение вариантов артериального круга большого мозга у людей, не страдавших расстройствами мозгового кровообращения, и у лиц, имеющих эту патологию, поможет определить группу риска в развитии цереброваскулярных заболеваний.

На протяжении жизни человека стенка мозговых артерий подвергается воздействию многих, в том числе и неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (артериальная гипертензия, изменение гемодинамической нагрузки, влияние токсических веществ, их метаболитов и др.). Долговременное воздействие патологических факторов сопровождается изменением структуры артерий головного мозга, что может привести к патологии мозгового кровообращения [4]. В литературе имеются противоречивые сведения о так называемых «подушках» в местах ветвления сосудов мозга, которые, по сведениям одних авторов [4-6], являются приспособлениями местной регуляции кровотока в мозге, а по другим - проявлением атерогенеза [7]. Нет единого мнения о наличии средней оболочки в местах ветвления сосудов артериального круга большого мозга, отсутствие которой, по данным отдельных авторов [4], рассматривается как причина образования аневризм. Имеются разрозненные сведения о динамике морфогенеза средней оболочки сосудов в области разветвлений артериального круга большого мозга под воздействием

гемодинамического фактора, что позволило бы установить критические периоды в жизни человека, когда велика вероятность выпячивания стенки под воздействием кровотока. Поэтому установление особенностей строения стенки сосудов виллизиева круга в различных его участках важно для выявления мест, где существует большая вероятность возникновения аневризм или стеноза сосудов.

Цель настоящего исследования – установить закономерности строения артериального круга большого мозга человека, способствующие возникновению нарушений мозгового кровообращения.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили препараты артериального круга большого мозга 467 человек (возраст 0-85 лет), причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, артериальной гипертензией, болезнями соединительной ткани и сахарным диабетом. Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 г. «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз г. Минска и Минской области.

Для изучения вариантов строения виллизиева круга у людей, страдающих нарушением мозгового кровообращения, методом компьютерной томографии (прижизненное исследование) изучены срезы (КТ-сканы) сосудов головного мозга у 100 человек в возрасте от 18 до 80 лет (паспортизированные пациенты), обратившихся в Минский городской диагностический центр. Исследование выполнялось на спиральном мультисрезовом компьютерном томографе Light Speed PRO-16 (Дженерал Электрик, США).

Макро-микроскопическим методом на препаратах головного мозга изучались варианты строения виллизиева круга. Гистологическим методом исследовались закономерности структурных и количественных параметров стенки сосудов артериального круга в разных его участках (в области бифуркации артерий и на участке между разветвлениями сосудов). Распределение исследованных лиц по возрастным группам было проведено согласно общепринятой в морфологии возрастной

периодизации, разработанной Институтом Физиологии детей и подростков АПН СССР, используемой в биологии и медицине. Серии гистологических препаратов сосудов (продольные и поперечные срезы) изучены после окраски гематоксилин-эозином, по ван Гизону и орсеином по Унна-Тенцеру. Морфометрия осуществлялась с помощью анализатора изображений «Биоскан» и программы Scion Image v.402.

Для объяснения возрастных процессов, происходящих в местах разветвлений сосудов виллизиева круга, гистохимически (окраска суданом III) исследованы области разветвления внутренних сонных артерий на конечные ветви у 30 умерших людей от 4-х до 75 лет.

Иммуногистохимическим методом в областях разветвления внутренних сонных артерий изучена экспрессия протеина Ki-67 (выявляется только в пролиферативной фазе клеточного цикла) клеток внутренней и средней оболочек у 30 умерших людей от 8 до 75 лет. В качестве контроля изучена экспрессия протеина Ki-67 в стенке сосудов на середине предкоммуникационных отрезков передних мозговых артерий у этих же людей. Для этого использовали моноклональные антитела - Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen, Clone: MIB-1 (производство DakoCytomation, Германия). Интенсивность иммуногистохимической реакции на снимках оценивали с помощью полуколичественной шкалы [8]. Иммуногистохимическое и гистохимическое исследование проводили на базе иммуногистохимической лаборатории отделения общей патологии УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Фотографии препаратов изготовлены на микроскопе OLYMPUS CX31 с использованием цифровой фотокамеры Leica DC200. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц «Microsoft Excel 2007» и диалоговой системы «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

В результате исследования артериального круга большого мозга у умерших людей, причина смерти которых не связана с нарушением мозгового кровообращения, установ-

лено, что виллизиев круг взрослого человека в форме, которую традиционно рассматривают в качестве классической, обнаружен в 34,35% случаев. При классическом строении артериального круга большого мозга у взрослого человека внутренние сонные артерии на уровне перекреста зрительных нервов отдают задние соединительные артерии и делятся на конечные ветви: переднюю мозговую диаметром $2,4 \pm 0,1$ мм справа и $2,5 \pm 0,1$ мм слева и среднюю мозговую диаметром $3,3 \pm 0,2$ мм справа и $3,3 \pm 0,1$ мм слева артерии. Задние соединительные артерии соединяются с задними мозговыми артериями диаметром $2,4 \pm 0,1$ мм справа и $2,6 \pm 0,1$ мм слева, которые являются конечными ветвями базилярной артерии. Обе передние мозговые артерии впереди перекреста зрительных нервов соединяются передней соединительной артерией диаметром $1,6 \pm 0,2$ мм, которая в 1,4 раза превосходит заднюю соединительную артерию (диаметр $1,2 \pm 0,2$ мм справа и $1,1 \pm 0,1$ мм слева).

Неклассические варианты строения виллизиева круга выявлены в 65,65% случаев. Они различаются вариациями сосудов переднего и заднего отделов круга. К вариантам с нетипичными вариациями сосудов в переднем отделе круга относятся:

1. Наличие нескольких (2–3) передних соединительных артерий – 2,35% наблюдений. Диаметр этих артерий в 70% случаев приблизительно равный либо одна артерия толще других в 1,5–3 раза – 30% случаев.

2. Расщепление передней соединительной артерии, которая, начавшись одним стволом, делится на 2 ветви приблизительно одинакового диаметра – в 3,06% случаев.

3. Наличие срединной артерии мозолистого тела (добавочная передняя мозговая артерия) обнаружено в 4% случаев. Данная артерия отходит от передней соединительной артерии между передними мозговыми; ее диаметр либо равен диаметру передней мозговой артерии (58,82% наблюдений), либо меньше (41,18% случаев).

4. Одноствольный тип передних мозговых артерий выявлен в 3,06% случаев. При этом варианте на месте передней соединительной артерии наблюдается слияние начальных отрезков передних мозговых артерий в общий ствол диаметром от 3,2 до 3,9 мм, который на уровне колена мозолистого тела делится на

2–4 артерии толщиной от 2,0 до 2,4 мм, что имеет место в 38,46% случаев. В 61,54% случаев несколько лобно-полюсных ветвей отходят к обоим полушариям от места слияния передних мозговых артерий в один ствол.

5. Пристеночный контакт передних мозговых артерий установлен в 3,06% случаев, когда передняя соединительная артерия отсутствует, но между передними мозговыми артериями имеется фистула.

6. Передняя трифуркация внутренней сонной артерии обнаружена в 2,82% случаев. При этом варианте от одной внутренней сонной артерии отходят две передние мозговые артерии диаметром $2,70 \pm 0,34$ мм и средняя мозговая артерия диаметром $3,53 \pm 0,36$ мм, а от противоположной внутренней сонной артерии к передним мозговым артериям направляется тонкая веточка диаметром $1,50 \pm 0,51$ мм, замыкающая артериальный круг большого мозга.

7. Отсутствие (аплазия) передней соединительной артерии выявлена в 1,41% случаев; в данном случае виллизиев круг разомкнут. Передняя соединительная артерия может отсутствовать и при других вариантах строения артериального круга большого мозга (одностовольный тип передней мозговой артерии, пристеночный контакт передних мозговых артерий), однако в таких случаях сохраняется анастомоз между передними мозговыми артериями.

8. Наличие возвратной артерии (Гейбнера) выявлено в 0,94% наблюдений. Она отходит от передней мозговой артерии на уровне передней соединительной артерии, направляется назад и следует вдоль средней мозговой артерии.

9. Сплетениевидный тип передней мозговой артерии обнаружен в 0,47% случаев. При этом варианте происходит разделение предкоммуникационного отрезка передней мозговой артерии в виде сети.

К неклассическим вариантам виллизиева круга, при котором нетипичные вариации его сосудов обнаруживаются в заднем отделе круга, относятся следующие:

1. Задняя трифуркация одной внутренней сонной артерии выявлена в 15,76% случаев. При данном варианте от внутренней сонной артерии отходят передняя, средняя и задняя мозговые артерии. При этом

задняя мозговая артерия (посткоммуникационная часть) отходит от внутренней сонной артерии, являясь как бы продолжением крупной задней соединительной артерии и по диаметру приблизительно равна ей. Предкоммуникационная часть задней мозговой артерии на стороне задней трифуркации внутренней сонной артерии, примыкающая к базилярной артерии, гипоплазирована в 65,67% случаев, а в 34,33% случаев гипоплазии диаметр ее такой же, как и задней соединительной артерии.

2. Задняя трифуркация обеих внутренних сонных артерий – в 2,12% наблюдений.

3. Аплазия (отсутствие) одной задней соединительной артерии наблюдается в 14,36% случаев.

4. Аплазия обеих задних соединительных артерий выявлена в 1,18% случаев.

5. Удвоение задней соединительной артерии – в 0,47% случаев.

6. Сплетениевидный тип базилярной артерии обнаружен в 0,47% случаев, когда между позвоночными артериями нет полного слияния и между ними сохраняются анастомозы в виде сети либо когда от краниального отдела базилярной артерии отходит 5–9 мелких артерий диаметром от 0,4 до 1,4 мм, которые, сливаясь, образуют сплетение.

Неклассические вариации сосудов виллизиева круга, описанные выше, могут сочетаться в пределах круга (сочетанный вариант). Сочетанные варианты артериального круга большого мозга у людей, умерших от причин, не связанных с расстройствами мозгового кровообращения, обнаружены в 10,12% случаев.

Варианты виллизиева круга, выявленные в 0,47–4% случаев, были отнесены к группе «редких вариантов», которые в сумме составили 25,41%. Это, как правило, варианты сосудов в переднем отделе артериального круга большого мозга.

При прижизненном исследовании анатомии виллизиева круга у людей, имеющих цереброваскулярную патологию, методом компьютерной томографии не было выявлено ни одного случая классического варианта круга. Были обнаружены следующие неклассические варианты:

1. Сочетанный вариант виллизиева круга выявлен в 31% случаев, что на 20,8% случаев чаще, чем у людей, умерших от других причин ($p < 0,001$). При этом в пределах артериально-

го круга в 83,87% случаев наблюдались две неклассические вариации сосудов, а в 16,13% случаев – три неклассические вариации.

2. Аплазия задней соединительной артерии обнаружена в 25% случаев. Это на 10,64% чаще, чем у людей, умерших от других причин ($p<0,01$).

3. Задняя трифуркация одной внутренней сонной артерии обнаружена в 24% случаев. Это на 8,24% чаще, чем у людей, умерших от других причин ($p<0,05$).

4. Аплазия обеих задних соединительных артерий у пациентов с цереброваскулярной патологией, отмечена в 20% наблюдений, что на 18,82% чаще, чем у людей, не страдавших нарушением мозгового кровообращения ($p<0,001$).

Редкие варианты виллизиева круга у людей с нарушением мозгового кровообращения сочетались с другими вариантами круга и вошли в группу сочетанных вариантов.

При анализе вариантов строения виллизиева круга у людей, не имевших нарушений мозгового кровообращения, и страдающих ею, выявлены варианты, которые наиболее часто (на 8-21% случаев) обнаруживаются у пациентов с нарушением мозгового кровообращения: сочетанный вариант виллизиева круга, отсутствие обеих (одной) задних соединительных артерий и задняя трифуркация внутренней сонной артерии (табл. 1). Следовательно, люди с указанными вариантами входят в группу риска.

В результате исследования особенностей строения стенки артерий в области разветвлений сосудов артериального круга большого мозга человека на протяжении постнатального периода онтогенеза установлено, что толщина внутренней оболочки увеличивается в виде подушек, а средняя оболочка постепенно истончается. Динамика изменения толщины внутренней оболочки и средней оболочки в области разветвления сосудов виллизиева круга была показана на примере разветвления внутренней сонной артерии на конечные ветви (рис. 1А). Формирование интимальных утолщений начинается приблизительно с 2-х лет, когда происходит образование и постепенное неравномерное нарастание их по высоте и ширине, при этом средняя оболочка значительно отстает в росте по сравнению с таковой вне разветвлений артерий круга.

После 22-х лет отмечается медленное равномерное нарастание толщины подушек как в области апикального (рис. 1Б), так и латеральных углов. Этот период связан с психоэмоциональной нагрузкой молодых людей (учеба), влиянием вредных факторов (курение), нерациональным питанием (ожирение), что может приводить к гипертонии. Средняя оболочка с начала данного периода под интимальными утолщениями начинает плавно истончаться.

С рождения человека до 55 лет скорость увеличения интимальных подушек в области апикального угла ветвления внутренней сон-

Таблица 1 – Сравнительная характеристика наиболее частых вариантов строения виллизиева круга у людей, не страдавших нарушением мозгового кровообращения (НМК), и имеющих данную патологию

Варианты виллизиева круга у людей, не имеющих НМК	Варианты виллизиева круга у людей с НМК
Классический вариант	
(34,35%)	Отсутствовал
Группа «редких вариантов»	
(25,41%)	Отсутствовала
Задняя трифуркация внутренней сонной артерии	
(15,76%)	(24%)
Аплазия задней соединительной артерии	
(14,36%)	(25%)
Сочетанный вариант	
(10,12%)	(31%)
Аплазия обеих задних соединительных артерий	
(1,18%)	(20%)

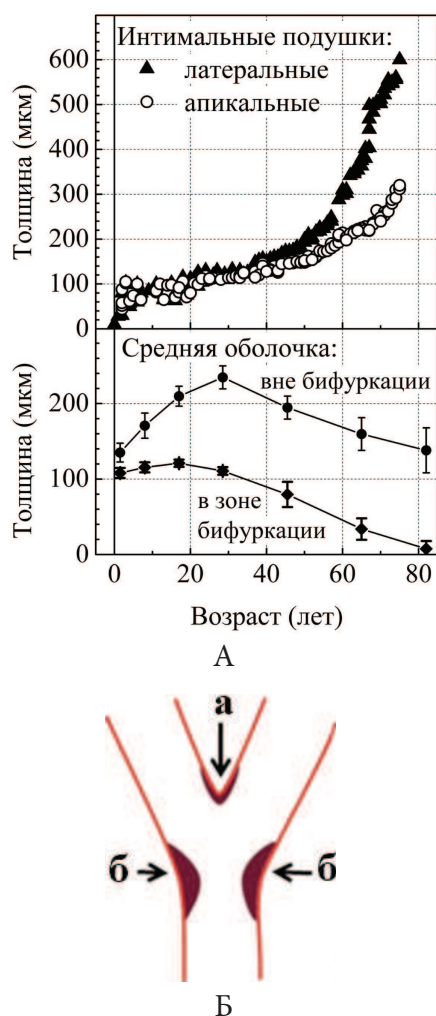


Рисунок 1 – Динамика изменения толщины внутренней и средней оболочек в области разветвления внутренних сонных артерий и на участках вне бифуркации сосудов (А); углы бифуркации сосудов (Б): апикальный (а), латеральный (б).

ной составляет $1,67 \pm 0,40$ мкм в год ($p < 0,05$). Скорость роста интимальных утолщений, расположенных в области латеральных углов изучаемых артерий, составляет $2,32 \pm 0,53$ мкм в год ($p < 0,05$).

С 56 лет происходит период быстрого роста интимальных подушек, который совпадает с выходом человека на пенсию. В этот период происходит значительное увеличение толщины интимальных подушек и истончение средней оболочки под ними вплоть до ее исчезновения. После 56 лет скорость роста интимальных утолщений, расположенных в области латеральных углов разветвления внутренней сонной артерий, составляет

$19,94 \pm 1,24$ мкм/год, а в области апикальных углов – $6,03 \pm 0,75$ мкм/год ($p < 0,05$).

Таким образом, в динамике роста интимальных утолщений выделены 3 периода: 1) формирования - от рождения до 21 года, 2) медленного роста - 22-55 лет и 3) быстрого роста - после 56 лет. Средняя оболочка под интимальными утолщениями постепенно истончается: в 22-35 лет - уменьшается на 53% ($U=0,0$, $p < 0,05$) по сравнению с толщиной средней оболочки в областях вне бифуркации, в 36-55 лет - на 59% ($U=15,0$, $p=0,03$), а в 56-74 года - на 79% ($U=0,0$, $p=0,01$) либо отсутствует вовсе. Выраженное истончение средней оболочки под действием силы тока крови в области апикального угла бифуркации следует рассматривать как одну из причин формирования аневризмы, так как именно здесь они обнаруживаются чаще всего [4].

Для подтверждения утверждения, что образование интимальных утолщений является проявлением атерогенеза, гистохимическим методом (окраска суданом) в интимальных подушках, расположенных в местах разветвления сосудов виллизиева круга, выявлены липидные включения в виде пятен и полосок оранжевого цвета у детей первого и второго детского периодов (4-12 лет). С увеличением возраста человека количество липидных скоплений в интимальных подушках нарастает, особенно на границе со средней оболочкой.

Иммуногистохимическим методом в подростковом и юношеском возрасте (13-21 год), а также в первом периоде зрелого возраста (22-35 лет) интенсивность окраски на экспрессию протеина Ki-67 клеток интимы и медиа в месте бифуркации внутренних сонных артерий (область разветвления сосудов) оценена как умеренная. Концентрация Ki-67-положительных клеток в интимальной подушке наблюдается ближе к внутренней эластической мембране. При этом прослеживается закономерность: чем больше высота интимальной подушки, тем больше экспрессия протеина Ki-67. Так как интимальная подушка растет, то в ней образуются новые сосуды. Это сопровождается пролиферацией (делением) клеток, поэтому Ki-67-положительные клетки обнаруживаются также в интима по периметру образующихся сосудов. В контрольных препаратах интенсивность окраски Ki-67-положительных клеток внутренней и средней оболочки выражена слабо.

Пролиферирующие клетки внутренней оболочки сосудов представляют собой как бы основу вновь формирующегося слоя интимы - «неоинтимы», которая прорастает новообразованными сосудах (неоваскуляризация), что подтверждается накоплением Ki-67-положительных клеток в непосредственной близости от микрососудов. Образование микрососудов в интимальных утолщениях следует рассматривать в качестве источника факторов роста и цитокинов, которые, в свою очередь, активируют атеросклеротический процесс. Факторы роста и цитокины, выделяемые под влиянием модифицированных (окисленных) липопротеинов и других веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки, вызывают миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток из средней оболочки, что, вероятно, может способствовать истончению средней оболочки. Пролиферативная активность клеток интимы и медики стенки артерий в области бифуркации сосудов виллизиева круга свидетельствует об активности атерогенеза и обусловлена репаративными процессами. Таким образом, наше исследование подтверждает данные отдельных авторов [8], которые считают, что интимальные утолщения - это проявления атерогенеза, и противоречит другим [3-5], относящим интимальные подушки к механизмам регуляции кровотока.

Заключение

У людей, страдающих цереброваскулярными болезнями, артериальный круг большого мозга представлен неклассическими вариантами. Среди них наиболее часто (на 8-21% чаще, чем у людей, не страдавших цереброваскулярными болезнями ($p < 0,05$)) выявляются сочетанный вариант виллизиева круга (несколько неклассических вариаций артерий в пределах круга), отсутствие обеих (одной) задних соединительных артерий, задняя трифуркация внутренней сонной артерии, следовательно, люди с указанными вариантами входят в группу риска.

Образование и рост интимальных утолщений в области разветвлений сосудов ар-

териального круга большого мозга, а также постепенное истончение средней оболочки под ними, которое начинается с конца 2-го года жизни человека, являются проявлением атерогенеза и могут приводить к развитию нарушений мозгового кровообращения. Критическими возрастными периодами являются: 1-й период начинается с 30-35 лет, когда происходит значительное истончение средней оболочки в апикальном углу бифуркации сосудов виллизиева круга, что может вызвать деформацию стенки (образование аневризмы), и 2-ой период - с 56 лет, когда высота интимальных утолщений, расположенных в области латеральных углов бифуркации сосудов круга, значительно нарастает, что может привести к стенозу сосуда (ишемический инсульт).

Литература

1. Маркин, С. П. Частота задней трифуркации внутренней сонной артерии у больных цереброваскулярными заболеваниями / С. П. Маркин, А. В. Горбунов // IX Всерос. съезд неврологов : материалы. - Ярославль, 2006. - С. 439.
2. Фёдоров, О. О. Строение артериального круга большого мозга человека при цереброваскулярных расстройствах / О. О. Фёдоров, А. В. Горбунов // Человек и лекарство : материалы XIV Рос. нац. конгр., Москва, 16-20 апр. 2007 г. - М., 2007. - С. 146.
3. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke / A. W. Hoksbergen [et al.] // Cerebrovasc. Dis. - 2003. - Vol. 16, N 3. - P. 191-198.
4. Медведев, Ю. А. Болезнь сочленений мышечных сегментов виллизиева круга - плацдарм для возникновения бифуркационных аневризм мозга / Ю. А. Медведев, Ю. М. Забродская // Актуальные вопросы общей и патологической анатомии : сб. науч. тр. - СПб., 1999. - С. 23-25.
5. Мотавкин, П. А. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения / П. А. Мотавкин, В. М. Черток. - М. : Медицина, 1980. - 198 с.
6. Структурные особенности полиповидных подушек артерий и их значимость в регуляции регионарной гемодинамики / С. В. Шорманов и [др.] // Астрахан. мед. журн. - 2007. - Т. 2, вып. 2. - С. 210-211.
7. Rekhter, M. D. Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques / M. D. Rekhter, D. Goldon // Am. J. Pathol. - 1995 Sep. - Vol. 147, N 3. - P. 668-677.
8. Коржевский, Д. Э. Краткое изложение гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов : монография / Д. Э. Коржевский. - СПб. : Кроф, 2005. - 48 с.

Поступила 29.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Markin SP, Gorbunov AB. Chastota zadnei trifurkatsii vnutrennei sonnoi arterii u bol'nykh tserebrovaskuliarnymi zabolevaniyami [Frequency of a back trifurcation of an internal carotid at patients with cerebrovascular diseases]. IX Vseros s"ezd nevrologov: materialy. Yaroslavl, RF; 2006. P. 439.
2. Fedorov OO, Gorbunov AB. Stroenie arterial'nogo kruga bol'shogo mozga cheloveka pri tserebrovaskuliarnykh rasstroistvakh [A structure of an arterial circle of a big brain of the person at cerebrovascular disorders]. Chelovek i lekarstvo: materialy XIV Ros nats kongr, Moskva, 16-20 apr 2007 g. Moscow, RF; 2007. P. 146.
3. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csáti G, Siró P, Fülesdi B. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2003;16(3):191-8.
4. Medvedev YuA, Zabrodskaya YuM. Bolezn' sochlenenii myshechnykh segmentov villizieva kruga – platsdarm dlia vozniknoveniia bifurkatsionnykh anevrizm mozga [Illness of joints of muscular segments of a villiziyev of a circle – the base for developing of bifurcation aneurisms of a brain]. Aktual'nye voprosy obshchei i patologicheskoi anatomii: sb nauch tr. Saint-Petersburg, RF; 1999. P. 23-5.
5. Motavkin PA, Chertok VM. Gistofiziologiya sosudistykh mekhanizmov mozgovo krovoobrashcheniia [Gistofiziologiya of vascular mechanisms of a cerebral circulation]. Moscow, RF: Meditsina; 1980. 198 p.
6. Shormanov SV, Yaltsev AV, Shormanov IS, Kulikov SV. Strukturnye osobennosti polipovidnykh podushek arterii i ikh znachimost' v regulatsii regionarnoi gemodinamiki [Structural features of polypiform pillows of arteries and their importance in a regulation of a regionarny hemodynamics]. Astrakhan Med Zhurn. 2007;2(vyp 2):210-1.
7. Rekhter MD, Gordon D. Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. Am J Pathol. 1995 Sep;147(3):668-77.
8. Korzhevskiy DE. Kratkoe izlozhenie gistologicheskoi tekhniki dlia vrachei i laborantov-gistologov [A summary of histological equipment for doctors and laboratory assistants histologists]: monografiia. Saint-Petersburg, RF: Krof; 2005. 48 p.

Received 29.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Трушель Н.А. – д.м.н., заведующая кафедрой нормальной анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра нормальной анатомии. E-mail: trusheln@rambler.ru – Трушель Наталия Алексеевна.

© ЛЫСЕНКО О.В., 2016

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПЛАНОВЫЕ МАЛЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ЛЫСЕНКО О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 52-59.

SOME FEATURES OF THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF WOMEN BEFORE PLANNED MINOR GYNECOLOGICAL SURGICAL INTERVENTIONS

LYSENKA V.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):52-59.

Резюме.

Цель – выявить особенности психологического статуса пациенток репродуктивного возраста перед предстоящими плановыми малыми гинекологическими операциями.

Материал и методы. Основную группу составили 40 пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические отделения для проведения малых гинекологических операций в плановом порядке. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. Все госпитализированные женщины обследованы согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Применялись методики психологического тестирования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты. В группе женщин перед проведением малых гинекологических операций преобладают пациентки со средним уровнем тревожности, низким уровнем агрессивности, высоким уровнем фрустрированности, средним уровнем ригидности.

В основной группе, в сравнении с контрольной, достоверно чаще встречаются пациентки с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности, что, несомненно, связано с предстоящим оперативным вмешательством.

Заключение. Достоверно большее количество женщин в основной группе с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности указывает на то, что необходимо помнить о психопрофилактической подготовке перед проведением любых оперативных вмешательств, которая должна начинаться в женской консультации и завершаться в стационарах.

Ключевые слова: психологический статус, малые гинекологические операции.

Abstract.

Objectives. To identify features of the psychological status of the female patients of the reproductive age before the planned minor gynecological operations.

Material and methods. The main group consisted of 40 reproductive age female patients, admitted to the gynecological departments for conducting planned minor gynecological operations. The control group included 20 healthy women of the reproductive age. All hospitalized women were examined according to the existing normative documents of the Belarusian Ministry of Health. The psychological testing was also applied.

Statistical data processing was performed with the use of the software package «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), adapted for biomedical research. $P < 0,05$ (5%) was considered as a significant one.

Results. An average level of anxiety, low level of aggressiveness, high level of frustration, average level of rigidity dominated in the group of women before minor gynecological operations.

Patients with high levels of situational and personal anxiety reliably more often occurred in the main group, in comparison with the control one, that undoubtedly was associated with the upcoming surgical intervention.

Conclusions. A reliably greater number of women with high levels of situational and personal anxiety in the main group indicates that it is necessary to remember about psychoprophylactic preparation before carrying out any surgical interventions, which should be started in maternity consultation centers and finished in hospitals.

Key words: psychological status, minor gynecological operations.

Среди многочисленных проблем современной медицины проблема сочетанной психосоматической патологии в наибольшей степени объединяет специалистов разных профессий. Проблема физического и психического здоровья человека очень широка и многогранна. Выдающиеся клиницисты прошлого века придавали большое значение психическому фактору в происхождении и течении многих болезней. Несомненно, что врач на своем пути встречается с пациентом как с данностью, в первую очередь с человеком, с его телесным и душевным здоровьем или отсутствием такового [1].

Зачастую психосоматические нарушения у пациенток акушерско-гинекологического профиля не вызывают какого-либо структурного повреждения органа. Функциональный и фазовый характер репродуктивной системы и эмоциональной атмосферы, окружающей ее, создают ситуационный физиологический стресс. Биологические, эмоциональные и функциональные модификации этого физиологического стресса могут легко трансформировать нормальную ситуацию в ситуацию патологического стресса, создавая условия психосоматического риска.

При действии стрессовых факторов человек отвечает, главным образом, эмоциональными реакциями и проблема стресса является, в основном, проблемой эмоционального стресса. К. В. Судаковым было показано, что наиболее реактивным к действию экстремальных и повреждающих факторов является эмоциональный аппарат, который первым включается в стрессовую реакцию [2].

Было отмечено, что госпитализация женщины является дополнительным стрессогенным фактором, неблагоприятно сказывающимся на психосоматическом статусе женщины. Важное значение при этом имеют индивидуально-типологические особенности нервно-психической сферы пациентов. От этих

особенностей зависит адекватная психическая реакция на необходимость операции, а также быстрая соматическая и психологическая реабилитация [1, 3, 4, 5].

К сожалению, практическое здравоохранение не всегда ориентировано на снятие психологического напряжения пациентов, изучение индивидуально-типологических особенностей их нервно-психической сферы. Все вышесказанное послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – выявить особенности психологического статуса пациенток репродуктивного возраста перед предстоящими плановыми малыми гинекологическими операциями.

Материал и методы

Всего нами обследовано 60 женщин. Основную группу составили 40 пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические отделения родовспомогательных стационаров г. Витебска за период 2009-2012 гг. для проведения малых гинекологических операций (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, пункция брюшной полости через задний свод влагалища) в плановом порядке. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Все госпитализированные женщины обследованы перед проведением малых гинекологических операций согласно действующим нормативным документам МЗ РБ.

Перед проведением малых гинекологических оперативных вмешательств применялись методики психологического тестирования для оценки:

– тревожности – постоянно или ситуативно проявляемое свойство человека приходить в состояние повышенного беспокойства,

испытывать страх и тревогу в специфических социальных ситуациях, связанных или с экзаменационными испытаниями, или с повышенной эмоциональной или физической нагрузкой, порожденной причинами иного характера;

– фрустрации (от латинского *frustratio* – обман, неудача, тщетное ожидание, расстройство, разрушение планов, замыслов) – психологическое состояние, возникающее в ситуации разочарования, неосуществления какой-либо значимой для человека цели, потребности; проявляется в гнетущем напряжении, тревожности, чувстве безысходности и отчаяния; возникает в ситуации, которая воспринимается личностью как неотвратимая угроза достижению значимой для неё цели, реализации той или иной её потребности; сила фрустрации зависит как от степени значимости блокируемого действия, так и от близости его к намеченной цели;

– агрессивности (от латинского *aggressio* – нападать) – свойство личности, выраженное в предпочтении использования насильственных методов для достижения своих целей;

– ригидности (от латинского *rigidus* – жесткий, твердый) – неготовность к изменениям программы действия в соответствии с новыми ситуационными требованиями; различают когнитивную, аффективную и мотивационную ригидность.

В рамках настоящего исследования мы использовали следующие методики психологического тестирования:

– тест «Самооценка психических состояний» (по Г. Айзенку) [6], состоящий из четырех блоков по 10 вопросов для оценки таких состояний, как тревожность, фрустрация, агрессивность, ригидность;

– тест «Склонны ли Вы к фрустрации» [6], состоящий из 12 вопросов, позволяющих более точно оценить состояние фрустрации у испытуемого;

– шкала «Сила Я» ММРІ (Миннесотский многоаспективный личностный опросник) [6], состоящая из 64 вопросов, позволяющая оценить личностную зрелость, реалистичность, рациональность суждений и поступков, объективность оценок;

– шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина [6], позволяющая измерить тревожность как свой-

ство личности, как состояние в определенный момент в прошлом, настоящем и будущем и включающая две подшкалы СТ (ситуативной тревожности) и ЛТ (личностной тревожности), каждая из которых содержит по 20 пунктов суждений, с каждым из которых испытуемый выражает свое согласие или несогласие по четырехбалльной системе ответов. Данная шкала является чувствительным и достаточно информативным методом оценки психотерапевтического воздействия, позволяет внести коррективы в проводимое лечение.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. В случаях, когда распределение сравниваемых признаков не удовлетворяло закону нормального распределения признака, применяли непараметрические методы. В случаях распределения, отличного от нормального, либо в случаях, если данные не носили количественного характера, результаты исследования представляли в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%; 75%) – верхний и нижний квартили [7, 8, 9]. Данные по долям представляли в виде $\% \pm m$, где $\%$ – значение доли в процентах, m – стандартная ошибка доли [7]. Для сравнения групп по качественному признаку применялся критерий χ^2 [9]. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил 40,0 (36,0; 42,0) лет, контрольной – 39,0 (35,0; 43,0) лет. Таким образом, группы были сопоставимы по возрастному составу ($p > 0,05$).

Все женщины были госпитализированы в стационар для проведения малых оперативных вмешательств в плановом порядке и обследованы согласно действующим клиническим протоколам. У всех обследованных пациенток не выявлено острых или обострения хронических экстрагенитальных заболеваний, а все данные рутинного клинико-лабораторного обследования в обеих группах находились в пределах референтных значений.

При тестировании по методике Айзенка (рис. 1) установлено, что низкий уровень

тревожности в исследуемой группе имели 10 (25,0%) женщин. В контрольной группе такой же уровень тревожности имели 7 (35,0%) опрошенных. Однако порога статистической значимости по данному показателю не достигнуто ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$). Средний уровень тревожности также статистически не различался между группами ($\chi^2=0,03$; $p=0,9$): в основной – 23 (57,5%) человека, в контрольной – 11 (55,0%) женщин. Высокий уровень тревожности в основной группе выявлен у 7 (17,5%) женщин, тогда как в контрольной – у 2 (10,0%) женщин ($\chi^2=0,6$; $p=0,4$).

Необходимо дополнить, что в обеих группах преобладали женщины со средним уровнем тревожности.

В основной группе низкий уровень фрустрированности отмечен у 15 (37,5%) пациенток, в контрольной – у 4 (20,0%) женщин

($\chi^2=1,9$; $p=0,2$). Средний уровень данного состояния в основной группе выявлен у 18 (45,0%) женщин, в контрольной – у 14 (70,0%) опрошенных ($\chi^2=3,35$; $p=0,07$). Высокий уровень фрустрированности наблюдался у 7 (17,5%) женщин основной и 2 (10,0%) – контрольной группы ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$, рис. 2). Как видно из приведенных выше данных, не достигнуто порога статистической значимости относительно различных уровней фрустрированности между группами, хотя основной вклад в пределах каждой группы внесли пациентки со средним уровнем данного состояния.

Оценка агрессивности при тестировании по методике Айзенка (рис. 3) показала, что низкий уровень данного состояния статистически значимо чаще встречается в основной группе, чем в контрольной: 23 (57,5%) и 5 (25,0%) женщин соответственно ($\chi^2=5,66$; $p=0,02$). В

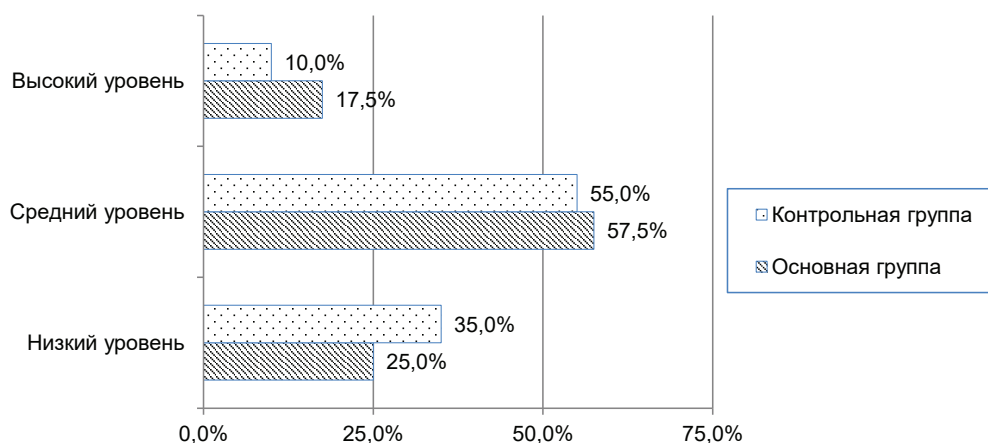


Рисунок 1 – Оценка уровня тревожности обследованных женщин по методике Айзенка.

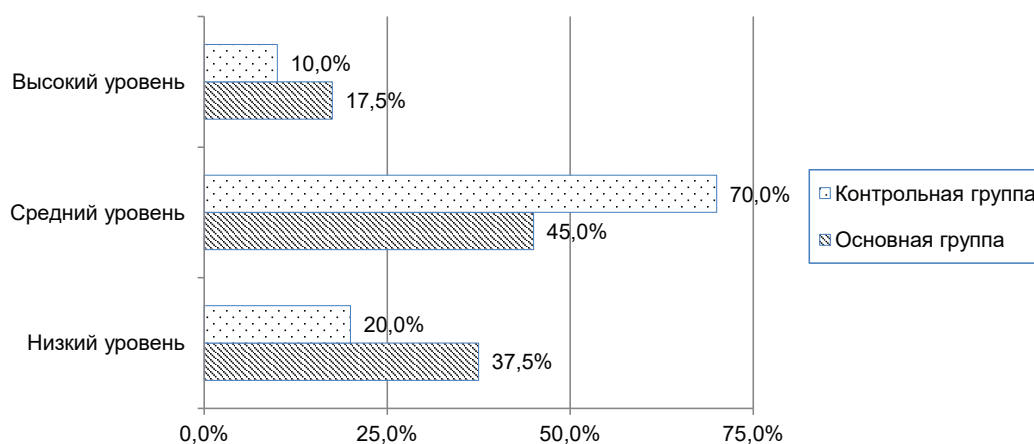


Рисунок 2 – Оценка уровня фрустрированности обследованных женщин по методике Айзенка.

свою очередь, средний уровень агрессивности статистически чаще встречается в контрольной группе, чем в основной – 13 (65,0%) против 14 (35,0%) женщин контрольной группы ($\chi^2=4,85$; $p=0,03$). Пациенток с высоким уровнем агрессивности в основной группе было 3 (7,5%) человека, а в контрольной группе – 2 (10,0%) женщины, а порога статистической значимости по данному показателю не достигнуто ($\chi^2=0,11$; $p=0,7$). Необходимо отметить, что основной вклад в основной группе вносят пациентки с низким уровнем агрессивности, а в контрольной – со средним уровнем данного состояния.

При использовании теста «Склонны ли вы к фрустрации» (рис. 4) выявлено: 33 (82,5%)

пациентки основной группы и 14 (70,0%) женщины контрольной группы имеют устойчивую тенденцию к фрустрации ($\chi^2=1,23$; $p=0,3$). Фрустрация отсутствует у 7 (17,5%) и у 6 (30,0%) женщин основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2=1,23$; $p=0,3$). Статистических различий относительно фрустрированности между группами не получено, а основной вклад в обеих группах внесли женщины с устойчивой тенденцией к фрустрации.

При исследовании ригидности по методике Айзенка выяснилось, что женщины со средним уровнем ригидности составляют 72,5% (29 человек) исследуемой группы и 80,0% (16 человек) контрольной группы ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$).

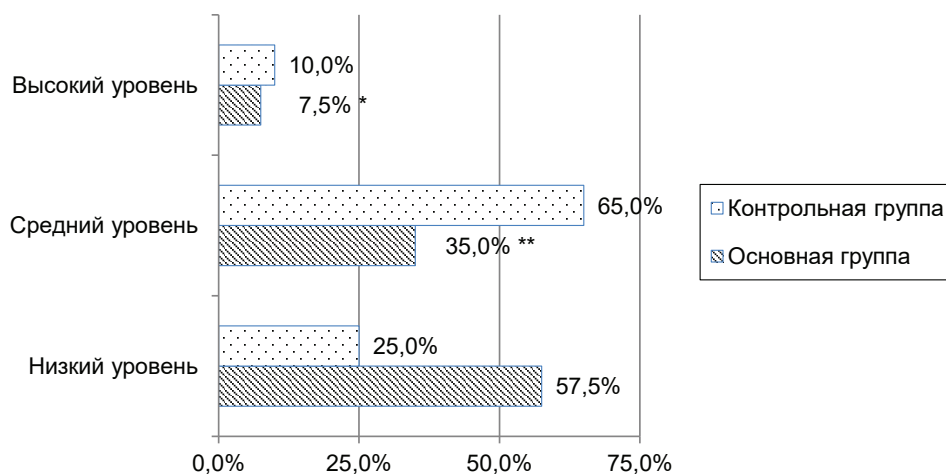


Рисунок 3 – Оценка уровня агрессивности обследованных женщин по методике Айзенка:

- * – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой ($p=0,02$);
- ** – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой ($p=0,03$).

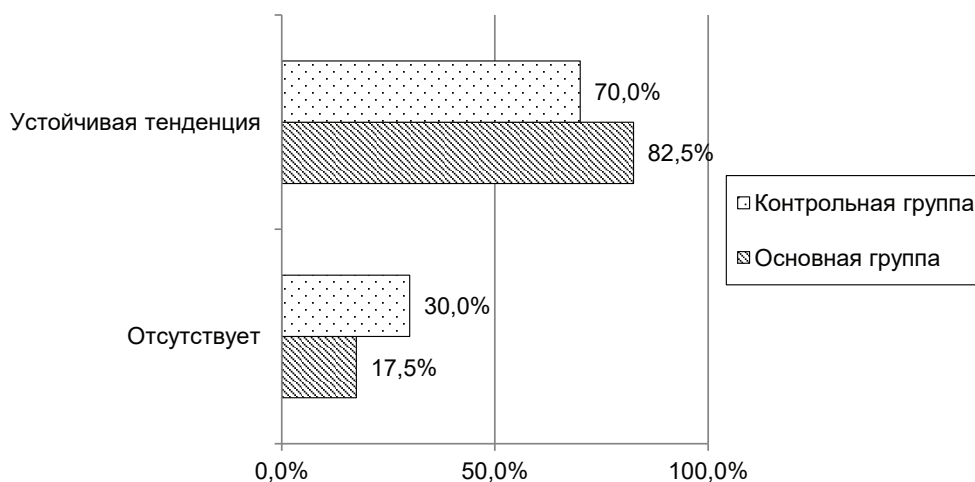


Рисунок 4 – Оценка склонности к фрустрации.

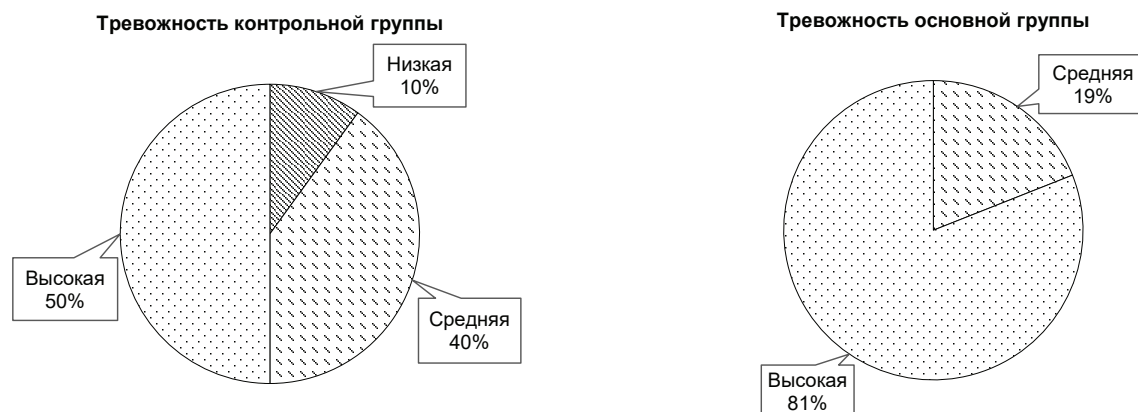


Рисунок 5 – Оценка ситуативной тревожности.

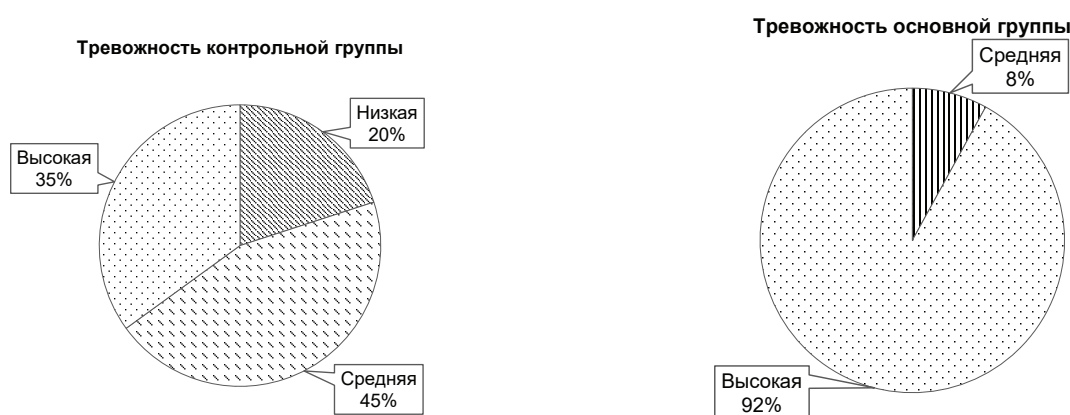


Рисунок 6 – Оценка личностной тревожности.

При тестировании по методике «Сила Я» высокую оценку получили 16 (40,0%) опрошенных из исследуемой группы и 12 (60,0%) – из контрольной ($\chi^2=2,14$; $p=0,1$). Выявлено, что 24 (60,0%) пациентки основной группы и 8 (40,0%) женщин контрольной группы имеют низкую оценку по этой методике ($\chi^2=2,14$; $p=0,1$).

Оценка тревожности производилась также по методике Спилберга (рис. 5). Несмотря на то, что в обеих группах преобладали пациентки с высоким уровнем ситуативной тревожности, в исследуемой группе высокий уровень ситуативной тревожности встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной ($\chi^2=6,9$; $p=0,01$): 33 (82,5%) и 10 (50,0%) женщин соответственно. Средний уровень ситуативной тревожности выявлен у 7 (17,5%) пациенток основной и у 8 (40,0%) женщин контрольной групп соответственно ($\chi^2=3,6$; $p=0,6$), а порога статистической значимости относительно данного показателя не

достигнуто. Низкий уровень ситуативной тревожности не выявлен ни у одной из пациенток основной группы и только у 2 (10,0%) женщин основной группы ($\chi^2=1,58$; $p=0,2$), порога статистической значимости относительно данного показателя также не достигнуто.

Личностная тревожность в основной группе распределилась следующим образом (рис. 6): высокий уровень личностной тревожности достоверно чаще выявлялся в основной группе ($\chi^2=32,39$; $p<0,0001$): 37 (92,5%) пациенток основной группы против 4 (20,0%) женщин контрольной группы. Средний уровень личностной тревожности статистически значимо чаще диагностировался в контрольной группе ($\chi^2=11,72$; $p=0,0006$): у 3 (7,5%) и 9 (45,0%) женщин основной и контрольной групп соответственно. Низкий уровень данного состояния также статистически значимо чаще выявлялся ($\chi^2=12,19$; $p=0,0005$) в контрольной группе (7 (35,0%) женщин), в основной группе отсутствовали пациентки с низким уровнем личностной

тревожности. Кроме того, в основной группе преобладали пациентки с высоким уровнем личностной тревожности, а в контрольной – со средним.

Заключение

1. В группе женщин перед проведением малых гинекологических операций преобладают пациентки со средним уровнем тревожности, низким уровнем агрессивности, высоким уровнем фрустрированности, средним уровнем ригидности. Такие женщины позволяют эмоциям управлять собой, переменчивы в отношениях и интересах, беспокойны.

2. В основной группе, в сравнении с контрольной, статистически значимо чаще встречаются пациентки с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности, что, несомненно, связано с предстоящим оперативным вмешательством.

3. Достоверно большее количество женщин в основной группе с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности указывает на то, что необходимо помнить о психопрофилактической подготовке перед проведением любых оперативных вмешательств, которая должна начинаться в женской консультации и завершаться в стационарах (снятие или ослабление отрицательных эмоций). Не следует забывать, что даже обычная беседа с пациенткой способствует значительному снижению страха перед операцией.

4. Очень важно, чтобы персонал акушерско-гинекологических учреждений был хорошо ориентирован в вопросах медицин-

ской психологии, тактичен и доброжелателен. Каждый врач должен всегда помнить о том, что его слова оказывают большое суггестивное воздействие, которое может быть благоприятным, а может оказаться вредным. Самые обычные для врача слова, самые привычные выражения могут быть искажены и по-своему восприняты пациенткой, находящейся в состоянии напряженного ожидания.

Литература

1. Эдеймиллер, Э. Г. Семейный диагноз и психотерапия : учеб. пособие для врачей и психологов / Э. Г. Эдеймиллер, И. В. Добряков, И. М. Никольская. – СПб. : Речь, 2003. – 336 с.
2. Лысенко, О. В. Психофизиологическая модель течения беременности / О. В. Лысенко, С. В. Лысенко // Вестн. ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 44–49.
3. Абрамченко, В. В. Психосоматическое акушерство / В. В. Абрамченко. – СПб. : СОТИС, 2001. – 311 с.
4. Коваленко-Маджуга, Н. П. Перинатальная психология / Н. П. Коваленко-Маджуга. – 2-е изд., доп. – СПб. : БиС, 2001. – 214 с.
5. Абрамченко, В. В. Перинатальная психология. Теория, методология, опыт / В. В. Абрамченко, Н. П. Коваленко. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 350 с.
6. Бурлачук, С. Ф. Словарь-справочник по психодиагностике / С. Ф. Бурлачук, С. М. Морозов. – Киев : Наукова думка, 1989. – 200 с.
7. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2003. – 432 с.
8. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : рук. для авторов, ред. и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практ. медицина, 2011. – 480 с.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

Поступила 16.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Edeymiller EG, Dobryakov IV, Nikolskaya IM. Semeinyi diagnost i psikhoterapiia [Family diagnosis and psychotherapy]: ucheb posobie dlia vrachei i psikhologov. Saint-Petersburg, RF: Rech'; 2003. 336 p.
2. Lysenko OV, Lysenko SV. Psikhofiziologicheskaia model' techeniia beremennosti [Psychophysiological model of a course of pregnancy]. Vestn VGMU. 2003;2(4):44-9.
3. Abramchenko VV. Psikhosomaticheskoe akusherstvo [Psychosomatic obstetrics]. Saint-Petersburg, RF:

SOTIS; 2001. 311 p.

4. Kovalenko-Madzhuga NP. Perinatal'naia psikhologiya [Perinatal psychology]. 2-e izd dop. Saint-Petersburg, RF: BiS; 2001. 214 p.
5. Abramchenko VV, Kovalenko NP. Perinatal'naia psikhologiya. Teoriia, metodologiya, opyt [Perinatal psychology. Theory, methodology, experience]. Petrozavodsk, RF: IntelTek; 2004. 350 p.
6. Burlachuk SF, Morozov SM. Slovar'-spravochnik po psikhodiagnostike [The dictionary reference on a psychodiagnosis]. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 1989. 200 p.

7. Zaytsev VM, Liflyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaia meditsinskaia statistika [Applied medical statistics]: ucheb posobie. Saint-Petersburg, RF: Foliant; 2003. 432 p.
8. Lang TA, Sesik M, Leonov VP, red, per s angl. Kak opisyvat' statistiku v meditsine [How to describe statistics in medicine]: ruk dlia avtorov, red i retsenzentov. Moscow, RF: Prakt meditsina; 2011. 480 p.
9. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Use of a package of the

Received 16.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Лысенко О.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии 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 акушерства и гинекологии.
E-mail: lysenko_o_v@mail.ru – Лысенко Ольга Викторовна.

© ПЕТУХОВ А.В., 2016

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОЖОГОВЫМИ СТРИКТУРАМИ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ ДИЛЯТАЦИИ

ПЕТУХОВ А.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 60-66.

THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ESOPHAGEAL STRICTURES AFTER CHEMICAL BURNS FOLLOWING BALLOON DILATATION

PETUKHOV A.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):60-66.

Резюме.

Цель – оценить степень алиментарного истощения и биохимических нарушений, а также результаты применения баллонной дилатации у пациентов со стриктурами пищевода, путем оценки качества жизни.

Материал и методы. В исследование включены 36 пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода, которым была произведена баллонная дилатация. У всех пациентов определялся индекс массы тела, определялся уровень основных биохимических параметров крови, уровень гемоглобина, эритроцитов, а также степень дисфагии. Диагноз стриктуры пищевода у всех пациентов подтвержден рентгенологически и эндоскопически. После проведенного лечения проводилось исследование качества жизни с помощью опросника SF-36.

Результаты. Установлено, что у 88,9% пациентов имеется дисфагия 3 степени, 69,4% пациентов имеют дефицит массы тела. При этом грубых лабораторных изменений, таких как гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня гемоглобина, эритроцитов не отмечается. Применение баллонной дилатации позволяет безопасно и эффективно восстановить просвет пищевода, при этом требуется от 1 до 3 процедур с интервалом в 1-2 дня. При исследовании качества жизни выявлено, что более других страдают показатели: общего здоровья, ролевого и эмоционального функционирования. А при расчете общих показателей более страдает «психологический компонент здоровья» – 40,15 балла по сравнению с «физическим компонентом здоровья», который составил 49,61 балла.

Заключение. Основными показателями тяжести состояния пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода являются индекс массы тела и дисфагия. Баллонная дилатация является эффективным и безопасным методом восстановления проходимости пищевода. Снижение качества жизни пациентов с послеожоговыми стриктурами происходит в основном за счет психологического компонента здоровья.

Ключевые слова: стриктура пищевода, баллонная дилатация пищевода, качество жизни.

Abstract.

Objectives. To assess the degree of alimentary inanition and biochemical disturbances as well as the life quality of patients with esophageal strictures after chemical burns following balloon dilatation.

Material and methods. The total of 36 cases with esophageal burns strictures were treated with balloon dilatation. In all patients their body mass index, the level of the main biochemical parameters of the blood, the level of hemoglobin, erythrocytes as well as the degree of dysphagia were determined. The diagnosis of esophageal stricture was confirmed using both upper endoscopy and contrast radiography of the upper gastrointestinal tract. After the provided treatment the quality of life was estimated using SF-36 questionnaire.

Results. The third degree dysphagia was registered in 88,9% of patients and 69,4% of them were underweight. There were no gross deviations in blood analysis such as hypoproteinaemia, hypoalbuminaemia or decrease in the

amount of red blood cells or hemoglobin. Esophageal balloon dilatation allows to safely and effectively restore luminal diameter of the esophagus requiring only 1 to 3 procedures with 1-2 days interval. The quality of life analysis has shown that such indices as general health, emotional health and role functioning are affected most of all. And when calculating general indices the «psychological component of health» suffers more – 40,15 points in comparison with the «physical component of health», which made up 49,61 points.

Conclusions. The main indicators of the severity of patients' condition with post-burn esophageal strictures are body mass index and dysphagia degree. Esophageal balloon dilatation is a safe and effective way to restore luminal diameter of the esophagus thus relieving dysphagia. The reduction of the life quality in patients with post-burn strictures occurs mainly due to the psychological health component.

Key words: *esophageal stricture, esophageal balloon dilatation, quality of life.*

В настоящее время в доступной литературе имеется мало данных о частоте развития рубцовых стриктур пищевода, а также о современных методах их лечения. Чаще всего в качестве основного метода лечения указывается бужирование пищевода [1]. Применение других методов лечения стриктур пищевода, в том числе баллонной дилатации, в отечественной литературе практически не освещено [2]. Так, А.Ф. Черноусов и соавт. [3] упоминают об эндоскопической баллонной гидростатической дилатации, однако в основном описывается методика различных вариантов бужирования. В зарубежной литературе встречаются сообщения о дилатации пищевода в качестве дополнительного метода при паллиативном лечении рака пищевода [4]. По данным Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. (1999), при коротких стриктурах пищевода (до 5 см.) стойкого выздоровления после баллонной дилатации удается добиться в 85-90 % случаев [5]. В то же время, количество пациентов с данной патологией из года в год увеличивается, что является основанием для более глубокого изучения проблемы.

Цель – оценить степень алиментарного истощения и биохимических нарушений, а также результаты применения баллонной дилатации у пациентов со стриктурами пищевода, путем оценки качества жизни.

Материал и методы

В исследования включены 36 пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода, которым была произведена баллонная дилатация. Средний возраст $53,23 \pm 17,15$ лет. Мужчин было 22, женщин – 14 (61% и 39% соответственно).

Из анамнеза известно, что у 80,6% пациентов причиной развития рубцовых стенозов пищевода явилось употребление прижигающей жидкости. Длительность заболевания колебалась от 7 месяцев до 5,5 лет, среднее значение составило $18,36 \pm 15,7$ месяцев.

Все пациенты отмечали снижение массы тела в большей или меньшей степени. Для объективной оценки этого показателя нами исследован индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле 1:

$$\text{ИМТ} = M/P^2, \quad (1)$$

где М – масса в кг,

Р – рост в метрах.

Для оценки использовали общепринятую шкалу (табл. 1).

Все пациенты обследованы лабораторными и инструментальными методами. При лабораторных исследованиях обращали внимание на уровень гемоглобина, эритроцитов, а также на уровень основных биохимических

Таблица 1 – Индекс массы тела

ИМТ	Оценка
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)
30-35	Ожирение первой степени
35-40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

параметров: АЛТ, АСТ, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, мочевины, креатинин, общий белок, альбумины, глобулины.

Из инструментальных методов обязательно проводилась фиброэзофагоскопия и рентгеноскопия пищевода.

Исследование качества жизни осуществлялось с применением опросника качества жизни SF-36 [6]. В опроснике выделено 8 шкал, по которым и оценивается качество жизни. Чем ниже уровень показателя, тем ниже качество жизни. Опросник SF – 36 включает следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Оценка результатов производилась путем суммирования баллов согласно каждой шкале с последующим расчетом конкретного показателя по формуле 2:

$$\left[\frac{\text{(реальное значение показателя)} - \text{(минимально возможное значение показателя)}}{\text{(возможный диапазон значений)}} \right] \cdot 100 \quad (2)$$

Опрос пациентов производился путем почтовой рассылки анкет, а также путем анкетирования пациентов при повторной госпитализации для очередного курса лечения. Всего разослано 30 анкет, получено 12 ответов, из них 1 анкета не доставлена адресату вследствие смены места жительства, по данным еще одной анкеты пациент скончался, причина смерти родственниками не указана. Обработке подверглись 10 анкет, полученных по почте, и 6 анкет, заполненных пациентами при повторной госпитализации. Таким образом, ответы получены от 44,4% респондентов. Обработка материала проводилась с помощью пакета программ MSExcel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Основной жалобой всех пациентов была дисфагия. Дисфагия 2 степени выявлена у 3 пациентов, 3 степени – у 32 пациентов, 4 степени – у 1 пациента. При исследовании показателей

индекса массы тела были получены следующие данные. Пациентов с ожирением 1, 2 и 3 степени не было. У 3-х (8,33%) пациентов выявлено наличие избыточной массы тела (ИМТ 25-30). Нормальное значение ИМТ определено у 15 (41,67%) пациентов. 17 (47,2%) пациентов имели дефицит массы тела (ИМТ от 16 до 18), и у 1 (2,8%) пациента диагностирован выраженный дефицит массы тела (ИМТ 15,37). Наличие пациентов с избыточной массой тела и нормальными значениями ИМТ объясняется коротким анамнезом заболевания у данной группы, т.е. чем длительнее анамнез, тем более снижаются показатели ИМТ.

При оценке анализов крови выявлено, что у мужчин показатели количества эритроцитов и лейкоцитов были в пределах нормы ($4,62 \pm 0,42 \cdot 10^{12}/л$ и $8,65 \pm 3,1 \cdot 10^9/л$ соответственно), а уровень гемоглобина умеренно снижен ($131,9 \pm 19,5$ г/л), у женщин картина аналогичная: количество эритроцитов и лейкоцитов в пределах физиологической нормы, гемоглобин – умеренно снижен ($4,21 \pm 0,69 \cdot 10^{12}/л$, $7,5 \pm 2,7 \cdot 10^9/л$ и $108,4 \pm 31,6$ г/л соответственно).

Основные биохимические показатели крови у мужчин и женщин представлены в таблице 2.

Из таблицы следует, что, вопреки ожиданиям, грубых биохимических нарушений у пациентов с рубцовыми стриктурами не зависимо от стажа заболевания не было. Это свидетельствует о достаточной степени компенсации организма в условиях ограниченного питания. При фиброэзофагоскопии явления эзофагита выявлены у 14 пациентов (38,9%).

При рентгенологическом исследовании пищевода и желудка был подтвержден типичный диагноз патологического процесса (рис. 1), а также у двух пациентов выявлены признаки рубцовой деформации желудка с нарушением эвакуаторной функции, у одного – признаки аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Следует отметить, что такую характеристику, как протяженность стриктуры можно оценить только по данным рентгеноскопии пищевода.

Кроме локализации стриктуры, оценивали оставшийся просвет пищевода. При этом выявлено, что при 3 степени дисфагии просвет, как правило, не превышал 5 мм. При дисфагии 2 степени просвет составлял 5-8 мм. При дисфагии 4 степени просвет пищевода был менее 2 мм.

Таблица 2 – Биохимические показатели пациентов со стриктурами пищевода.

	Мужчины (n=22) M±SD	Женщины (n=14) M±SD	Норма
АЛТ	35,1±28,3	26,4±15,2	28-178
АСТ	40,4±24,9	35,5±17,2	28-129
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,8	5,2±2,0	3,3-6,1
Билирубин общий, ммоль/л	13,4±4,2	12,9±3,4	8,5-20,5
Билирубин прямой, ммоль/л	2,8±0,6	3,1±1,4	менее 5,0
Мочевина, ммоль/л	4,2±1,9	4,6±1,8	менее 8,33
Креатинин, ммоль/л	0,104±0,14	0,102±0,12	менее 0,106
Общий белок, г/л	65,8±6,1	67,2±8,3	65-85
Альбумин, г/л	39,8±6,1	37,3±6,6	35-50
Глобулин, г/л	25,3±7,1	30,9±6,1	25-45

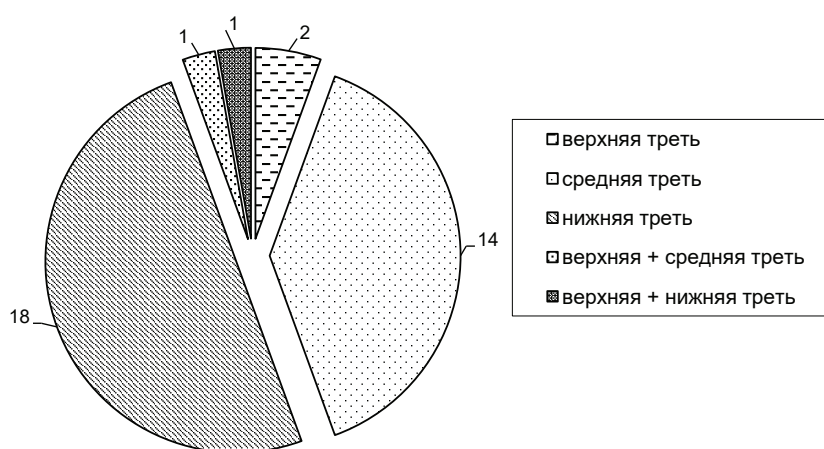


Рисунок 1 – Локализация стриктур.

В клинике госпитальной хирургии ВГМУ на базе торакального отделения с 2010 года в качестве метода лечения рубцовых стриктур используется баллонная дилатация пищевода. Причем, если в 2010 году таких пациентов было 4, то в 2011 – 9, в 2012 – 17, в 2013 – 17, при этом часть из них была госпитализирована повторно для проведения очередного курса лечения. Баллонная дилатация пищевода проводилась под рентгеновским либо под видеоэндоскопическим контролем. В первом случае пациент укладывается на спину, под рентген-контролем в пищевод вводился контрастный катетер, а затем в просвет пищевода и желудка вводился проводник. Необходимость применения катетера была продиктована тем, что проводник с гибким концом цепляется за структуры гортанно-глотки, загибается и не проходит в просвет стриктуры. После того, как проводник заведен в желудок, по нему

производится введение дилататора. При рентгеновском контроле баллон заводился ниже стриктуры, присоединялся шприц высокого давления, заполненный водорастворимым контрастом, при этом баллон раскрывается без дополнительного усилия. Затем баллон продвигался проксимально до момента появления упругого сопротивления, т.е. места нахождения стриктуры. При этом следует уменьшить наполнение баллона до того уровня, чтобы он прошел через зону стриктуры. Для профилактики миграции баллона во время процедуры дистально или проксимально баллон следует устанавливать так, чтобы стриктура располагалась на его середине (рис. 2). Следующим этапом баллон сначала наполнялся мягко (без дополнительного усилия), затем, убедившись, что баллон стоит точно в зоне стриктуры, с помощью шприца высокого давления, в баллоне постепенно давление повышалось с шагом 0,5



Рисунок 2 – Баллон в зоне стриктуры.

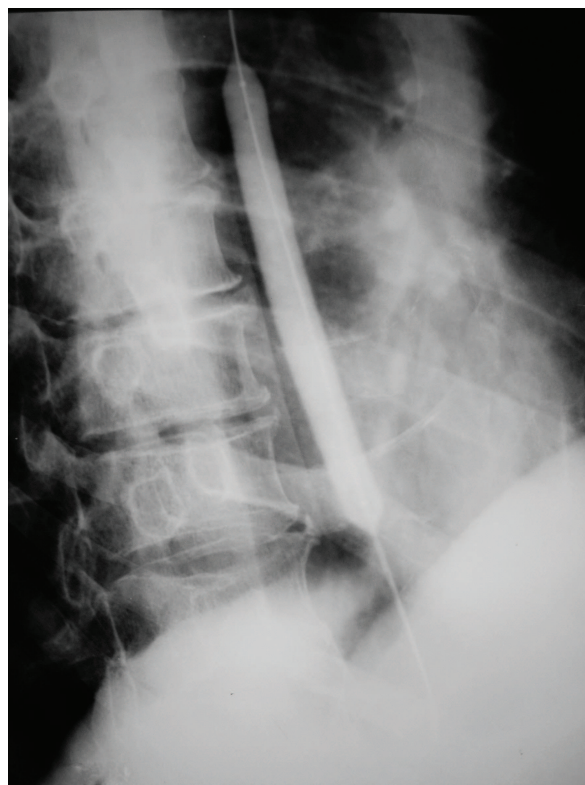


Рисунок 3 – Баллон полностью раскрыт.

АТМ, между шагами делались паузы в 30-60 секунд. При этом на манометре обычно отмечалось плавное снижение давления, что свидетельствует о постепенном разрыве рубцовой ткани в зоне стриктуры. Давление постепенно доводилось до максимальных значений, указанных на баллоне, т.к. в противном случае раскрытие могло быть неполным. Полностью раскрытый баллон оставляли еще на 5 минут с целью гемостаза (рис. 3). Баллон извлекался в расправленном состоянии, что позволяет дополнительно диагностировать вышележащие стриктуры. Резкое снижение давления в баллоне может говорить о разрыве баллона, разрыве пищевода или разрыве «толстой» стриктуры. При разрыве баллона при рентген-контроле наблюдается вытекание контраста за пределы баллона. После процедуры обязательно проводилась контрольная рентгеноскопия пищевода с водорастворимым контрастом, которая позволяет оценить проходимость пищевода после баллонной дилатации, а также исключить затекание контраста за пределы пищевода. При необходимости производилась видеоэзофагоскопия, компьютерная томография грудной клетки.

При проведении процедуры под видеоэзофагоскопией, пациент укладывался, как при ФГДС, на левый бок. Под видеоконтролем в просвет пищевода через канал эндоскопа вводился проводник, а по проводнику баллон, затем баллон раскрывался в стриктуре. Дилатация проводилась аналогично описанной ранее.

Проведение баллонной дилатации под контролем видеоэзофагоскопии имеет как преимущества, так и недостатки. Главное преимущество заключается в более быстром и более точном проведении проводника по суженому просвету пищевода в желудок, точная установка баллона в области стриктуры, возможность эндоскопического контроля как проведения самой процедуры, так и непосредственного результата дилатации. К недостаткам следует отнести невозможность одномоментной дилатации протяженных или множественных стриктур, вследствие чего лечебный эффект может наступить не сразу.

Курс лечения составлял от 1 до 3 процедур с интервалом в 1-2 дня. Несколько процедур проводилось при протяженных стриктурах и стриктурах с минимальным изначальным ди-

аметром просвета. В таких случаях при первой процедуре дилатация проводилась баллоном меньшего диаметра (6-8 мм), диаметр которого при последующих процедурах постепенно доводился до 12-15 мм, что было обусловлено необходимостью видеоэндоскопического контроля как зоны дилатации, так и осмотра желудка с целью выявления химического ожога последнего со стенозированием.

19 пациентам баллонная дилатация пищевода проводилась в один этап, 13 пациентов были госпитализированы дважды для проведения баллонной дилатации, 1 пациент – трижды и 1 пациент за время наблюдения был госпитализирован 4 раза.

При исследовании качества жизни с помощью опросника SF-36, получены следующие результаты, представленные в таблице 3.

Из таблицы следует, что меньше всего страдают такие показатели как физическое функционирование и показатель боли, что говорит об удовлетворительной компенсации питания в результате проводимой баллонной дилатации. Умеренно снижены показатели жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья. Более всего снижены показатели общего здоровья, ролевого и эмоционального функционирования, что является отражением необходимости соблюдать определенную диету, в первую очередь для компенсации имеющейся дисфагии. Эти же данные подтверждаются при расчете общих показателей «Физический компонент здоровья» и «Психологический компонент здоровья» выявлено, что первый составляет 49,61 балла против 40,15 балла.

По нашим наблюдениям, даже при хороших результатах баллонной дилатации пищевода, восстановления исходной массы тела пациентов не происходит на протяжении всего времени наблюдения.

Заключение

1. Основными показателями тяжести состояния пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода являются степень дисфагии

и дефицит массы тела, а основные биохимические показатели крови диагностического значения не имеют.

2. Наиболее частой причиной развития стриктуры пищевода у 80,56% пациентов является употребление прижигающей жидкости.

3. Баллонная дилатация является эффективным и безопасным методом восстановления проходимости пищевода, однако, для достижения стойкого эффекта необходим регулярный контроль (не реже 2 раз в год) с проведением повторной баллонной дилатации, при необходимости.

4. У пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода, в наибольшей степени страдает психологический компонент здоровья, менее – физический компонент здоровья.

5. Послеожоговые стриктуры пищевода являются не только физиологической проблемой, но и откладывают отпечаток на социальное и психологическое благополучие пациентов, поэтому лечение их требуют комплексного подхода – лечения патологии пищевода и коррекции психологического состояния.

Литература

1. Черноусов, А. Ф. Пластика пищевода при раке и доброкачественных стриктурах / А. Ф. Черноусов, В. С. Сильвестров, Ф. С. Курбанов. – М. : Медицина, 1990. – 114 с.
2. Сотников, А. В. Вибрационные и эндохирургические способы расширения рубцовых сужений пищевода / А. В. Сотников // 2-й Московский Международный конгресс по эндоскопической хирургии, 23–25 апр. 1997 г. : сб. тез. – М., 1997. – С. 334–335.
3. Черноусов, А. Ф. Хирургия пищевода : рук. для врачей / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский, Ф. С. Курбанов. – М. : Медицина, 2000. – 352 с.
4. Malignant esophagogastric junction obstruction: efficacy of balloon dilation combined with chemotherapy and/or radiation therapy / G.Y. Ko [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2003 Mar-Apr. – Vol. 26, N 2. – P. 141–145.
5. Галлингер, Ю. И. Оперативная эндоскопия пищевода / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло. – М., 1999. – 273 с.
6. Оценка качества жизни больного в медицине / А. А. Новик [и др.] // Клинич. медицина. – 2000. – № 2. – С. 10–13.

Поступила 26.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Chernousov AF, Silvestrov VS, Kurbanov FS. Plastika pishchevoda pri rake i dobrokachestvennykh strikturakh [An esophagoplasty at cancer and good-quality strictures]. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 114 p.
2. Sotnikov AV. Vibratsionnye i endokhirurgicheskie sposoby rasshireniia rubtovykh suzhenii pishchevoda [Vibratory and endosurgical ways of expansion of cicatricial esophageal stenoses]. V: 2-i Moskovskii Mezhdunarodnyi kongres po endoskopicheskoi khirurgii 23–25 apr 1997 g: sb tez. Moskva, RF; 1997. P. 334-5.
3. Chernousov AF, Bogopolskiy PM, Kurbanov FS. Khirurgiia pishchevoda [Esophagus surgery]: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 2000. 352 p.
4. Ko GY, Song HY, Hong HJ, Sung KB, Seo TS, Yoon HK. Malignant esophagogastric junction obstruction: efficacy of balloon dilation combined with chemotherapy and/or radiation therapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003 Mar-Apr;26(2):141-5.
5. Gallinger YuI, Godzhello EA. Operativnaia endoskopiia pishchevoda [Operational endoscopy of an esophagus]. Moscow, RF; 1999. 273 p.
6. Novik AA, Matveev SA, Ionova TI, Maksimov AG, Povzun AS, Sukhonos YuA, Tsepkova AA. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine [An assessment of quality of life of the patient in medicine]. Klinich Meditsina. 2000;(2):10-3.

Received 26.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Петухов А.В. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии 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. E-mail: alex.v.pet@gmail.com – Петухов Алексей Владимирович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ШКАЛА ОЦЕНКИ КОНСТРУКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕЛОЗАМЕЩАЮЩИХ ЭНДОПРОТЕЗОВ ДЛЯ ПЕРЕДНЕГО МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА

НЕХЛОПОЧИН А.С.*, ШВЕЦ А.И.*, НЕХЛОПОЧИН С.Н.**, ШАПОВАЛОВ В.Д.***

*ГУ «Луганская клиническая больница», г. Луганск, Украина

**ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

***ГОУ ВПО «Луганский государственный университета им. В.Даля», г. Луганск, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 67-76.

EVALUATION SCALE OF CONSTRUCTIONAL PARAMETERS AND FUNCTIONAL POSSIBILITIES OF BODY REPLACEMENT ENDOPROSTHESES FOR ANTERIOR INTERBODY SPONDYLOSYNDESIS

NEKHLOPOCHIN A.S.*, SHVETS A.I.*, NEKHLOPOCHIN S.N.***, SHAPOVALOV V.D.***

*State Establishment «Lugansk Clinical Hospital», Lugansk, Ukraine

**State Establishment «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

***State Educational Establishment of Higher Professional Education «Lugansk State University named after V.Dal»,
Lugansk, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(2):67-76.

Резюме.

Цель – разработать шкалу оценки конструктивных параметров и функциональных возможностей эндопротезов тел позвонков для выбора оптимальной конструкции имплантата при реконструктивных вмешательствах на позвоночнике.

Материал и методы. Проведен анализ литературы с описанием конструктивных особенностей 25-ти видов эндопротезов тел позвонков. Предложена система оценки характеристик эндопротезов. Определены наиболее рациональные признаки конструкций. Каждый из выделенных параметров оценен баллами. На основе полученной информации разработана шкала оценки телозамещающих имплантатов с учетом их конструктивных особенностей и функциональных возможностей.

Результаты. Шкала предусматривает анализ таких характеристик телозамещающих имплантатов, как реконструкция, стабилизация, создание условий для формирования костного регенерата.

В процессе анализа к наиболее рациональным признакам конструкций отнесены: минимальные размеры, наличие внутренней полости значительных размеров для наполнителя, обеспечение значительной площади контакта в системе наполнитель-тело позвонка с целью создания условий для формирования адекватного костного блока, достаточная прочность, малая металлоёмкость и малый вес, технологичность в изготовлении и простота в эксплуатации.

Заключение. Шкала оценки дизайна эндопротезов для переднего межтелового спондилодеза позволяет выделить признаки конструкций, которые возможно установить хирургу визуально, не прибегая к помощи каких – либо информационных источников. Суммарное количество баллов отражает уровень эффективности кейджей. Представленный инструмент позволяет хирургу акцентировать внимание на преимуществах и проблемных признаках различных имплантатов с целью объективного выбора эндопротеза в каждой клинической ситуации.

Ключевые слова: шкала оценки, конструктивные параметры, функциональные возможности, телозамещающие эндопротезы.

Abstract.

Objectives. To develop the evaluation scale of constructional parameters and functional possibilities of the

endoprotheses of the vertebral bodies for the optimal choice of the implant construction in case of reconstructive interventions on the backbone.

Material and methods. The analysis of the literature describing constructional features of 25 types of endoprotheses of the vertebral bodies has been made. The system of the valuation of the implant characteristics has been proposed. The most rational signs of their constructions have been determined. Each of the highlighted parameters has been evaluated in points. On the basis of the obtained information the evaluation scale has been developed.

Results. This scale provides for the analysis of such characteristics of body replacement implants as reconstruction, stabilization, creation of the conditions for the bone regeneration.

The most reasonable criteria include: minimum size, the presence of the internal cavity of considerable sizes for the filler, providing a significant contact area in the system of the filler-body of the vertebra with the aim of creating the conditions for the formation of an adequate bone block, sufficient firmness, a small metal consumption and light weight, productibility in the manufacture and simplicity in operation.

Conclusions. The evaluation scale of implants design for anterior interbody spondylosyndesis allows to choose the features of constructions that can be determined visually by a surgeon, without the help of any information sources. The total score reflects the level of effectiveness of cages. The presented tool allows the surgeon to focus his/her attention on the advantages and problematic features of various implants with the purpose of the objective selection of an implant in each clinical situation.

Key words: evaluation scale, constructional parameters, functional possibilities, vertebral body replacement endoprotheses.

Ортопедический этап любой декомпрессиивно-стабилизирующей операции, выполняемой с целью декомпрессии вентральных отделов спинного мозга, заключается в заполнении костного дефекта, образовавшегося после корпорэктомии или резекции тела позвонка, восстановлении физиологической оси и стабилизации оперированного позвоночного двигательного сегмента (ПДС). Современные методы оперативных вмешательств основаны на использовании различных телозамещающих имплантатов (ТЗИ) и фиксирующих устройств, изготовленных из металла или синтетических материалов [1, 2].

Выбор методики реконструкции позвоночника не всегда однозначный, и в каждом конкретном случае большое значение имеет определение оптимального варианта выполнения хирургического вмешательства, выбор типа и конфигурации необходимой имплантируемой конструкции [3].

Цель исследования – разработать шкалу оценки конструктивных параметров и функциональных возможностей ТЗИ тел позвонков для выбора оптимального ТЗИ тела позвонка при реконструктивных вмешательствах на позвоночнике.

Материал и методы

Проведен анализ литературы с описанием конструктивных особенностей 25-ти ви-

дов эндопротезов тел позвонков. Предложена классификация характеристик эндопротезов на основе их конструктивных особенностей и функциональных возможностей. Каждый параметр в характеристике оценен баллами и на основе их разработана шкала оценки ТЗИ, учитывающая их конструктивные и функциональные возможности.

Результаты и обсуждение

Основываясь на анализе современной литературы, мы разработали систему показателей, которая позволяет определять влияние конструктивных параметров на функциональные возможности имплантатов для реконструкции ПДС.

I. Реконструкция – адаптационные и релаксационные возможности.

1. Изменение вертикального размера.
2. Угол наклона упорных поверхностей (лордозные углы).

II. Стабилизирующие возможности.

1. Тип конструкции:
 - а) не интегрированные с пластиной;
 - б) пластино-интегрированные.
2. Конфигурация конструкции.
3. Вариант восприятия кейджем компрессионного нагружения.

III. Создание условий для формирования костного регенерата.

1. Полость конструкции для наполнителя.

а) конфигурация конструкции;
 б) расположение механизма раздвижения;

с) объем полости конструкции для наполнителя.

2. Конструктивные характеристики полости для наполнителя;

а) площадь контакта наполнителя кейджа с замыкательными пластинами тел позвонков;

б) плотность контакта в системе «наполнитель кейджа - замыкательные пластины тел позвонков»:

– тип заполнения полости конструкции наполнителем;

– варианты расположения функционального отверстия для дополнения материалом после установки кейджа в костном дефекте.

IV. Функциональные возможности кейджей.

V. Вес системы для спондилодеза.

1. Вес кейджа.

2. Вес дополнительной стабилизирующей системы (вентральной пластины или трапедикулярной системы).

VI. Стоимость системы для переднего спондилодеза.

Для практического применения и объективной оценки эндопротезов описанные конструктивные и функциональные свойства имплантатов мы объединили в шкалу показателей с балльной оценкой влияния конструктивных параметров на функциональные возможности эндопротезов (табл. 1).

Разделы таблицы отражают сведения, изложенные в описанной системе показателей. Однако в некоторых её графах для удобства пользования приводятся параметры конструкций, которые возможно определить хирургу визуально, не прибегая к помощи каких – либо информационных источников. Выбор приведенных в таблице параметров имплантатов осуществляется таким образом, чтобы описанные признаки максимально раскрывали смысл характеристики, а их сочетание способствовало формированию мнения о конструкции в целом. Кроме того, учитывалась взаимосвязь между изменениями технических характеристик и функциональными возможностями эндопротезов.

В таблице все параметры имплантатов, изготовленных из металла, расположены в по-

рядке возрастания их эффективности. Цифрой 1 оценивается признак с наименьшим коэффициентом полезного действия. Суммарное количество баллов определяет уровень эффективности кейджей. Наиболее совершенные имплантаты с оптимальным сочетанием определенных параметров оцениваются в 29 баллов.

Для примера приведём результаты оценки следующих имплантатов (рис. 1):

При детальном освещении графы таблицы представляют следующие данные:

I. Реконструкция – адаптационные и реклинирующие возможности.

Понятие адаптационные свойства (ТЗИ) определяет возможность изменения его вертикального размера с целью интраоперационной коррекции высоты ПДС.

По возможности изменения вертикального размера ТЗИ можно классифицировать как:

А. Моноблок фиксированной высоты. К недостаткам таких систем можно отнести необходимость наличия большого набора типоразмеров имплантатов для адекватного восстановления дефекта между телами, смежными с резецированным позвонком [4].

В. Моноблок с возможностью формирования вертикального размера во время операции. При использовании таких ТЗИ могут возникать сложности в определении их оптимального размера и в случае погрешности в выборе высоты имплантата могут возникать две ситуации:

а) Длина ТЗИ больше необходимого размера. При этом напряжение, вызванное компрессионным нагружением в системе «металл-тело позвонка», будет высоким, что приведет к ускорению процессов резорбции костной ткани и повысит риск пролабирования (миграции) имплантата в тела позвонков [5]. Кроме того, перерастяжение капсул межпозвонковых суставов на стабилизируемом уровне будет вызывать возникновение локального болевого синдрома [6].

б) Длина ТЗИ меньше необходимого размера. В таких ситуациях попытка восстановления сагиттального баланса будет неэффективной, т.е. не будет достигнута необходимая реклинация в сегменте. Отсутствие стабильности в ПДС приведет к подвижности ТЗИ.

С. Телескопические системы.

В настоящее время подобные конструк-

Таблица 1 – Шкала оценки конструктивных параметров и определения их влияния на функциональные возможности металлических телозамещающих эндопротезов для переднего спондилодеза

Характеристики	Баллы	Название кейджа				
		Mesh	X-tenz	ADD plus™	TPS	LAS
1. Реконструкция: адаптационные и реклинирующие возможности						
Возможность изменения вертикально размера						
Моноблок фиксированной высоты	1					
Моноблок с возможностью изменения вертикального размера	2	2				
Телескопическая система	3		3	3	3	3
Лордозные углы на торцах эндопротеза						
Отсутствуют	1	1		1	1	
Имеются	2		2			2
2. Стабилизирующие возможности						
Тип конструкции						
Тип А (неинтегрированный)	1	1	1			
Тип Б (интегрированный)	2			2	2	2
Конфигурация конструкции						
Цилиндр	1	1		1		1
Параллелепипед	2		2		2	
Вариант восприятия кейджем компрессионного нагружения						
На блокирующий винт	1		1			
Реечное	2				2	
Осесимметричное	3	3		3		3
3. Создание условий для формирования костного регенерата						
Расположение механизма раздвижения						
Механизм раздвижения расположен внутри полости кейджа	1		1	1		
Механизм раздвижения расположен на наружной поверхности кейджа	2				2	
Механизмом раздвижения является корпус кейджа	3					3
Механизм раздвижения отсутствует	4	4				
Конструктивные характеристики полости кейджа для наполнителя						
Тип заполнения полости конструкции наполнителем						
Заполнение не предусмотрено	1					
Заполнение до установки в костном дефекте	2	2		2		
Заполнение после установки в костном дефекте	3		3			
Дополнение материалом после установки в костном дефекте	4				4	4
Варианты расположения функциональных отверстий для дополнения материалом после установки кейджа в костном дефекте						
Не предусмотрены	1	1	1	1		
С одного полюса	2					
В средней трети корпуса	3					
На двух полюсах	4				4	4
4. Функциональные возможности кейджей						
Реконструкция	1		1			
Реконструкция + стабилизация	2			2		
Реконструкция + полость для наполнителя	3	3				
Реконструкция + стабилизация + полость для наполнителя	4				4	4
Эффективность конструкции		18	15	16	24	27
Максимальное количество баллов	29	29	29	29	29	29

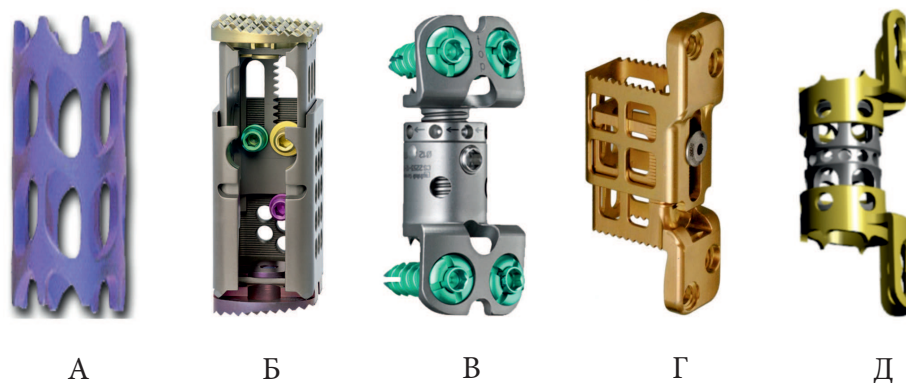


Рисунок 1 – Конструкции телозамещающих эндопротезов для переднего спондилодеза:
 А – Xenos Cage Mesh System For Spine (Biotec®); Б – X-tenz™ (Königsee Implantate GmbH);
 В – ADDplus™ (Ulrich medical® spinal systems); Г – Telescopical Plate Spacer.
 TPS™ (Interpore Cross International®); Д – Telescopical vertebral body replacement (LAS).

ции можно считать наиболее эффективными и совершенными при восстановлении передней опоры. Они оптимизируют процесс коррекции сагиттального баланса за счет возможности дозированного восстановления расстояния между смежными с резецированными позвонками.

Реклинирующие возможности определяет угол наклона упорных поверхностей (лордозные углы). Для повышения адаптации краев ТЗИ к конфигурации замыкательных пластин позвонков и с целью равномерного распределения компрессионного напряжения опорные поверхности накладок выполняются под определённым углом относительно оси имплантата [7]. При переднем спондилодезе на уровне шейного отдела позвоночника необходимы конструкции с углом наклона упорных поверхностей от 0 до 7 градусов [8]. При выборе имплантата необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие лордозных углов.

II. Стабилизирующие возможности определяются степенью стабильности спондилодеза, достигнутого в результате их применения. Эти характеристики обусловлены типом конструкции, конфигурацией имплантата и его торцевых поверхностей, поскольку от их дизайна зависит величина компрессионных напряжений, возникающих в системе «металл – кость».

Определенное влияние на эту характеристику оказывает эффективность варианта восприятий кейджем компрессионных нагрузений, что в телескопических системах зависит от устройства и расположения механизма раздвижения конструкции.

Тип конструкций. Известно, что стабилизирующие возможности ТЗИ при реконструкции ПДС допускают деление конструкций на два типа.

Тип А (неинтегрированные с пластиной) – конструкции предназначены для рекликации в ПДС. Стабилизирующие возможности таких систем недостаточны для сохранения интраоперационной коррекции сагиттального баланса. При их использовании нередко необходимо проводить дополнительную фиксацию сегмента вентральными пластинами или транспедикулярными системами (ТПС) [9].

Тип Б (пластино-интегрированные) – конструкции, позволяющие стабилизировать ПДС без использования дополнительной фиксации, благодаря их интеграции с вентральной пластиной (с дополнительной фиксацией к телам позвонков). Преимуществами таких имплантатов являются: меньшая травматичность вмешательства, меньшая металлоемкость в сравнении с сочетанием конструкций типа А и дополнительными стабилизирующими системами, меньший вес, сокращение времени и уменьшение себестоимости инструментального обеспечения операции [10].

Конфигурация конструкций имеет важное значение для уменьшения величины стрессовых нагрузок на зону соприкосновения имплантата с замыкательными пластинами тел позвонков, поскольку этот параметр взаимосвязан с величиной площади торцевой поверхности имплантата (S_k) [11]. Большую (S_k) имеют конструкции не цилиндрической формы, а в форме параллелепипеда [12]. Такая

форма имплантата снижает вероятность возникновения стрессовых напряжений в системе «имплантат-кость» и уменьшают риск миграции конструкций в послеоперационном периоде.

С этой же целью торцовые края имплантатов выполняют сплошными, с ограничительными накладками с шипами, перфорированными отверстиями различного диаметра, с дополнительными элементами (перемычками) [13].

Вариант восприятия имплантатом компрессионного нагружения

Осесимметричные (равномерное восприятие компрессионного напряжения) конструкции эффективнее и надежнее. Компрессионные нагрузки в них распределяются по всему сечению кейджа, в отличие от систем с реечным и винтовым вариантом этого показателя.

Можно выделить следующие виды восприятия компрессионного напряжения кейджевыми конструкциями: А - На блокирующий винт; Б - Реечное; В - Осесимметричное.

III. Создание условий для формирования костного регенерата является одним из качественных критериев эффективности телескопических ТЗИ в создании условий для костного сращения позвонков и определяются количеством наполнителя, размещенного внутри имплантата [14, 15]. На эту характеристику влияет конфигурация конструкции и расположение механизма её раздвижения. Так, у имплантатов в форме параллелепипеда (TPS, X-tens, X-MESH) объём внутренней полости (Vп) больше, чем у цилиндрических систем. Такая конфигурация способствует увеличению площади контакта торцевых краев имплантата Sk и его наполнителя (Sn) с телом позвонка.

В телескопических системах для реконструкции ПДС значительное влияние на Vп оказывает расположение и размер механизма раздвижения. Для удобства анализа этого показателя все ТЗИ сравнивались с конструкцией Mesh, в которой отсутствует механизм раздвижения и Vп имеет максимальную величину. Наименьшим Vп обладают системы с внутренним расположением механизма раздвижения.

Оценка ТЗИ по принципу увеличения их Vп в зависимости от расположения механизма раздвижения позволяет классифицировать конструкции следующим образом:

Группа А: Механизм раздвижения расположен внутри полости ТЗИ.

Группа Б: Механизм раздвижения расположен на наружной поверхности корпуса и представлен: а - резьбовой системой, б - механизмом раздвижения является дополнительный инструмент – дистрактор.

Группа В: Корпус ТЗИ является механизмом раздвижения.

Группа Г: Механизм раздвижения отсутствует.

Конструктивные характеристики полости для наполнителя

Известно, что формирование костного регенерата внутри кейджа возможно только при условии плотного заполнения его внутренней полости наполнителем, а костное сращение наполнителя с замыкательными пластинами тел смежных позвонков возможно при условии плотного контакта наполнителя с последними. Несоблюдение этого условия приводит к формированию костно-фиброзного сращения соседних с резецированным позвонков [16].

Оценивая качественные характеристики сращения тел позвонков оперированного сегмента, образующегося за счет наполнителя имплантата, на наш взгляд, необходимо рассматривать такие показатели конструкций, как плотность и площадь контакта наполнителя кейджа (Snap) с замыкательными пластинами тел позвонков

А) Площадь контакта наполнителя кейджа с замыкательными пластинами тел позвонков.

Оптимальная конфигурация торцовых поверхностей конструкций должна предусматривать рациональное сочетание Sk и Snap с телами позвонков, что оказывает значительное влияние на функциональные возможности имплантатов [17].

Так, например, увеличение Sk ТЗИ с телом позвонка повышает опороспособность и препятствует его миграции. При этом уменьшается Snap в системе «наполнитель-тело позвонка», вследствие чего снижается вероятность формирования полноценного костного блока и до некоторой степени уменьшается Vп конструкции.

По данным ряда авторов, у систем ТЗИ I-го типа площадь контакта наполнителя с телом позвонка должна составлять около 54% - 59% общей площади торцевой поверхности имплантата, а у ТЗИ э II-го типа не менее 80% [18].

Б) Плотность контакта в системе «на-

полнитель-тело позвонка» зависит от типа заполнения его полости наполнителем и варианта расположения функционального отверстия для дополнения материалом после установки кейджа в костном дефекте.

Типы заполнения конструкции наполнителем. В зависимости от конструкции имплантата возможны разные варианты заполнения кейджа материалом: А) заполнение не предусмотрено; Б) заполнение до установки в костном дефекте; В) после установки в костном дефекте; Г) дополнение материалом после установки в костном дефекте. Отверстия малого диаметра на боковой поверхности ТЗИ способствуют васкуляризации наполнителя и инициации процессов остеогенеза. При раздвижении ТЗИ между наполнителем и телом позвонка образуется свободное пространство - дефект наполнения. Полное или частичное отсутствие стенок имплантата может быть использованы для добавления материала в кейдж после его установки [19]. Однако, такое расположение и величина отверстий затрудняет достижение необходимой плотности материала в ТЗИ и системе «наполнитель-тело позвонка» [20].

В зависимости от эффективности дополнительного наполнения ТЗИ можно выделить несколько конструктивных вариантов.

Варианты расположения функциональных отверстий для дополнения материалом после установки конструкции: А) не предусмотрены; Б) расположены на одном полюсе; В) в средней трети конструкции; Г) на двух полюсах.

Отверстия, предназначенные для дополнения и уплотнения материала в зоне «наполнитель - тело позвонка» после раздвижения конструкции, целесообразно позиционировать на двух её полюсах.

IV. Функциональные возможности ТЗИ.

Конструктивные характеристики как монолитных, так и телескопических систем определяют их функциональные возможности, по которым все конструкции можно разделить на следующие группы.

1. Конструкции с функцией «Реконструкция». Особенности конструкций ADD, Obelisc®, TeCorp, Теллур, X-MESH, XRL, Xpand, XPAND-R, GIZA, VBR-Actipore, ECD, Hydrolift, Synex System, X-tens ограничивают их эффективность в создании условий для формирования костного сращения позвонков в связи с относительно малым объемом полости для

наполнителя [21]. Применяются в сочетании с дополнительными стабилизирующими системами (вентральные пластины или ТПС) [22].

2. Конструкции с функцией «Реконструкция + Стабилизация». Имплантаты ADDplus, BodyVertEx, Монолит, FORTIFY-I имеют более широкий диапазон функциональных характеристик за счет выполнения не только функции реконструкция, но и дополнительной стабилизации ПДС [23].

3. Конструкции с функцией «Реконструкция + Создание условий для образования костного блока». Величина полости для наполнителя у моноблочных конструкций (Mech) определено больше, чем у телескопических систем. Наиболее близкими с этой точки зрения к конструкции Mech являются телескопические имплантаты VERTE-SPAN, VBR, VLIFT. Указанные эндопротезы (ТЗИ) применяются в сочетании с дополнительными стабилизирующими системами (вентральные пластины или ТПС).

4. Конструкции с функцией «Реконструкция + Стабилизация + Создание условий для образования костного блока». Эндопротезы этой группы (TPS) рационально сочетают технические характеристики, позволяющие проводить реклинацию и стабилизации оперированного ПДС, делают возможным формирование опороспособного костного блока за счет наличия значительных объемов полости для наполнителя [24].

V. Вес и стоимость системы для переднего спондилодеза.

Одной из основополагающих (важных) характеристик имплантатов является их малый вес. Это обусловлено тем, что избыточный вес имплантата в сочетании с большим модулем упругости на сжатие и меньшим модулем на сдвиг, в сравнении с резецированным телом позвонка, будут вызывать дисбаланс в распределении нагрузочных усилий, что может привести к возникновению деструктивных изменений в выше- и нижележащих сегментах позвоночника [25].

Вес и стоимость конструкции, безусловно, оказывают влияние на выбор имплантата, хотя и не подлежат цифровой оценке ввиду их вариативности обусловленной рядом объективных и субъективных причин [26].

В качестве примера сравнительной оценки имплантатов представим данные тестиро-

вания конструкций Mesh, X-tenz™, Монолит, TPS™ и LAS [Украина. Патент на изобретение № 108573. Спосіб переднього спондилодезу та ендопротез сегмента хребта для його реалізації, 12.05.15, бюл. №9)]. LAS - разработанная нами конструкция телескопического, сетчатого, цилиндрического имплантата для переднего би- или мультисегментарного спондилодеза на субаксиальном уровне ШОП. Проектировался с учетом сочетания наиболее рациональных признаков кейджей и их влияния на функциональные характеристики конструкций.

Имплантат относится к В типу конструкций и не требует дополнительной стабилизации ПДС вентральными пластинами. Имеет значительный объем внутренней полости для наполнителя, что приближает его по этой характеристике к полым цилиндрическим сетчатым кейджам типа Mech. Классифицируется как конструкция с осесимметричным восприятием нагружения, вследствие чего имеет малый вес. Для уменьшения количества составляющих элементов, снижения веса и повышения технологичности использован способ безвинтовой блокировки рабочего положения металлических имплантатов для ПМС – деформационная блокировка резьбы, имеет «лордозные углы».

Согласно описанной выше функциональной градации имплантатов LAS относится к 4 группе конструкций - конструкции с функцией «Реконструкция + стабилизация + создание условий для образования костного блока».

Результаты проведенных исследований и предложенная шкала оценки качественных свойств эндопротезов дают возможность индивидуального подбора имплантата для каждого конкретного пациента.

Заключение

Анализ дизайна 25 видов имплантатов позволил разработать шкалу оценки конструктивных параметров и функциональных возможностей металлических эндопротезов для переднего межтелового спондилодеза.

В разделах таблицы для удобства пользования приводятся признаки конструкций, которые хирург может определить визуально, не прибегая к помощи каких-либо информационных источников. Выбор приведенных в таблице показателей имплантатов осуществ-

лялся таким образом, чтобы они максимально раскрывали смысл характеристик, а их сочетание способствовало бы формированию мнения о конструкции в целом.

В таблице суммарное количество баллов определяет уровень эффективности кейджей. Наиболее совершенные имплантаты с оптимальным сочетанием определенных параметров оцениваются в 29 баллов.

На наш взгляд, представленная шкала позволяет определять преимущества и недостатки различных имплантатов с целью объективного выбора эндопротеза в каждой клинической ситуации.

Литература

1. Керамопластика в ортопедии и травматологии / А. А. Корж [и др.]. – Львов : Свит, 1992. – 112 с.
2. XPand Corpectomy Spacer [Electronic resource] / Globus Medical : [site]. – 2014. – Available from: <http://www.globusmedical.com/portfolio/xpand-r>. – Date of access: 12.05.2015.
3. Аганесов, А. Г. Реконструктивная хирургия позвоночника / А. Г. Аганесов, К. Т. Месхи // *Анналы Рос. науч. центра хирургии РАМН*. – 2004. – № 1. – С. 114–123.
4. Narotam, P. K. Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corpectomy: a clinical and radiological study / P. K. Narotam, S. M. Pauley, G. J. McGinn // *J. Neurosurg.* – 2003 Sep. – Vol. 99, 2 suppl. – P. 172–180.
5. Барыш, А. Е. Ошибки и осложнения при использовании заполненных аутокостью цилиндрических имплантатов в хирургии шейного отдела позвоночника / А. Е. Барыш, Р. И. Бузницкий // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2011. – № 4. – С. 29–33.
6. Анализ результатов переднего шейного спондилодеза с использованием гибридного кейджа PCB Evolution за двухлетний период / В. А. Бывальцев [и др.] // *Журн. вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. – 2013. – Т. 77, № 1. – С. 37–45.
7. The Effect of Angular Mismatch Between Vertebral Endplate and Vertebral Body Replacement Endplate on Implant Subsidence / M. H. Mohammad-Shahi [et al.] // *J. Spinal Disord. Tech.* – 2013 Jul. – Vol. 26, N 5. – P. 268–273.
8. Laouissat, F. Intraoperative determination of lumbar prosthesis endplate lordotic angulation to improve motion / F. Laouissat, J. Allain, J. Delécrin // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2015 Feb. – Vol. 101, N 1. – P. 109–113.
9. Матвеев, А. Н. Комбинированный передний спондилодез в лечении травмы шейного отдела позвоночника / А. Н. Матвеев, Д. Л. Глухих // *Хирургия позвоночника*. – 2006. – № 3. – С. 24–28.
10. Samandouras, G. A new anterior cervical instrumentation system combining an intradiscal cage with an integrated plate: an early technical report / G. Samandouras, M. Shafafy, P. J. Hamlyn // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. – 2001

- May. – Vol. 26, N 10. – P. 1188–1192.
11. An experimental study on the interface strength between titanium mesh cage and vertebra in reference to vertebral bone mineral density / K. Hasegawa [et al.] // *Spine* (Phila. Pa. 1976). – 2001 Apr. – Vol. 26, N 8. – P. 957–963.
 12. Can a novel rectangular footplate provide higher resistance to subsidence than circular footplates? An ex vivo biomechanical study / M. Pekmezci [et al.] // *Spine* (Phila. Pa. 1976). – 2012 Sep. – Vol. 37, N 19. – P. E1177–E1181.
 13. TeCorpTM Телескопическая корпорэктомическая система : рук. по хирург. методике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.alphatecspine.ru/images/stories/photos/tehopertecorp.pdf>. – Дата доступа: 05.01.2015.
 14. Хирургическое лечение пациентов с повреждениями позвоночника грудной и поясничной локализации / Б. В. Гайдар [и др.] // *Хирургия позвоночника*. – 2004. – № 3. – С. 40–45.
 15. Шве́ц, А. И. Применение имплантатов в хирургии позвоночника / А. И. Шве́ц, В. К. Ивченко, А. А. Самойленко // *Укр. журн. екстремальной медицины ім. Г. О. Можасєва*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 65–70.
 16. Experimental fusion of the sheep cervical spine. Part I: Effect of cage design on interbody fusion / F. Kandziora [et al.] // *Chirurg*. – 2002 Sep. – Vol. 73, N 9. – P. 909–917.
 17. A systematic review of comparative studies on bone graft alternatives for common spine fusion procedures / C. R. Fischer [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2013 Jun. – Vol. 22, N 6. – P. 1423–1435.
 18. Kim, D. H. Spinal Instrumentation: surgical Techniques / D. H. Kim, A. R. Vaccaro, R. G. Fessler. – New York : Thieme, 2005. – 1330 p.
 19. History of instrumentation for stabilization of the subaxial cervical spine / I. Omeis [et al.] // *Neurosurg. Focus*. – 2004 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. E10.
 20. XRL Vertebral body replacement device : a modular expandable radiolucent vertebral body replacement system [Electronic resource] // DePuy Synthes : [site]. – 2015–2016. – Available from: <http://www.synthes.com/sites/NA/NAContent/Docs/Product%20Support%20Materials/Technique%20Guides/SPTGXRLJ11184C.pdf>. – Date of access: 12.05.2015.
 21. Biomechanical comparison of the end plate design of three vertebral body replacement systems / R. Penzkofer [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2011 Sep. – Vol. 131, N 9. – P. 1253–1259.
 22. Рерих, В. В. Хирургическое лечение повреждений нижне-шейного отдела позвоночника / В. В. Рерих, А. Д. Ластевский // *Хирургия позвоночника*. – 2007. – № 1. – С. 13–20.
 23. Первый опыт клинического применения телескопических телозамещающих эндопротезов для вентрального субаксиального спондилодеза / А. С. Нехлопчин [и др.] // *Вертебрология в России: итоги и перспективы развития : сб. тез. V съезда хирургов-вертебрологов России, Саратов, 23–24 мая 2014 г.* – Саратов, 2014. – С. 128–130.
 24. Vertebral body reconstruction for thoracolumbar spinal metastasis—a review of techniques / S. Riaz [et al.] // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*. – 2006 Jan-Mar. – Vol. 18, N 1. – P. 70–77.
 25. Абульханов, С. Р. Оптимизация формы аллотрансплантата позвонка с помощью 3D моделирования / С. Р. Абульханов, Д. С. Горяинов, Ю. С. Стрелков // *Изв. Самар. науч. центра Рос. акад. наук*. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 236–241.
 26. Biomechanical comparison of expandable cages for vertebral body replacement in the cervical spine / F. Kandziora [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003 Jul. – Vol. 99, 1 suppl. – P. 91–97.

Поступила 26.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Korzh AA, Gruntovskiy GKh, Korzh NA, Mykhayliv TV. *Keramoplastika v ortopedii i travmatologii* [Ceramics in orthopedics and traumatology]. Lviv, Ukraine: Svit; 1992. 112 p.
2. XPand® Corpectomy Spacer [Internet]. Globus Medical. 2014. [cited 2015 May 12]. Available from: <http://www.globusmedical.com/portfolio/xpand-r>.
3. Aganesov AG, Meskhi KT. *Rekonstruktivnaia khirurgiia pozvonochnika* [Reconstructive surgery of a backbone]. *Annaly Ros Nauch tsentra khirurgii RAMN*. 2004;(1):114–23.
4. Narotam PK, Pauley SM, McGinn GJ. Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corpectomy: a clinical and radiological study. *J Neurosurg*. 2003 Sep;99(2 Suppl):172–80.
5. Barysh AE, Buznitskiy RI. Oshibki i oslozhneniia pri ispol'zovanii zapolnennykh autokost'iu tsilindricheskikh implantatov v khirurgii sheinogo otdela pozvonochnika [Mistakes and complications when using of the cylindrical implants filled with an autokost in surgery of cervical department of a backbone]. *Ortopediia, travmatologiia i protezirovaniie*. 2011;(4):29–33.
6. Byvaltsev VA, Sorokovikov VA, Kalinin AV, Belykh EG. *Analiz rezul'tatov perednego sheinogo spondilodeza s ispol'zovaniem gibridnogo keidzha RSV Evolution za dvukhletnii period* [The analysis of results of a forward cervical spondilodez with hybrid Cage's use RSV Evolution for the two-year period]. *Zhurn Voprosy Neurokhirurgii im NN Burdenko*. 2013;77(1):37–45.
7. Mohammad-Shahi MH, Nikolaou VS, Giannitsios D, Ouellet J, Jarzem PF. The Effect of Angular Mismatch Between Vertebral Endplate and Vertebral Body Replacement Endplate on Implant Subsidence. *J Spinal Disord Tech*. 2013 Jul;26(5):268–73.
8. Laouissat F, Allain J, Delécrin J. Intraoperative determination of lumbar prosthesis endplate lordotic angulation to improve motion. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 Feb;101(1):109–13.
9. Matveev AN, Glukhikh DL. *Kombinirovannyi perednii spondilodez v lechenii travmy sheinogo otdela pozvonochnika* [Combined forward spondilodez in treatment of a trauma of cervical department of a backbone]. *Khirurgiia pozvonochnika*. 2006;(3):24–8.
10. Samandouras G, Shafafy M, Hamlyn PJ. A new anterior

- cervical instrumentation system combining an intradiscal cage with an integrated plate: an early technical report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 May;26(10):1188-92.
11. Hasegawa K, Abe M, Washio T, Hara T. An experimental study on the interface strength between titanium mesh cage and vertebra in reference to vertebral bone mineral density. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Apr;26(8):957-63.
 12. Pekmezci M, McDonald E, Kennedy A, Dedini R, McClellan T, Ames C et al. Can a novel rectangular footplate provide higher resistance to subsidence than circular footplates? An ex vivo biomechanical study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Sep;37(19):E1177-81.
 13. TeCorp™ Teleskopicheskaya korporektomicheskaya sistema [TeCorp™ Telescopic korporektomicheskyy system]; ruk po khirurg metodike [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.alphatecspine.ru/images/stories/photos/tehopertecorp.pdf>. Data dostupa: 05.01.2015.
 14. Gaydar BV, Dulaev AK, Orlov VP, Nadulich KA, Teremshonok AV. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s povrezhdeniyami pozvonochnika grudnoi i poiasnichnoi lokalizatsii [Surgical treatment of patients with injuries of a backbone of thoracic and lumbar localization]. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2004(3):40-5.
 15. Shvets AI, Ivchenko VK, Samoilenko AA. Primenenie implantatov v khirurgii pozvonochnika [Use of implants in backbone surgery]. *Ukr Zhurn Ekstremal'noi Meditsini im GO Mozhaeva*. 2009;10(3):65-70.
 16. Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, Schäfer J, Schollmeier G, Schnake KJ et al. Experimental fusion of the sheep cervical spine. Part I: Effect of cage design on interbody fusion. *Chirurg*. 2002 Sep;73(9):909-17.
 17. Fischer CR, Cassilly R, Cantor W, Edusei E, Hammouri Q, Errico T. A systematic review of comparative studies on bone graft alternatives for common spine fusion procedures. *Eur Spine J*. 2013 Jun;22(6):1423-35.
 18. Kim DH, Vaccaro AR, Fessler RG. Spinal Instrumentation: surgical Techniques. New York: Thieme; 2005. 1330 p.
 19. Omeis I, DeMattia JA, Hillard VH, Murali R, Das K. History of instrumentation for stabilization of the subaxial cervical spine. *Neurosurg Focus*. 2004 Jan;16(1):E10.
 20. XRL Vertebral body replacement device: a modular expandable radiolucent vertebral body replacement system [Internet]. DePuy Synthes. 2015-2016. [cited 2015 Jan 05]. Available from: <http://www.synthes.com/sites/NA/NAContent/Docs/Product%20Support%20Materials/Technique%20Guides/SPTGXRLJ11184C.pdf>.
 21. Penzkofer R, Hofberger S, Spiegl U, Schilling C, Schultz R, Augat P et al. Biomechanical comparison of the end plate design of three vertebral body replacement systems. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011 Sep;131(9):1253-9.
 22. Rerikh VV, Lastevskiy AD. Khirurgicheskoe lechenie povrezhdenii nizhne-sheinogo otdela pozvonochnika [Surgical treatment of damages of lower cervical department of a backbone]. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2007;(1):13-20.
 23. Nekhlupochin AS, Ivchenko DV, Ivchenko VK, Shvets AI, Nekhlupochin SN. Pervyy opyt klinicheskogo primeneniia teleskopicheskikh telozameshchayushchikh endoprotezov dlia ventral'nogo subaksial'nogo spondilodeza [The first experience of a clinical use telescopic the telozameshchayushchikh of an endoprosthesis for a ventral subaxial spondilodez]. *Vertebrologiya v Rossii: itogi i perspektivy razvitiia: sb tez V s"ezda khirurgov-vertebrologov Rossii Saratov 23-24 maia 2014 g. Saratov, RF*; 2014. P. 128-30.
 24. Riaz S, Fox R, Lavoie MV, Mahood JK. Vertebral body reconstruction for thoracolumbar spinal metastasis--a review of techniques. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006 Jan-Mar;18(1):70-7.
 25. Abulkhanov SR, Goryainov DS, Strelkov YuS. Optimizatsiya formy allotransplantata pozvonka s pomoshch'iu 3D modelirovaniia [Optimization of a form of an allotransplant of a vertebra by means of 3D modeling]. *Izv Samar Nauch Tsentra Ros Akad Nauk*. 2013;15(4):236-241.
 26. Kandziora F1, Pflugmacher R, Schaefer J, Scholz M, Ludwig K, Schleicher P et al. Biomechanical comparison of expandable cages for vertebral body replacement in the cervical spine. *J Neurosurg*. 2003 Jul;99(1 Suppl):91-7.

Received 26.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Нехлопочин А.С. – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», заведующий отделением нейрохирургии ГУ «Луганская областная клиническая больница»;

Швец А.И. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, травматологии и ортопедии ГУ «Луганский государственный медицинский университет»;

Нехлопочин С.Н. – к.м.н., ординатор отделения нейрохирургии ГУ «Луганская областная клиническая больница»;

Шаповалов В.Д. – к.тех.н, доцент кафедры автоматизации и компьютерно-интегрированных технологий ГОУ ВПО «Луганский государственный университет им. В.Даля».

Адрес для корреспонденции: Украина, 91031, г. Луганск, ул. Курчатова, д. 9, кв. 34. Тел. +380 (95) 033-04-48, e-mail: AlexeyNS@gmail.com – Нехлопочин Алексей Сергеевич.

© ОДНОКОЗОВ И.А., ХОРОВ О.Г., 2016

ОЦЕНКА МЕТОДА МЕДИАЛИЗАЦИИ ГОЛОСОВОЙ СКЛАДКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ АДИПОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОДНОСТОРОННИМ ОГРАНИЧЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ ГОРТАНИ

ОДНОКОЗОВ И.А.*, ХОРОВ О.Г.**

*У «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

**УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 77-86.

THE EVALUATION OF VOCAL FOLD MEDIALIZATION METHOD WITH THE USE OF CELL AUTOTRANSPLANTATION OF ADIPOCYTES IN PATIENTS WITH UNILATERAL MOBILITY RESTRICTION OF THE LARYNX

ODNOKOZOV I.A.*, KHOROV O.G.**

*Establishment «Gomel Regional Clinical Hospital», Gomel, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):77-86.

Резюме.

Цель – дать оценку новому методу медиализации голосовой складки при восстановительных операциях на гортани у пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани.

Материал и методы. В ходе исследования проведен анализ результатов медиализации голосовой складки разработанным и внедренным методом аутоотрансплантации адипоцитов в неподвижную голосовую складку у 33 пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани через месяц, три месяца и долгосрочный (от 8 месяцев до 13 лет) после операции. Для оценки результатов применяли исследование в динамике максимального времени фонации, степени охриплости, огрубления, сипоты и треморирования голоса, определяли индекс закрытия голосовой щели и интегральный показатель степени потери удовлетворенности качеством жизни от нарушенных функций гортани.

Результаты. Согласно полученным данным максимальное время фонации и удовлетворенность качеством жизни от потерянных функций гортани улучшается с течением времени. Наилучшие результаты при определении степени охриплости, огрубления, сипоты и треморирования голоса и индекса закрытия голосовой щели выявлены через три месяца. В долгосрочном периоде выявлено незначительное ухудшение этих показателей. После операции не требовался длительный послеоперационный уход за пациентами и реабилитация. Выявлено одно осложнение – гранулема в раннем послеоперационном периоде, которая успешно удалена.

Заключение. Разработанный метод медиализации голосовой складки с применением клеточной аутоотрансплантации адипоцитов эффективен при лечении односторонней неподвижности гортани вне зависимости от этиологии неподвижности. Метод позволяет получить стойкий морфологический и функциональный результат за короткий срок.

Ключевые слова: голосовая складка, хирургия, адипоциты, жир, трансплантация.

Abstract.

Objectives. To evaluate a new method of vocal fold medialization on the larynx restorative operations in patients with unilateral vocal fold mobility restriction.

Material and methods. In the course of this study the results of vocal fold medialization by the developed and implemented into practice method of autotransplantation of adipocytes into the fixed vocal fold in 33 patients

with unilateral vocal fold mobility restriction in one month, three months and long-term period (from 8 months to 13 years) after surgery have been analyzed. To evaluate the results the research in the dynamics of the maximum phonation time, the degree of huskiness, roughness, hoarseness, tremolo has been applied, the glottal function index and the integral index of the degree of life quality satisfaction loss because of the disturbed functions of the larynx have been determined.

Results. According to the obtained data the maximum phonation time and degree of life quality satisfaction improve in the course of time.

The best results on determining the degree of huskiness, roughness, hoarseness and tremolo and the glottal function index have been revealed in three months.

In the long-term period a slight deterioration of these indicators has been revealed. After the operation the prolonged post-operative patients' care and their rehabilitation have not been required. Granuloma in the early postoperative period, which had been successfully removed was the only complication found.

Conclusions. The developed method of vocal fold medialization with the use of adipocytes cell autotransplantation is effective in treating unilateral vocal fold immobility regardless of its etiology. The method allows to obtain stable morphological and functional effect at short notice.

Key words: vocal fold, surgery, adipocytes, fat, transplantation.

Особое место среди всех расстройств голосового аппарата принадлежит одностороннему ограничению подвижности голосовой складки (ООПГС). ООПГС – полиэтиологическое заболевание. К ООПГС приводят как нейромышечные нарушения: парезы/параличи гортани, так и возникающая патология черпало-перстневидного сочленения: переднемедианный, заднелатеральный подвывихи черпаловидного хряща, артриты и артрозы перстне-щитовидного сустава [1].

Чаще при ООПГС характерна сочетанная (комбинированная) патология как нервно-мышечных нарушений, так и патологии перстнечерпаловидного сочленения, которая усугубляет нарушение основных функций гортани: дыхательной, защитной, голосовой, разделительной.

Увеличение процента послеоперационных осложнений при оперативных вмешательствах на щитовидной железе, в том числе в связи с аварией на Чернобыльской АЭС, рост травматизма в быту и числа хирургических вмешательств при опухолях бронхов, верхней и средней доли легких, пищевода и средостения, увеличение числа операций при сердечно-сосудистых аномалиях безусловно привносит свою лепту во все возрастающую распространенность данной патологии. В структуре распространенности хронических заболеваний голосового аппарата по Гомельской области ООПГС занимают 4 место после хронического катарального ларингита (23,9%), доброкачественных образований (22,6%), хронического гипертрофического ларингита (15,2%) и со-

ставляют 13% в структуре органических дисфоний.

При ООПГС стойко нарушаются все функции гортани: дыхательная, защитная и голосообразовательная, разделительная, что неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов. По данным статистики, большинство пациентов, страдающих ООПГС, – это люди трудоспособного возраста, большая часть из них имеет профессию, связанную с повышенными требованиями к голосу. И, наконец, ООПГС является причиной возникновения аспирационных пневмоний, угрожающих жизни пациента.

Проблема восстановления функций гортани при ООПГС, несмотря на успешное применение уже существующих и отработанных, а также совершенствующихся новых методов лечения и сегодня остается одной из наиболее сложных и актуальных.

Существует несколько хирургических методик, применяемых в данной ситуации [2]:

- 1) реиннервация гортани (нейропластика, миопластика, нервно-мышечная пластика);
- 2) тиреопластика;
- 3) приведение голосового отростка черпаловидного хряща;
- 4) комбинированные методики.

Применение вышеперечисленных хирургических методов лечения обычно не находит широкого распространения из-за повышенной травматичности, осложнений и отсутствия гарантированного результата. Различные методы реиннервации гортани в настоящее время представляют скорее исторический интерес.

Многообразие методов лечения пациентов с ООПГС свидетельствует о том, что в настоящее время продолжается разработка методик и поиск лучшего материала для медиофикации неподвижной голосовой складки. Идеальная операция для лечения пациентов с ООПГС должна быть простой в техническом исполнении и выполняться с минимальным риском осложнений. Наиболее перспективна относительно этих критериев методика на основе инъекции аутогенного материала с низким порогом всасывания.

Аутожир для инъекционной ларингопластики впервые использовал Бранденбург в 1987 году [3]. Затем и другие авторы получали положительные результаты при лечении односторонних парезов гортани при использовании инъекции аутожира в голосовую складку [4, 5]. Однако отсутствие стойкого эффекта, вероятно, из-за неотработанности методики приготовления материала для ларингопластики и осложнений не позволили методу занять ведущее место в лечении данной патологии.

Цель работы – дать оценку новому методу медиализации голосовой складки при восстановительных операциях на гортани у пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани.

Материал и методы

Нами была разработана методика медиализации голосовой складки с применением клеточной аутоотрансплантации адипоцитов при восстановительных операциях на гортани у пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани.

Операция – хирургическая клеточная аутоотрансплантация адипоцитов (ХКАТА) выполнялась под местной анестезией в амбулаторных условиях после премедикации раствором диазепама (10 мг) - 2 мл, раствором димедрола 1% - 1 мл внутримышечно. Подкожно по 0,5–1 мл 0,1% раствора атропина сульфата за 10 – 15 минут до липосакции.

Забор жировой ткани осуществлялся пункционно с брюшной стенки после хирургической обработки и местной инфильтрационной анестезии. Выделение адипоцитов производилось по собственной методике (уведомление о регистрации изобретения № а 2130263 от 10.02.2016 на Способ получения

адипоцитов для аутоотрансплантации).

Аутоотрансплантация выделенных адипоцитов производилась инъекционно в неподвижную голосовую складку. Использовались два основных доступа: через рот и через кожу.

При доступе через рот трансплантация адипоцитов проводилась в положении пациента сидя посредством непрямой ларингоскопии (зеркальной или видеотелескопической). Для аутоотрансплантации использовали точку в средней трети голосовой складки на границе с вестибулярной и точку латеральнее голосового отростка черпаловидного хряща на стороне неподвижности.

Чрезкожный доступ осуществлялся через перстнещитовидную или щитоподъязычную мембрану, или через щитовидный хрящ прямой канюлей небольшой длины в среднюю треть неподвижной голосовой складки на глубину нескольких миллиметров. Для видеоконтроля использовался гибкий назоларингоскоп.

В амбулаторных условиях областного фониатрического кабинета учреждения здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница» в период 1999-2014 гг. хирургическое вмешательство было выполнено у 33 пациентов с односторонней неподвижностью гортани.

Обследование включало общеклинические и специальные фониатрические методы: определение максимального времени фонации, слуховая оценка голоса, голосовые тесты, тест на поперхивание жидкой пищей, акустический анализ голоса, зеркальная и эндоскопическая ларингоскопия, видеоларингостробоскопия. Для дифференциальной диагностики пареза гортани с патологией перстнечерпаловидного сочленения проводили тест с мобилизацией черпаловидного хряща.

Кроме этого, по 100-балльной аналоговой шкале пациенты отмечали степень потери качества своего голоса, степень последствия изменения голоса на удовлетворенность качеством жизни (ГКЖ) и степень последствия нарушения защитной функции гортани (поперхивание жидкой пищей, приступы кашля во время еды) на удовлетворенность качеством жизни (ПКЖ). На основании этого рассчитывался интегральный показатель степени потери удовлетворенности качеством жизни от нарушенных функций гортани (СПКЖ) по формуле:

$$\text{СПКЖ} = (\text{ГКЖ} + \text{ПКЖ}) / 10$$

Определяли индекс закрытия голосовой щели (ИЗГ) по опроснику Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman K.A., представленному для понимания пациентов на русском языке [6].

Для упрощения перевода степени выраженности своих ощущений в баллы и для стандартизации тестирования нами предложена шестибалльная цвето-вербально-аналоговая шкала выраженности симптомов (рис. 1).

Данная шкала облегчает и унифицирует для пациентов конверсию степени выраженности симптомов из общепринятых терминов в баллы (от 0 – отсутствие симптома до 5 – симптом очень сильно выражен). Кроме этого, баллам и степени выраженности симптомов соответствует цветовая гамма от белого до синего цвета.

Положение неподвижной голосовой складки определялось не только в горизонтальной плоскости по стандартной методике, но и по разработанной нами методике во фронтальной плоскости (уведомление о регистрации изобретения № а 20121148 от 11.01.2016 на Способ оценки уровня голосовых складок относительно друг друга во фронтальной плоскости).

Для оценки результатов хирургического лечения пациентов с односторонней неподвижностью гортани применяли исследование в динамике четырех наиболее важных клинико-функциональных критериев:

1. Максимальное время фонации (МВФ).
2. Интегральный показатель ухудшения качества голоса - ОГС, включающий в себя сумму показателей изменения голоса по результатам экспертной слуховой оценки (степень охриплости, степень огрубления, сипоты и тремолирования).
3. Индекс закрытия голосовой щели.
4. Интегральный показатель степени потери удовлетворенности качеством жизни от нарушенных функций гортани – (СПКЖ).

Данные обследований заносились в медицинскую карту амбулаторного пациента.

Видеорегистрация ларингоскопической картины осуществлялась при помощи жесткого ларингоскопа с 70° оптикой, ларингостробоскопом Highlight Plus Invisia с LED источником непрерывного и импульсного света, цифровой видеокамерой OLYMPUS OTV-S4. Голос записывался конденсаторным микрофоном SONY ECM-T140 совместно с видеоизображением, переводился в файл формата *.wav и вносился в разработанную нами базу данных (рис. 2), где анализировался при помощи программы, созданной в научной фонетической лаборатории университета Амстердама, версия 5404 для 32-битной звуковой карты. Данная программа позволяет произвести спектрографию голоса и определить основные акустические характеристики голоса, такие как частота основного тона в Гц, степень частотной нестабильности основного тона Jitter, степень амплитудной нестабильности основного тона Shimmer, отношение гармоничного сигнала к шуму, величину, обратно пропорциональную пропорции шума в голосе. Jitter вычислялся программой как отношение среднего абсолютного различия последовательных периодов к среднему периоду, выраженное в процентах. Shimmer — как отношение среднего различия амплитуд последовательных периодов к средней амплитуде, выраженное также в процентах.

Видеоизображение записывалось на портативный кассетный видеоманитофон BLAUPUNKT RTX-260 и транслировалось на цветной видеомонитор SONY PVM-1444QM. Видеоларингоскопическая картина просматривалась в обычном и замедленном режиме, для анализа использовался стопкадр.

Определение максимального время фонации (МВФ) и запись голоса проводились при произношении на удобной для пациента высоте фонемы «и».

Слуховая оценка голоса проводилась по общепринятой шкале GRBAS, предложенной Hirano [7] в нашей модификации [8].

Степень охриплости определялась по принятой на VIII Конгрессе Союза европей-

0 Нет	1 слабо выражено	2 умеренно выражено	3 да (почти сильно)	4 сильно	5 очень сильно
0	1	2	3	4	5

Рисунок 1 – Шестибалльная цвето-вербально-аналоговая шкала выраженности симптомов.

Фамилия:	Б	Район:	ГОМЕЛЬСКИЙ	Диагноз:	Послеоперационный парез
Имя:	А	Нас. Пункт:	Гомель	Дата обл.:	17.10.2014
Отчество:	Г	Улица:	пр. Октября	Номер обл.:	1
Дата рождения:	02.04.1962	Дом:	Корп.: Кал:		

Median pitch:	220.255	Number of pulses:	443.000	Jitter (local):	0.981
Mean pitch:	220.567	Number of periods:	442.000	Jitter (absolute):	0.000
Standard deviation:	3.525	Mean period:	0.005	Jitter (rap):	0.599
Minimum pitch:	213.298	Standard deviation of period:	0.000	Jitter (ppq5):	50.627
Maximum pitch:	230.883			Jitter (ddp):	1.798

Shimmer (local):	6.549	Mean autocorrelation:	0.986	Примечания: Послеоперационный парез внутренних мышц справа. Гортаноглоточный рефлекс.
Shimmer (local, dB):	0.575	Mean noise-to-harmonics ratio:	0.014	
Shimmer (apq3):	33.626	Mean harmonics-to-noise ratio:	18.735	
Shimmer (apq5):	54.167			
Shimmer (apq11):	114.548			
Shimmer (dda):	10.879			

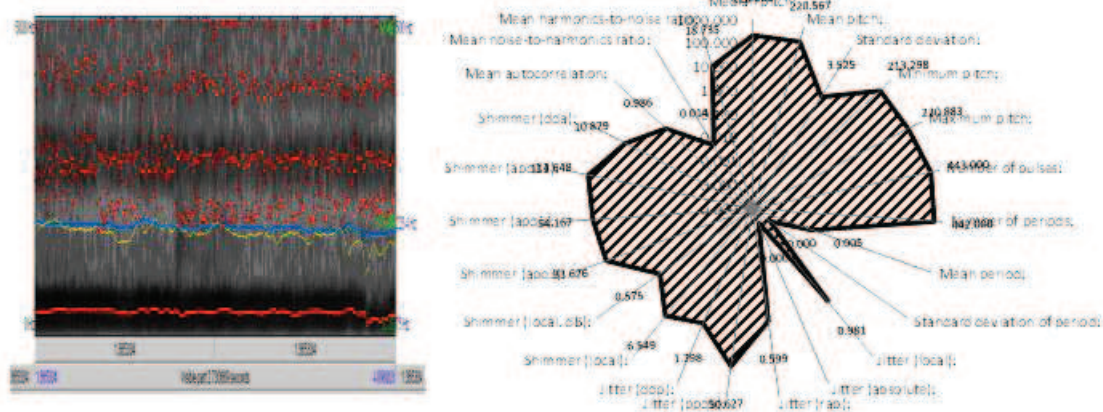


Рисунок 2 – Диалоговое окно базы данных программы акустического анализа.

ских фониатров шкале для всех нарушений голоса: 0 – нормальный голос; 1 – глуховатый голос; 2 – охриплость слабой степени; 3 – охриплость средней степени; 4 – охриплость сильной степени; 5 – афония, 6 – голос ларингэктомированных [9, 10].

Показатели степени огрубления и осиплости голоса определялись по традиционной шкале от 0 до 3. Дополнительно определялся показатель треморирования (дрожания) голоса по шкале: 0 – голос не треморирует; 1 – треморирование слабой степени; 2 – треморирование средней степени; 3 – сильное треморирование голоса. В итоге высчитывался интегральный показатель ухудшения качества голоса – ОГС, включающий в себя сумму показателей изменения голоса по результатам экспертной слуховой оценки (степень охриплости, степень огрубления, сипоты и треморирования).

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия части данных с нормальным распределением. Результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана,

25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Статистическую значимость различий зависимых групп (до операции, через 1 месяц, через 3 месяца и долгосрочный) оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05. В работе применены общепринятые графические методы выражения результатов с использованием встроенных графических модулей системы «STATISTICA10.0» (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов составил от 22 до 73 лет. Распределение по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Причиной односторонней неподвижности гортани чаще всего были операции на щитовидной железе – в 17 случаях (5 из которых по поводу рака), операции на аорте – в 3 случаях, на легком – в 2 случаях. По одному случаю неподвижность возникала после операций по поводу боковой кисты шеи и гемангиомы гортани. В одном случае – после травмы гортани,

Таблица 1 – Возрастно-половая характеристика пациентов

Возрастные группы	22-29 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		60-69 лет		70-73 года	
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Кол-во	2	1	1	4	1	5	2	9	0	6	1	1
Всего	3		5		6		11		6		2	

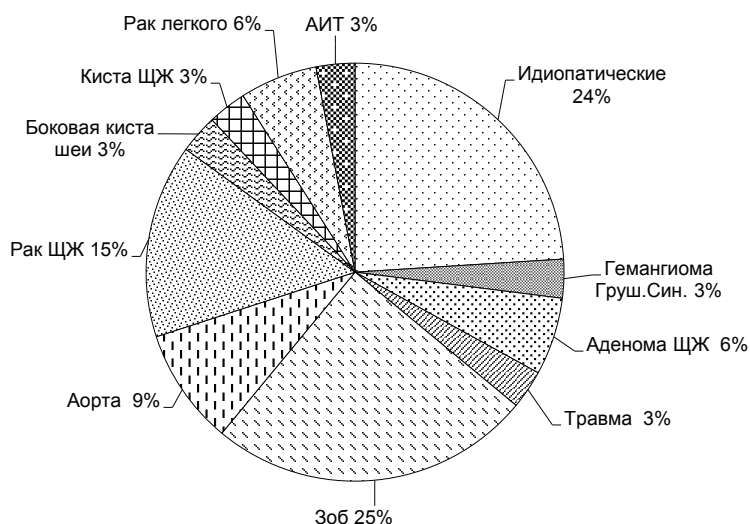


Рисунок 3 – Этиология одностороннего ограничения подвижности гортани.

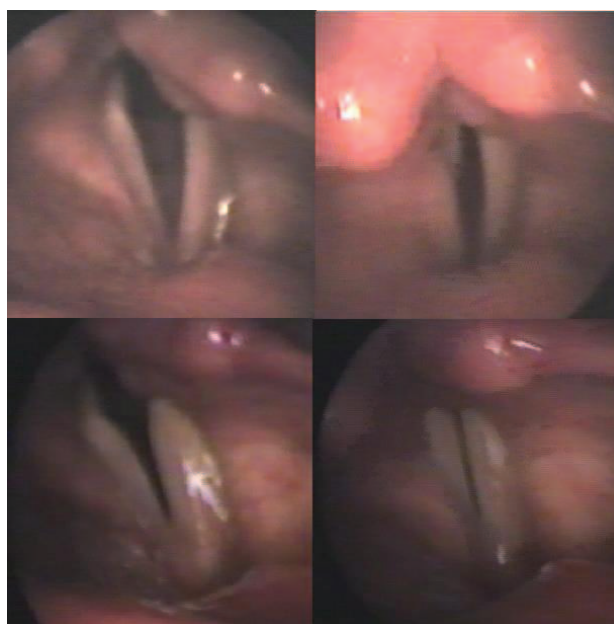


Рисунок 4 – Пример видеоэндоскопического изображения гортани пациента с парезом гортани слева до операции (сверху) и через 4 года после ХКАТА (снизу).

и у 6 пациентов причину неподвижности выявить не удалось (идиопатические). Данные представлены на диаграмме (рис. 3).

Для операции отбирались пациенты с показаниями к хирургическому лечению (од-

носторонние парезы гортани, односторонние ограничения подвижности гортани из-за патологии перстнечерпаловидного сочленения и комбинированные нарушения подвижности) после неэффективной консервативной

Таблица 2 – Результаты обследования

Показатели	До лечения Me(Q1;Q2)	Через 1 месяц Me(Q1;Q2)	Через 3 месяца Me (Q1;Q2)	Долгосрочный Me(Q1;Q2)
МВФ	4,60 (3,67;7,00)	9,15(7,30;14,0)	11,30(8,00;14,70)	14,00(10,65;16,35)
ОГС	10,00(8,80;11,50)	5,00(3,74;6,59)	2,33(1,80;4,00)	4,15(2,30;5,30)
ИЗГ	12,00(10,00;13,00)	7,00(3,00;9,00)	2,5(1,50;9,50)	5,50(3,00;8,00)
СПКЖ	9,00(8,00;12,00)	3,0(1,00;5,00)	2,00(0,00;5,50)	1,75(1,00;3,00)

Примечание: Me – медиана, (Q1;Q2) – интерквартильный размах (25%; 75%).

терапии. Исключались пациенты с наличием противопоказаний к операции: ограничение подвижности гортани из-за опухоли и невозможность проведения манипуляций в гортани под местной анестезией из-за психических, анатомических или физиологических особенностей пациента.

Оценка эффективности проведенной операции осуществлялась в ближайшие сроки после операции (1 месяц), через 3 месяца, и долгосрочные (от 8 месяцев до 13 лет после операции) по клинко-морфологическому и клинко-функциональному критериям.

При оценке результатов проведенного хирургического лечения пациентов с односторонней неподвижностью гортани способом ХКАТА было установлено, что у всех пациентов получен положительный клинко-морфологический результат (первичное приживание адипоцитов, стойкая медиализация

голосовой складки и положение в вертикальной плоскости, увеличение ее объема, эластичность и подвижность слизистой, отсутствие признаков воспаления и экстружии).

Результаты клинко-функциональных результатов при обследовании пациентов до и после операции представлены в таблице 2.

При анализе максимального времени фонации у пациентов в группах до операции (МВФ0), через месяц после операции (МВФ1), через 3 месяца (МВФ2) и в отдаленном периоде (МВФ3) выявлено достоверное увеличение максимального времени фонации после операции с течением времени. Показатели р-значения, указывающего на достоверность проведенных исследований, представлены в таблице 3. Диаграмма размаха на рисунке 5.

В таблице 3 также представлены р-значения, показывающие достоверность полученных данных при сравнении интеграль-

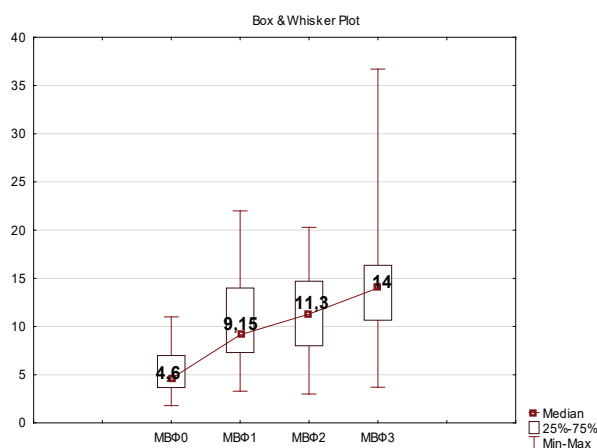


Рисунок 5 – Диаграмма размаха по критерию

«максимальное время фонации»:

МВФ0 – до операции,
МВФ1 – через 1 месяц,
МВФ2 – через 3 месяца,
МВФ3 – долгосрочный.

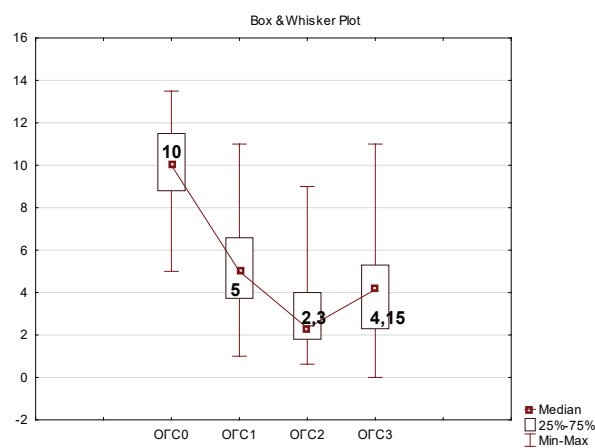


Рисунок 6 – Диаграмма размаха в группах по интегральному показателю ухудшения качества голоса (охриплость, степень огрубления голоса, степень осиплости и треморирования):

ОГС0 – до операции, ОГС1 – через 1 месяц после операции, ОГС2 – через 3 месяца после операции, ОГС3 – долгосрочный результат.

ного показателя ухудшения качества голоса – ОГС, индекса закрытия голосовой щели ИЗГ, интегрального показателя степени потери удовлетворенности качеством жизни от нарушенных функций гортани – СПКЖ, рассчитанные с помощью критерия Вилкоксона. Индексы 0, 1, 2, 3 после аббревиатуры показателя указывают на группу исследования: 0 – до операции, 1 – через 1 месяц после операции, 2 – через 3 месяца после операции, 3 – долгосрочный результат.

На рисунке 6 представлена диаграмма размаха сравнения интегрального показателя ухудшения качества голоса у пациентов до операции – ОГС0 с соответствующими показателями после операции. На диаграмме и в таблице 1 можно проследить, что ОГС0 был 10,00(8,80;11,50), через месяц снизился до 5,00(3,74;6,59), а через 3 месяца снизился до 2,5(1,50;9,50). Это свидетельствует о том, что качество голоса улучшалось (степень охриплости, огрубления, сипоты и тремолирования – уменьшались). Однако мы можем наблюдать некоторое повышение этого показателя в долгосрочном периоде до 4,15(2,30;5,30). Это свидетельствует о незначительном ухудшении качества голоса при экспертной оценке.

Показатели индекса закрытия голосовой щели в группах до и после операции изменяются примерно с такой же зависимостью, как и интегральный показатель ухудшения качества голоса. Это представлено на рисунке 7.

Таблица 3 – Значение показателя р-значение, рассчитанные с помощью критерия Вилкоксона при сравнении показаний в группах до операции, через 1 месяц после операции, через 3 месяца после операции и в долгосрочном периоде

	Значение р
МВФ0 & МВФ1	0,000002
МВФ0 & МВФ2	0,000060
МВФ0 & МВФ3	0,000004
ОГС0 & ОГС1	0,000007
ОГС0 & ОГС2	0,000196
ОГС0 & ОГС3	0,000009
ИЗГ0 & ИЗГ1	0,003346
ИЗГ0 & ИЗГ2	0,027709
ИЗГ0 & ИЗГ3	0,001474
СПКЖ0 & СПКЖ1	0,003346
СПКЖ0 & СПКЖ2	0,027709
СПКЖ0 & СПКЖ3	0,003346

Интегральный показатель степени потери удовлетворенности качеством жизни из-за нарушения голоса, и нарушения защитной и разделительной функций гортани (поперхивание жидкой пищей, кашель во время еды...) у пациентов изменялся несколько по-другому (рис. 8). Через месяц после операции удовлетворенность качеством жизни возросла значительно (показатель СПКЖ – снизился в 3 раза), затем удовлетворенность качеством жизни росла постепенно с каждым обследо-

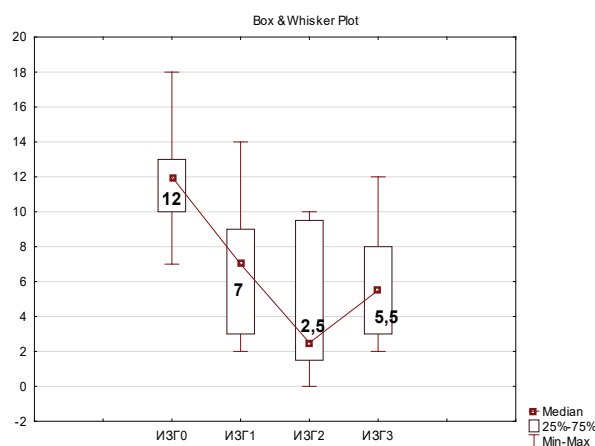


Рисунок 7 – Диаграмма размаха в группах по критерию «индекс закрытия голосовой щели»: ИЗГ0 – до операции, ИЗГ1 – через 1 месяц после операции, ИЗГ2 – через 3 месяца после операции, ИЗГ3 – долгосрочный.

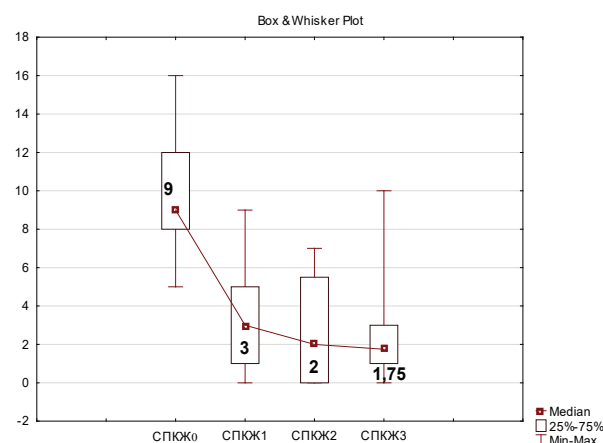


Рисунок 8 – Диаграмма размаха в группах по критерию интегрального показателя степени потери удовлетворенности качеством жизни – СПКЖ из-за нарушенных голосовой и разделительной функций гортани: СПКЖ0 – до операции, СПКЖ1 – через 1 месяц после операции, СПКЖ2 – через 3 месяца после операции, СПКЖ3 – долгосрочный результат.

нием (значение СПКЖ снижалось).

За весь период наблюдения за пациентами после ХКАТА выявлено одно осложнение. В раннем послеоперационном периоде: развилась гранулема, которая успешно удалена через 2 недели. Пациентка продолжает работать учителем математики уже более 12 лет.

При оценке результатов проведенного хирургического лечения пациентов с односторонней неподвижностью гортани способом ХКАТА было установлено, что у всех пациентов получены стойкие положительные клиничко-морфологический и клиничко-функциональный результаты, достаточные для продолжения трудовой деятельности.

Анализ представленных выше результатов использования ХКАТА показывает, что это универсальный способ восстановления утраченных функций гортани (голосовой, защитной, дыхательной, разделительной) вне зависимости от причин односторонней неподвижности гортани: парез, патология перстнечерпаловидного сочленения или комбинированное поражение. Сама операция относительно проста и доступна в исполнении. Метод не требует дорогостоящего оборудования, инструментария и расходных материалов и может быть использован в амбулаторных условиях.

Операция высоко эффективна, так как восстанавливает утраченные функции гортани у всех прооперированных пациентов с ООПГС при неэффективности проведенного перед операцией консервативного лечения. ХКАТА биологически безопасна, так как не подразумевает использования чужеродных материалов (имплантатов, трансплантатов).

Применение ХКАТА позволяет практически одномоментно восстановить утраченные функции гортани, в том числе и из-за применения материала для трансплантации, схожего по своим физико-механическим свойствам с тканями голосовой складки.

После операции не требовался длительный послеоперационный уход за пациентами и реабилитация. Короткий курс послеоперационной терапии больше необходим как профилактический для предотвращения возможных осложнений и для улучшения качества жизни пациентов в ранний послеоперационный период.

Экономическая значимость ХКАТА определяется следующими пунктами:

1) своевременная операция по этой методике позволяет значительно уменьшить общую длительность лечения пациентов с ООПГС за счёт высокой функциональной эффективности и непродолжительной реабилитации после операции;

2) исключение стационарного этапа лечения;

3) применение аутологического материала – адипоцитов пациента исключает реакции отторжения трансплантата и не требует закупки дорогостоящих имплантатов (трансплантатов).

В ходе исследования эффективности ХКАТА осуществляли хронометраж липосакции, собственно выделения адипоцитов и их ауто-трансплантацию под местной анестезией. Весь комплекс в среднем занимает 35 ± 3 минуты.

Заключение

1. Полученные результаты оценки метода медиализации голосовой складки с применением клеточной аутоотрансплантации адипоцитов при восстановительных операциях на гортани у пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани дают возможность считать, что этот метод является эффективным, так как позволяет получать за короткий срок стойкий морфологический результат и высокий клиничко-функциональный результат восстановления функций гортани.

2. Разработанный метод медиализации голосовой складки с применением клеточной аутоотрансплантации адипоцитов может быть рекомендован к практическому использованию для лечения пациентов с односторонним ограничением подвижности гортани независимо от этиологии в учреждениях здравоохранения районного, областного и республиканского уровней, так как является доступным для исполнения квалифицированным врачом-оториноларингологом и экономически малозатратным.

Литература

1. Однокозов, И. А. Опыт лечения синдрома односторонней неподвижности гортани после операций на щитовидной железе методом хирургической клеточной трансплантации адипоцитов / И. А. Однокозов, О. Г. Хоров // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы ежегод. науч.-практ.

- конф., Гомель, 4 окт. 2013 г. – Гомель, 2013. – С. 106–108.
2. Однокозов, И. А. Обоснование применения хирургической клеточной аутотрансплантации адипоцитов у пациентов с односторонним ограничением подвижности голосовой складки после операции на щитовидной железе / И. А. Однокозов, О. Г. Хоров // Оториноларингология. Восточ. Европа. – 2014. – № 1. – С. 62–71.
3. Brandenburg, J. H. Vocal cord augmentation with autogenous fat / J. H. Brandenburg, W. Kirkham, D. Koschke // Laryngoscope. – 1992 May. – Vol. 102, N 5. – P. 495–500.
4. Autologous fat injection for vocal fold paralysis: long-term histologic evaluation / L. S. Zaretsky [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1995 Jan. – Vol. 104, N 1. – P. 1–4.
5. Autologous fat injection into the vocal folds: technical considerations and long-term follow-up / G. Y. Shaw [et al.] // Laryngoscope. – 1997 Feb. – Vol. 107, N 2. – P. 177–186.
6. Validity and Reliability of the Glottal Function Index / K. K. Bach [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2005 Nov. – Vol. 131, N 11. – P. 961–964.
7. Hirano, M. Clinical examination of voice / M. Hirano. Wien ; New York : Springer, 1981. – 100 p.
8. Однокозов, И. А. Слуховая оценка голоса / И. А. Однокозов // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гомел. обл. клин. больницы (Гомель, 29 окт. 2004 г.). – Гомель, 2004. – С. 123–124.
9. Frint, T. Heiserkeit (Definition, Pathomechanismus, Diagnosis, Gruppierung, Akustische Merkmale) / T. Frint, J. Hirschberg // Haupt-Referate und Vorträge des VIII. Kongresses der Union Europäischer Phoniater, Köszeg, Ungarn, 22–25 Aug, 1979 / UEP ; eds.: J. Hirschberg, T. Frint. – Köszeg, 1979. – P. 99–118.
10. Sedlacek, K. Die akustischen Grundmechanismen der Heiserkeit / K. Sedlacek // Haupt-Referate und Vorträge des VIII. Kongresses der Union Europäischer Phoniater, Köszeg, Ungarn, 22–25 Aug, 1979 / UEP ; eds.: J. Hirschberg, T. Frint. – Köszeg, 1979. – P. 151–153.

Поступила 04.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Odnokozov IA, Khorov OG. Opyt lecheniia sindroma odnostoronnei nepodvizhnosti gortani posle operatsii na shchitovidnoi zheleze metodom khirurgicheskoi kletочноi transplantatsii adipotsitov [Experience of treatment of a syndrome of a unilateral immovability of a larynx after a thyroid gland operations by method of surgical cellular transplantation of adipocytes]. V: Aktual'nye problemy meditsiny Gomel'skoi oblasti: materialy ezhegod nauch-prakt konf Gomel', 4 okt 2013 g. Gomel, RB; 2013. P. 106-8.
2. Odnokozov IA, Khorov OG. Obosnovanie primeneniia khirurgicheskoi kletочноi autotransplantatsii adipotsitov u patsientov s odnostoronnim ogranicheniem podvizhnosti golosovoi skladki posle operatsii na shchitovidnoi zheleze [Justification of use of surgical cellular autografting of adipocytes for patients with unilateral restriction of mobility of a voice cord after a thyroid gland operation]. Otorinolaringologiya Vostochno Evropa. 2014;(1):62-71.
3. Brandenburg JH, Kirkham W, Koschke D. Vocal cord augmentation with autogenous fat. Laryngoscope. 1992 May;102(5):495-500.
4. Zaretsky LS, Shindo ML, deTar M, Rice DH. Autologous fat injection for vocal fold paralysis: long-term histologic evaluation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995 Jan;104(1):1-4.
5. Autologous fat injection into the vocal folds: technical considerations and long-term follow-up. Laryngoscope. 1997 Feb;107(2):177-86.
6. Bach KK, Belafsky PC, Wasyluk K, Postma GN, Koufman JA. Validity and Reliability of the Glottal Function Index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Nov;131(11):961-4.
7. Hirano M. Clinical examination of voice. Wien, New York: Springer; 1981. 100 p.
8. Odnokozov IA. Slukhovaia otsenka golosa [Acoustical assessment of a voice]. V: Aktual'nye problemy meditsiny Gomel'skoi oblasti: materialy nauch-prakt konf posviashch 60-letiiu Gomel obl klin bol'nitsy (Gomel' 29 okt 2004 g). Gomel, RB; 2004. P. 123-4.
9. Frint T, Hirschberg J. Heiserkeit (Definition, Pathomechanismus, Diagnosis, Gruppierung, Akustische Merkmale). In: UEP; Hirschberg J, Frint T, eds. Haupt-Referate und Vorträge des VIII. Kongresses der Union Europäischer Phoniater; 1979 Aug 22-25; Kőszeg, Ungarn. Kőszeg; 1979. P. 99-118.
10. Sedlacek K. Die akustischen Grundmechanismen der Heiserkeit. In: UEP; Hirschberg J, Frint T, eds. Haupt-Referate und Vorträge des VIII. Kongresses der Union Europäischer Phoniater; 1979 Aug 22-25; Kőszeg, Ungarn. Kőszeg; 1979. P. 151-3.

Received 04.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Однокозов И.А. – врач-фониатр Учреждения «Гомельская областная клиническая больница»;
Хоров О.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246029, г. Гомель, ул. Братьев Лизюковых, 5, Гомельская областная клиническая больница. E-mail: odnokozov@mail.ru – Однокозов Игорь Анатольевич.

© НОВАК Н.В., БАЙТУС Н.А., 2016

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ ЗУБОВ ПОСЛЕ ОТБЕЛИВАНИЯ И РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ

НОВАК Н.В.*, БАЙТУС Н.А.**

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

**Клиника УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 87-92.

EXPERIMENTAL STUDY OF CARIES RESISTANCE OF THE TOOTH ENAMEL AFTER WHITENING AND REMINERALIZATION

NOVAK N.V.*, BAITUS N.A.**

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

**Clinic of Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):87-92.

Резюме.

С каждым годом пациенты предъявляют к стоматологии все более высокие требования. Многих пациентов не устраивает цвет зубов, и они обращаются с просьбой его восстановления или коррекции. Современное состояние научных разработок позволяет достаточно оптимистично рассматривать проблему коррекции цвета витальных и/или девитальных зубов. В зависимости от причин, вызвавших изменение цвета зуба, для его коррекции используются многочисленные методы начиная с простейших мероприятий, таких как гигиенический уход за зубами, до комбинированных методик с использованием интенсивного отбеливания (офисного или домашнего), а при необходимости, последующей реставрации. Цель работы - экспериментальное изучение влияния кратности проведения процедур отбеливания с последующей реминерализующей терапией на кислотоустойчивость эмали депульпированных зубов. Объектом исследования служили 50 экстрагированных депульпированных зубов человека. Кислотоустойчивость эмали зубов определяли с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР). Интенсивность окраски протравленного участка эмали оценивали с помощью модифицированной шкалы. В качестве отбеливающей системы использовали 30% гель пероксида карбамида, предназначенный для проведения вне- и внутрикоронкового отбеливания зубов. После каждой процедуры отбеливания для всех зубов проводилась реминерализующая терапия кальцийфосфатным и фторсодержащим гелями. ТЭР на депульпированных зубах проводили до отбеливания, после отбеливания и после проведенной реминерализации эмали. Всего на каждый зуб приходилось 7 тестов эмалевой резистентности с 3-мя последовательными отбеливаниями и ремтерапией. Проведенные исследования показали, что, во-первых, отбеливание вызывало деминерализацию эмали, а во-вторых, использование реминерализующей терапии после отбеливания повышало кариесрезистентность эмали.

Ключевые слова: отбеливание, депульпированный зуб, реминерализация, кариесрезистентность.

Abstract.

Every year patients make still higher demands on dentistry. Many patients are not satisfied with the color of their teeth, and they make a request to restore or correct it. The current state of scientific development allows to consider rather optimistically the problem of color correction of vital and / or non-vital teeth. Depending on the causes of tooth discoloration, to correct it numerous methods are used starting with the simplest measures, such as hygienic care of the teeth, to the combined techniques with the use of intense whitening (office or home) and, if necessary,

followed by restoration. The purpose of this work is experimental study of the influence of the multiplicity of whitening procedures with subsequent remineralization therapy for acid resistance of the devitalized tooth enamel. The object of this research was 50 extracted human devitalized teeth. The acid resistance of the tooth enamel was determined by means of the enamel resistance test (ERT). The color intensity of the etched enamel portion was evaluated with the help of a modified scale. As a bleaching system 30% carbamide peroxide gel was used intended for extra- and intracoronal whitening of the teeth. After each whitening procedure remineralization therapy with calcium phosphate and fluorine-containing gels was provided for all teeth. ERT was conducted on devitalized teeth before whitening, after whitening and after the enamel remineralization. All in all, each tooth got 7 enamel resistance tests with 3 successive whitenings and remineralization therapy. The conducted studies have shown that firstly, whitening caused demineralization of the enamel, and secondly, the use of remineralization treatment after whitening increased caries resistance of the enamel.

Key words: whitening, devitalized tooth, remineralization, caries resistance.

С каждым годом пациенты предъявляют к стоматологии все более высокие требования. Особое внимание уделяется эстетической стоматологии. Стремительное развитие новейших стоматологических технологий, материалов и методик в последнее десятилетие вызвало более заинтересованное отношение людей к эстетике зубов. Сегодня белозубая улыбка стала неотъемлемой частью статуса благополучного человека. Многих пациентов не устраивает цвет зубов, и они обращаются с просьбой его восстановления или коррекции. Современное состояние научных разработок позволяет достаточно оптимистично рассматривать проблему коррекции цвета витальных и/или девитальных зубов. В зависимости от причин, вызвавших изменение цвета зуба, для его коррекции используются многочисленные методы начиная с простейших мероприятий, таких как гигиенический уход за зубами, до комбинированных методик с использованием интенсивного отбеливания (офисного или домашнего), а при необходимости, последующей реставрации. Качество отбеливания, в свою очередь, зависит от причин, вызвавших изменение цвета, от размера цветового дефекта, длительности проникновения пигментированных агентов в твердые ткани зуба и других [1-3].

Однако, по мнению специалистов, профессиональное отбеливание может негативно воздействовать на структуру твердых тканей зубов. В связи с этим очевидна необходимость детального изучения влияния отбеливания на кариесрезистентность эмали зубов. Сложные механизмы осветляющего и повреждающего действия профессиональных отбеливающих систем на структуру твёрдых тканей зуба последовательно изучаются (Крихели Н.И., 2001; Баркова И.Л., 2006; Фиापшев А.З., 2006; Крав-

цова Ж.Е., 2010), но данные о влиянии отбеливания на ткани зуба и периодонта различны. Е.С. Ерофеевой установлено, что начальные признаки нарушения микромеханических свойств поверхностного слоя эмали проявляются после 2-х процедур отбеливания гелем на основе 38% перекиси водорода по достоверному (более чем в 2 раза) снижению показателя микротвёрдости эмали особенно в области микротрещин. Клиническим проявлением таких изменений является мелоподобное пятно с гладкой поверхностью, выявляемое при высушивании, витальном окрашивании, люминесцентной диагностике[4].

Доказано, что начинающиеся очаги деминерализации твердых тканей зуба могут быть реминерализованы. Процесс реминерализации эмали происходит при условии поступления главным образом ионов кальция, фосфора, а также фтора в ее кристаллическую решетку. Очаг реминерализации клинически характеризуется нормализацией цвета эмали, уменьшением размера пятна и снижением интенсивности его окрашивания. В настоящее время выпускают лечебно-профилактические средства, в состав которых входят ионы кальция, фосфора, фтора, обуславливающие реминерализацию эмали зуба [5].

Для повышения резистентности твердых тканей зубов широко применяются методы местной и общей реминерализующей терапии. Однако вопросы, касающиеся резистентности твердых тканей зубов после проведения отбеливания, до сих пор изучены недостаточно.

Цель работы - экспериментальное изучение влияния отбеливания и его кратности, а также последующей реминерализующей терапии на кислотоустойчивость эмали депульпированных зубов.

Материал и методы

Объектом исследования служили 50 экстрагированных депульпированных зубов человека, удаленных по показаниям на хирургическом стоматологическом приеме. Для проведения экспериментального исследования биопрепараты удаленных зубов готовили согласно установленным нормам работы с биологическим материалом. Исследованию подвергалась поверхность интактной эмали коронки депульпированных зубов. Кислотоустойчивость эмали зубов определяли по методике В.Р.Окушко, Л.И.Косаревой, И.К.Луцкой (1984) с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР). ТЭР тест основан на визуальной оценке микродефекта эмали после дозированной кислотной травмы 1Н раствором соляной кислоты и последующим окрашиванием дефекта красителем 1% раствора метиленового синего, который фиксируется в неровностях поврежденной эмали и дает окраску различной интенсивности. Депульпированные зубы очищали от налета щеткой и высушивали воздухом. На вестибулярную поверхность наносили каплю кислоты диаметром 1,5-2 мм. Через 5 секунд каплю снимали ватным сухим тампоном промокающим движением. На протравленную и прилежащую интактную эмаль наносили каплю красителя на 5 секунд, после чего краситель удаляли сухим тампоном до тех пор, пока интактная эмаль не возвращалась к исходной окраске. Интенсивность окраски протравленного участка эмали оценивали с помощью модифицированной шкалы. Шкала представляет собой линейку различных по интенсивности окраски участков синего цвета, которые соответствуют цвету эмали зуба после кислотного травления и последующего окрашивания красителем метиленовым синим. Расположение оттенков идет от более светлых к более темным и соответствует балльной оценке от 1 (самый светлый) до 10 (самый темный). Градация по баллам имеет следующую интерпретацию: 1-3 балла – высокая кариесрезистентность, 4-5 баллов – умеренная кариесрезистентность, 6-7 – низкая и 8-9 – очень низкая кариесрезистентность [6].

В качестве отбеливающей системы использовали 30% гель пероксида карбамида, предназначенный для проведения вне - и внутрикоронкового отбеливания. Способ применения включал нанесение отбеливающего геля ровным слоем на интактную эмаль подготов-

ленных депульпированных зубов. Через 120 минут гель смывался дистиллированной водой, эмаль зубов высушивалась и зубы подготавливались для дальнейшего исследования.

После каждой процедуры отбеливания для всех зубов проводилась реминерализующая терапия путем нанесения на коронку депульпированных зубов кальцийфосфатного геля и последующего фторирования эмали при помощи фторсодержащего геля. Гель наносили на эмаль зубов тонким равномерным слоем. Высушивали образующуюся пленку потоком воздуха в течение 5-7 минут. Далее гель смывался дистиллированной водой, эмаль высушивалась и зубы подготавливались для дальнейшего проведения ТЭР тестов и процедур отбеливания.

ТЭР тест на депульпированных зубах проводили до отбеливания, после отбеливания и после проведенной реминерализующей терапии. Всего на каждый зуб приходилось 7 ТЭР тестов с 3-мя последовательными отбеливаниями и реминерализацией. По показателям значения индекса ТЭР и, соответственно, уровня кислотоустойчивости эмали оценивали влияние кратности отбеливания на резистентность эмали и влияние последующего проведения ремтерапии на ее повышение. Исходя из того, что степень окраски протравленного участка эмали отражает глубину ее деминерализации и напрямую зависит от ее кислотоустойчивости, то, чем интенсивнее окрашивался протравленный участок, тем ниже была кислотоустойчивость эмали. Для определения статистической зависимости в группах использовали корреляционный анализ Спирмана. Выявление различий в группах и сравнение данных до и после отбеливания и реминерализации проводили с помощью теста Вилкоксона. Для определения зависимости в сравниваемых группах применяли ранговый дисперсионный анализ Фишера. Корреляция по полу и возрасту не проводилась. Результаты считались статистически значимыми при $p=0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

Изменения значений ТЭР теста для эмали депульпированных зубов с оценкой в балльной шкале после проведения отбелива-

ния и реминерализующей терапии представлены в таблице 1. Объем выборки, для которой вычислены приведенные в таблице показатели, равен $n=50$.

Анализ полученных данных показал следующее. При проведении ТЭР теста до 1-го отбеливания у всех зубов уровень кислотоустойчивости эмали, характеризующий ее резистентность, был различен - от 1 до 4 баллов по модифицированной шкале расцветок и имел значение высокой и умеренной кариесрезистентности, что соответствовало слабой и средней интенсивности окрашивания. У 15 депульпированных зубов (30%) из 50 исследуемых ТЭР составил 1 балл, у 23 зубов (46%) ТЭР был равен 2 баллам, у 8 зубов (16%) ТЭР имел значение 3 балла и у 4 зубов (8%) ТЭР соответствовал 4 баллам.

После проведения внекоронкового отбеливания 30% гелем пероксида карбамида по инструкции от фирмы производителя повторно определяли ТЭР тест: у 11 зубов (22%) из 50 ТЭР равен 1 баллу, у 19 зубов (38%) ТЭР составил 2 балла, у 12 зубов (24%) ТЭР имел значение 3 балла, у 7 зубов (14%) ТЭР равнялся 4 баллам, у 7 зубов (14%) ТЭР соответствовал 4 баллам и у 1 зуба (2%) ТЭР снизился до 5 баллов. Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что у 16% депульпированных зубов после 1-го отбеливания высокая кариесрезистентность снизилась до умеренной.

Далее все зубы покрывались реминерализующим гелем, после чего повторяли ТЭР тест. Значение ТЭР теста после проведенной ремтерапии были следующие: у 19 зубов (38%) из 50 ТЭР составил 1 балл, у 14 зубов (28%) ТЭР имел значение 2 балла, у 12 зубов (24%) ТЭР был равен 3 баллам, у 5 зуба (10%) ТЭР

соответствовал 4 баллам, что свидетельствовало о повышении кариесрезистентности эмали депульпированных зубов.

Затем проводилось второе отбеливание зубов с использованием 30% геля пероксида карбамида и выполнялся следующий ТЭР тест. Анализ полученных данных показал, что из 50 зубов у 2 зубов (4%) ТЭР составил 1 балл, у 16 зубов (32%) ТЭР был равен 2 баллам, у 19 зубов (38%) ТЭР имел значение 3 балла, у 8 зубов (16%) ТЭР определен 4 баллами, у 4 зубов (8%) ТЭР соответствовал 5 баллам и у 1 зуба (2%) ТЭР снизился до 6 баллов. Из этого следует, что у 24% депульпированных зубов после проведения второй процедуры отбеливания высокая кариесрезистентность снизилась до умеренной, а у 2% зубов – до низкой. Измерение ТЭР теста после реминерализующей терапии показало улучшение показателей: из 50 зубов у 6 зубов (12%) ТЭР был равен 1 баллу, у 24 зубов (48%) ТЭР составил 2 балла, у 12 зубов (24%) ТЭР соответствовал 3 баллам, у 7 зубов (14%) ТЭР имел значение 4 баллов и у 1 зуба (2%) ТЭР снизился до 5 баллов. Таким образом, количество зубов, находящихся в группе с низкой и умеренной кариесрезистентностью после проведения ремтерапии снизилось с 13 зубов (26%) до 8 зубов (16%).

Далее проводилось третье по счету отбеливание. Результаты ТЭР теста после проведенного отбеливания показали, что: из 50 зубов у 6 (12%) ТЭР был равен 2 баллам, у 24 зубов (48%) ТЭР имел значение 3 балла, у 12 зубов (24%) ТЭР снизился до 4 баллов, у 6 зубов (12%) ТЭР составил 5 баллов и у 2 зубов (4%) ТЭР соответствовал 6 баллам. Таким образом количество зубов, находящихся в группе с умеренной кариесрезистентностью

Таблица 1 – Значение ТЭР теста для депульпированных зубов

Этапы ТЭР теста	Количество зубов с оценкой по балльной шкале					
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	6 баллов
до проведения 1-го отбеливания	15	23	8	4	0	0
после 1-го отбеливания	11	19	12	7	1	0
после 1-ой реминерализации	19	14	12	5	0	0
после 2-го отбеливания	2	16	19	8	4	1
после 2-ой реминерализации	6	24	12	7	1	0
после 3-го отбеливания	0	6	24	12	6	2
после 3-ей реминерализации	2	19	17	8	4	0

после проведения отбеливания увеличилось с 8 зубов (16%) до 18 зубов (32%), а 2 зуба (4%) перешли в группу с низкой кариесрезистентностью.

Значения ТЭР теста после проведения реминерализации улучшились и соответствовали следующим значениям: из 50 зубов у 2 (4%) ТЭР составил 1 балл, у 19 зубов (38%) ТЭР соответствовал 2 баллам, у 16 (32%) зубов по 8 (16%) в каждой группе ТЭР был равен 3 и 4 баллам соответственно и у 4 зубов (8%) ТЭР составил 5 баллов, что так же свидетельствовало о повышении кариесрезистентности, но более значимыми эти показатели были у зубов с заранее более высокой кислотоустойчивостью эмали. На всех этапах проведения как отбеливания, так и реминерализирующей терапии наблюдались достоверные различия в показателях ТЭР теста ($p<0,01$)

В таблице 2 приведены показатели значений суммы рангов, средних величин и стандартного отклонения на всех этапах отбеливания и ремтерапии. Объем выборки, для которой вычислены приведенные в таблице показатели, равен $n=50$.

При изучении показателей ТЭР теста ранговый дисперсионный анализ подтвердил достоверное увеличение кариесвосприимчивости эмали депульпированных зубов после отбеливания и снижение кариесвосприимчивости после реминерализации ($p<0,01$).

Корреляционный анализ Спирмана выявил высокую связь величин по шкале оценки и показал, что, чем меньше было первоначальное значение ТЭР теста, тем меньше эти показатели были и в дальнейшем на всех этапах исследования. Чем выше значения ТЭР, тем сильнее происходило увеличение его

значений далее ($r>0,7$). Также при изучении влияния кратности процедур отбеливания и ремтерапии обнаружена прямая зависимость количества проведения отбеливания и реминерализации на кариесустойчивость эмали ($p<0,01$).

Заключение

Внекоронковое отбеливание депульпированных зубов 30% гелем пероксида карбамида приводит к поверхностной и подповерхностной деминерализации эмали. Следует отметить, что при первоначально высоких показателях кислотоустойчивости эмали зубов (ТЭР=1-2 балла) с последующим проведением ремтерапии после каждого этапа отбеливания деминерализация наблюдалась лишь после 3-ей процедуры и имела значение умеренной кариесрезистентности (ТЭР=4-5 баллов) ($p<0,01$). У депульпированных зубов с пограничным значением высокой (ТЭР=3 балла) и с умеренной (ТЭР=4-5 баллов) кариесвосприимчивостью снижение до умеренной в первом случае и до низкой во втором происходило уже после второй процедуры отбеливания ($p<0,01$). Во всех случаях отбеливание депульпированных зубов приводило к обратной деминерализации эмали, а реминерализующая терапия после отбеливания повышала ее кариесустойчивость. В зависимости от первоначальных ее значений повышение кариесрезистентности соответствовало исходному уровню либо не доходило до исходных значений. Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о необходимости использования реминерализующих средств после каждой процедуры отбеливания.

Таблица 2 – Показатели значений дисперсионного анализа для ТЭР теста

Переменные (Variable)	Сумма рангов (Sum of Ranks)	Среднее значение (Mean)	Стандартное отклонение (Std. Dev)
ТЭР до отбеливания	117,5000	2,020000	0,891914
ТЭР после 1-го отбеливания	165,5000	2,360000	1,045105
ТЭР после 1-ой реминерализации	121,5000	2,060000	1,018402
ТЭР после 2-го отбеливания	262,5000	2,980000	1,078359
ТЭР после 2-ой реминерализации	176,5000	2,460000	0,952119
ТЭР после 3-го отбеливания	319,5000	3,480000	0,994680
ТЭР после 3-ей реминерализации	237,0000	2,860000	1,010355

Литература

1. Луцкая, И. К. Коррекция цвета депульпированных зубов / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современ. стоматология. – 2013. – № 1. – С. 32–36.
2. Луцкая, И. К. Методы клинического отбеливания зубов / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современ. стоматология. – 2007. – № 2. – С. 4–9.
3. Луцкая, И. К. Домашнее отбеливание зубов / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Новое в стоматологии. – 2008. – № 3. – С. 10–14.

4. Ерофеева, Е. С. Повышение качества лечения пациентов с дисколоритами фронтальных зубов (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Е. С. Ерофеева ; Перм. гос. мед. акад. – Пермь, 2010. – 22 с.
5. Средства гигиены полости рта и их влияние на кариесрезистентность эмали зубов / Е. Н. Рябоконт [и др.] // Стоматолог Инфо. – 2009. – № 6. – С. 46–51.
6. Луцкая, И. К. Диагностический справочник стоматолога : карман. справ. врача / И. К. Луцкая. – М. : Мед. лит., 2008. – 384 с.

Поступила 14.01.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Lutsкая IK, Novak NV. Korrektsiia tsveta depul'pировannykh zubov [Correction of color depul'pировannykh of teeth]. Sovremen Stomatologiya. 2013;(1):32-6.
2. Lutsкая IK, Novak NV. Metody klinicheskogo otbelivaniia zubov [Methods of clinical whitening of teeth]. Sovremen Stomatologiya. 2007;(2):4-9.
3. Lutsкая IK, Novak NV. Domashnee otbelivanie zubov [House whitening of teeth]. Novoe v Stomatologii. 2008;(3):10-4.
4. Erofeeva ES ; Perm Gos Med Akad. Povyshenie kachestva lecheniia patsientov s diskoloritami

frontal'nykh zubov (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [Improvement of quality of treatment of patients from diskolorita of frontal teeth (experimental clinical trial)]: avtoref dis ... kand med nauk: 14.01.14. Permian, RF; 2010. 22 p.

5. Ryabokon EN, Severin LV, Baglyk TV, Gladkaya EN. Sredstva gigieny polosti rta i ikh vliianie na kariesrezistentnost' emali zubov [Agents of hygiene of an oral cavity and their influence on a kariyesrezistentnost of an enamel of teeth]. Stomatolog Info. 2009;(6):46-51.
6. Lutsкая IK. Diagnosticheskii spravochnik stomatologa [Diagnostic reference book of the stomatologist]: karman sprav vracha. Moscow, RF: Med lit; 2008. 384 p.

Received 14.01.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Новак Н.В. - д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Байтус Н.А. - врач-стоматолог-терапевт стоматологического кабинета клиники УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д.66, к.1, кв.143. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.

© ШАКОВЕЦ Н.В., 2016

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ШАКОВЕЦ Н.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 93-101.

THE RESULTS OF THREE-YEAR DENTAL CARIES PREVENTION IN EARLY CHILDHOOD

SHAKAVETS N.V.

Educational Establishment «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):93-101.

Резюме.

Цель исследования - провести сравнительную оценку эффективности различных методов профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста.

Материал и методы. Обследовано 642 ребенка в возрасте 6-36 месяцев. После оценки индексов $K_{1-4}пуз$, $K_{1-4}пуп$, гигиенического состояния полости рта, количества колоний SM в ротовой жидкости все дети методом рандомизации были поделены на 7 групп. В 1-й группе проводилось мотивационное анкетирование матерей к профилактике кариеса зубов и стоматологический осмотр детей 1 раз в 6 месяцев (129 детей); во 2-й группе детям проводилась аппликация фторидсодержащего лака (5% NaF) 2 раза в год (123 ребёнка); в 3-й группе - 4 раза в год (124 ребёнка). В контрольную 7-ю группу вошли 163 ребёнка. Дети, в ротовой жидкости которых были определены колонии SM в количестве $KOE > 10^3$, были поделены методом рандомизации на две группы – 4-ю (лак «Cervitec») и 5-ю: в 4-й группе на зубы детей апплицировали лак 4 раза в год (52 ребёнка), в 5-й группе детям проводили 2 раза в год аппликации лака «Cervitec» и 2 раза в год F-лака (5% NaF) (51 ребёнок). Дети из контрольной 7-й группы с положительным ростом колоний SM составили 8-ю группу – группу сравнения (31 ребёнок). Данные статистически обработаны с применением непараметрических методов (тест Вилкоксона, Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена).

Результаты. Прирост интенсивности кариеса зубов за три года у детей 1-й группы составил 1,82 зуба, во 2-й группе - 0,95, в 3-й группе - 0,54, в 7-й группе - 2,50 ($p_{1-7}=0,18$; $p_{2-7}<0,001$; $p_{3-7}<0,001$). Однако различия между показателями прироста интенсивности кариеса зубов во 2-й и 3-й группах статистически незначимы ($p=0,21$).

У детей 4-й группы прирост интенсивности кариеса зубов за три года составил 2,04, у детей 5-й группы – 1,35 и у детей 8-й группы – 3,30 ($p_{4-8}=0,12$; $p_{5-8}=0,001$).

Заключение. С целью профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста клинически и экономически целесообразно проводить аппликацию фторидсодержащего лака 2 раза в год с момента прорезывания первого зуба, что обеспечивает 62,0% редукции кариеса зубов. Детям с высоким риском кариеса показана сочетанная профилактика с использованием фторидсодержащего лака 2 раза в год и лака с хлоргексидином 2 раза в год, что позволяет достичь 59,1% редукции кариеса зубов.

Ключевые слова: кариес зубов, дети раннего возраста, фторидсодержащий лак, редукция.

Abstract.

Objectives. To comparatively estimate the effectiveness of various methods of early childhood caries (ECC) prevention. Material and methods. All in all 642 children at the age of 6-36 months were examined. The $d_{1-4}mft$ and $d_{1-4}mfs$ indices, the indices of oral hygiene, the level of CFU of SM in the saliva were determined. All children were randomized into 7 groups. In the 1st group mothers' motivating interview and dental examination of the infants 2 times a year ($n=129$) were conducted. In the 2nd group fluoride varnish applications (5% NaF) 2 times a year ($n=123$) were made and in the 3rd group – 4 times a year ($n=124$). The control, the 7th group was made up of 163

children. The children with SM in the number of CFU $>10^3$ were randomized into two groups – the 4th group (n=52) with the applications of «Cervitec» varnish 4 times a year and the 5th group (n=51) with the applications of «Cervitec» varnish 2 times a year and fluoride varnish applications (5% NaF) 2 times a year. The children with SM CFU $>10^3$ out of the 7th group made up the group 8 – the comparison group (n=31). All the data were statistically analyzed with the use of non-parametric methods (Wilcoxon test, Mann-Whitney U test, Spearman correlation analysis).

Results. The increasing of dental caries intensity during three years was 1,82 teeth in the group 1; 0,95 in the group 2; 0,54 in the group 3; in the group 7 – 2,50 ($p_{1-7}=0,18$; $p_{2-7}<0,001$; $p_{3-7}<0,001$). There were no significant statistical differences between the group 2 and the group 3 ($p=0,21$). The increasing of dental caries intensity in the group 4 was 2,04, in the group 5 – 1,35 and in the group 8 – 3,30 ($p_{4-8}=0,12$; $p_{5-8}=0,001$).

Conclusions. The applications of fluoride varnish 2 times a year are clinically and economically effective for ECC prevention. The dental caries reduction is 62%. The combined preventive strategy of using high concentrated fluorides and chlorhexidine applications is effective for ECC prevention in children with high caries risk. It allows to achieve 59,1% of the dental caries reduction in this group.

Key words: dental caries, infants, fluoride varnish, reduction.

Проблема высокой распространенности кариеса зубов у детей раннего возраста актуальна во многих странах мира, особенно в странах со средним и низким уровнем экономического развития. Рост заболеваемости наблюдается в связи с изменением образа жизни и переходом большинства населения к современному питанию. В силу особенностей психо-эмоционального развития детей в этом возрасте, у большинства из них кариозные зубы остаются невылеченными, что в последующем приводит к осложнениям. Такая ситуация приводит к ухудшению общего здоровья, влияет на рост и развитие детей, снижение качества их жизни [1].

К понятию «кариес зубов у детей раннего возраста» относят любую форму кариозного поражения (в стадии пятна и с образованием полости) на любой поверхности у ребёнка в возрасте до 6 лет. При этом заболевании в кариозный процесс вовлекаются в первую очередь резцы верхней челюсти, а затем временные моляры в порядке их прорезывания [2]. К первым клиническим проявлениям относят меловидные пятна и полоски, появляющиеся по неонатальной линии резцов. В отсутствие мер, направленных на устранение кариесогенной ситуации и реминерализацию, начальные поражения быстро прогрессируют вширь и вглубь, переходя в желто-коричневые полости и циркулярные дефекты. Биологические механизмы кариеса раннего возраста не отличаются от других форм кариеса: микроорганизмы в процессе ферментации сахаров пищи вырабатывают кислоты, которые вызывают деминерализацию твердых тканей зубов.

В многочисленных исследованиях показано, что распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей взаимосвязаны с уровнем кариесогенных микроорганизмов, в частности *Streptococcus mutans*, в ротовой жидкости [3]. Эти микроорганизмы участвуют в инициации кариозного процесса [4].

Согласно рекомендациям ведущих стоматологических организаций, стратегии профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста должны быть направлены на санитарное просвещение родителей, осуществление первого визита ребенка к врачу-стоматологу в возрасте до 12 месяцев, коррекцию режима питания и использование фторидов [5].

Фториды признаны безопасными и эффективными в профилактике и контроле над кариозным процессом [6]. Они не только улучшают химическое строение эмали, но также блокируют ряд важных ферментов, особенно те, которые участвуют в процессе гликолиза и поддерживают внутриклеточный pH [7]. Фториды могут снижать падение pH после метаболизма сахаров и, тем самым, предотвращать создание условий, необходимых для роста и размножения кислототолерантных микроорганизмов [8]. Из фторидсодержащих средств для местного применения в раннем возрасте целесообразно использовать зубную пасту с концентрацией фторида 500-1000 ppm в количестве «мазка» и фторидсодержащий лак [6]. Однако в мире проводились единичные исследования эффективности применения фторидсодержащего лака с целью профилактики кариеса зубов у детей в возрасте до трех лет [9].

Цель данного исследования – провести сравнительную оценку эффективности мотивационного анкетирования матерей, применения фторидсодержащего лака и лака, содержащего хлоргексидин, для профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста.

Материал и методы

Проведено стоматологическое обследование 642 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев, проживающих в г. Минске и явившихся с родителями на стоматологический приём с целью профилактического осмотра по направлению врача-педиатра. Интенсивность кариеса зубов оценивали по индексу k_{1-4} пуз и k_{1-4} пуп [10]. Гигиену полости рта оценивали с помощью индекса оценки зубного налёта у детей раннего возраста, разработанного Э.М. Кузьминой (2000) [11], и индекса гигиены Ribeiro с соавт. (1999) [12]. Уровень интенсивности кариеса зубов (УИК) определяли по методике П.А. Леуса (1990) [13] в модификации Н.В. Биденко [14].

Динамику показателей стоматологического статуса оценивали ежегодно в течение 3 лет.

Определение числа колоний микроорганизмов *mutans streptococci* и *Lactobacilli* в ротовой жидкости проведено у 295 детей при помощи тестов «CRT bacteria» (Ivoclar Vivadent /Лихтенштейн). Матерей инструктировали не чистить зубы детям как минимум за 2 часа до проведения исследования. Забор ротовой жидкости у детей осуществляли пипеткой со дна ротовой полости или путём прикосновения деревянным шпателем к дорсальной поверхности языка и слизистой оболочки щёк, после чего осуществляли посев на питательную среду, которую помещали в термостат на 48 часов, после чего осуществляли подсчет выросших колоний.

Для проведения профилактических мероприятий дети были разделены методом слепой рандомизации на 3 группы: в 1-й группе проводилось мотивационное анкетирование родителей к профилактике кариеса зубов у детей раннего возраста и осмотр ротовой полости детей стоматологом 1 раз в 6 месяцев (129 детей); во 2-й группе проводилась аппликация фторидсодержащего лака (5% NaF) детям 2 раза в год (123 ребёнка); в 3-й группе аппликация фторидсодержащего лака (5% NaF) проводилась детям 4 раза в год (124 ребёнка). В

контрольную 7-ю группу вошли 163 ребёнка. Каждая из групп профилактики была однородна с контрольной группой по полу, возрасту, характеру и режиму питания, стоматологическому статусу.

Мотивационное анкетирование матерей проводилось с помощью модифицированной анкеты [15]. Во время первого визита на стоматологический приём мамам предлагали заполнить анкету, выбрать и отметить те мероприятия по предотвращению кариеса зубов у их детей, с которыми они согласны и будут выполнять. Во время повторных визитов матери вновь отмечали те пункты анкеты, которые они действительно выполняют.

Дети, в ротовой жидкости которых были определены колонии *mutans streptococci* в количестве $KOE > 10^3$, были поделены методом рандомизации на две группы – 4-ю и 5-ю: в 4-й группе на зубы детей апплицировали лак «Cervitec» (Ivoclar Vivadent) 4 раза в год (52 ребёнка), в 5-й группе детям проводили 2 раза в год аппликации лака «Cervitec» (Ivoclar Vivadent) и 2 раза в год фторидсодержащего лака (5% NaF) (51 ребёнок). Дети из контрольной 7-й группы с положительным ростом колоний *mutans streptococci* составили 8-ю группу – группу сравнения (31 ребёнок). Эти группы также были однородны по полу, возрасту, характеру и режиму питания, стоматологическому статусу.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов проводилась с использованием программ Excel for Windows (1997–2010), Statistica 8.0. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (SD) при нормальном распределении, либо в виде медианы (Me) и квартилей [LQ/UQ] при распределении, отличающимся от нормального. Если обе сравниваемые переменные имели нормальное распределение, то для определения тесноты связи между ними рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона. В противном случае рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Для анализа различий в двух подгруппах по количественному параметру при несоответствии вида распределения анализируемых параметров закону нормального распределения использованы непараметрические методы: U-критерий Ман-

на-Уитни для независимых подгрупп, критерий Вилкоксона для зависимых подгрупп. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным показатели детей в 1-й, 2-й и 3-й группах статистически значимо не отличались от показателей детей в 7-й группе. Возраст детей колебался от 12,3 (5,16) месяцев до 13,7 (6,09). В среднем у каждого ребенка прорезалось от 7,52 (4,94) до 8,72 (5,19) зуба. Частота основных приёмов пищи и ночных кормлений составила 4,0 (0,91) – 4,2 (0,98) и 2,4 (1,28) – 2,7 (1,69) раза в сутки соответственно. Чистка зубов детям в среднем осуществлялась 0,6 (0,74) – 0,7 (0,88) раза в сутки. Гигиеническое состояние полости рта малышей по индексу Ribeiro оценивалось от 0,63 (1,10) до 0,78 (1,12) балла ($p_{1-7}=0,86$; $p_{2-7}=0,83$; $p_{3-7}=0,94$), по индексу Э.М. Кузьминой – от 0,13 (0,20) до 0,14 (0,22) балла ($p_{1-7}=0,69$; $p_{2-7}=0,97$; $p_{3-7}=0,87$).

Кариес зубов по индексу k_{1-4} пуз диагностирован у 17 детей ($13,2 \pm 2,98\%$) 1-й группы, у 13 детей ($10,6 \pm 2,78\%$) 2-й группы, у 12 малышей ($9,7 \pm 2,66\%$) 3-й группы и 14 детей ($8,6 \pm 2,20\%$) из 7-й группы. В среднем у каждого ребёнка было от 0,42 (1,37) до 0,44 (1,53) поражённого кариесом зуба ($p_{1-7}=0,28$; $p_{2-7}=0,62$; $p_{3-7}=0,84$). Показатель УИК колебался от 0,45 (1,52) до 0,52 (1,87).

Также статистически значимых различий не выявлено между исследуемыми показателями детей в 4-й и 5-й группах и 8-й группой. В этих группах средний возраст детей составил 15,8 (5,21) – 17,8 (6,09) месяца. В среднем у каждого ребенка прорезалось от 10,44 (4,35) до 11,87 (5,08) зуба.

Среднее количество основных приёмов пищи колебалось незначительно – от 3,7 (0,63) до 4,1 (1,08) раза, также, как и в ночное время – от 3,0 (1,48) до 3,2 (1,58) раза.

В этих группах родители чистили детям зубы 0,94 (0,92) – 1,08 (0,89) раза в день. Гигиеническое состояние полости рта по индексу Ribeiro оценивалось от 2,54 (1,43) до 2,60 (1,68) балла ($p_{4-8}=0,70$; $p_{5-8}=0,80$), по индексу Э.М. Кузьминой – от 0,39 (0,26) до 0,44 (0,26) балла ($p_{4-8}=0,39$; $p_{5-8}=0,76$).

Поражённые кариесом зубы в 4-й группе имели 35 детей ($67,3 \pm 6,50\%$), в 5-й группе – 33 ребёнка ($64,7 \pm 6,69\%$) и в 8-й группе – 21 ребёнок ($67,7 \pm 8,40\%$). Показатель интенсивности кариеса k_{1-4} пуз составил 3,23 (2,90), 3,18 (2,82) и 3,32 (3,41) соответственно ($p_{4-8}=0,88$; $p_{5-8}=0,86$). Значение индекса УИК колебалось от 3,17 (2,93) в 8-й группе до 3,67 (3,14) в 4-й группе.

Таким образом, при первичном обследовании группы профилактики и группы сравнения были однородны по основным изучаемым показателям.

Через 3 года проведения профилактических мероприятий из обследования выбыли 43 ребёнка. При анализе данных анкетирования родителей о частоте потребления сладостей детьми установлено, что данный показатель увеличился во всех группах по сравнению с базовым обследованием. Чаще давали детям сахарсодержащие продукты в качестве дополнительного приёма пищи в 1-й и 7-й группах ($\chi^2=1,96$; $p=0,57$). Во 2-й и 3-й группах потребление сладостей было значимо реже, чем в группе сравнения ($\chi^2=6,42$; $p=0,03$ и $\chi^2=9,52$; $p=0,01$ соответственно). В 4-й, 5-й и 8-й группах частота потребления сладостей также возросла, однако различия между группами статистически незначимы ($\chi^2=5,76$; $p_{4-8}=0,34$ и $\chi^2=3,63$; $p_{5-8}=0,67$). Из сахарсодержащих продуктов наиболее часто во всех группах детям давали молочный шоколад. Также в 7-й группе дети чаще для утоления жажды пили сахарсодержащие напитки, такие как сок и компот ($p_{1-7}=0,02$, $p_{2-7}=0,04$, $p_{3-7}=0,01$).

Были выявлены значимые корреляции между показателем интенсивности кариеса и частотой потребления сладостей: в 1-й группе – слабая ($p=0,22$, $p=0,02$), во 2-й группе – умеренная ($p=0,41$, $p<0,0001$), в 3-й группе – слабая ($p=0,21$, $p=0,02$), в 4-й группе – умеренная ($p=0,47$, $p<0,0001$), в 5-й группе – слабая ($p=0,28$, $p=0,05$). В 7-й и 8-й группах корреляция между данными показателями не выявлена ($p=0,16$, $p=0,06$ и $p=0,06$, $p=0,75$).

В большинстве семей чистка зубов детям осуществлялась два раза в день. Среди детей 1-й, 2-й, 3-й и 7-й групп наиболее часто такого режима придерживались родители 3-й группы ($p_{3-7}=0,001$).

Почти все родители проводили чистку зубов с использованием зубной пасты (99,1–99,3%). В большинстве случаев паста была с

содержанием фторидов (93,9-99,0%). Однако частота ежедневного применения фторидосодержащей пасты у детей 3-й группы была статистически значимо выше, чем в 7-й группе ($p=0,01$).

В 4-й, 5-й и 8-й группах также почти все родители чистили зубы детям 2 раза в день (97,8%, 98,9% и 90,0%) с применением зубной пасты (100%, 95,9%, 96,7%). В этих группах фторидсодержащую пасту 2 раза в день применяли 65,2-69,4% родителей.

В 1-й группе выявлена обратная корреляционная связь между значением индекса интенсивности кариеса и кратностью использования фторидсодержащей зубной пасты ($r=-0,30$, $p=0,001$). Во 2-й группе между данными показателями корреляция не выявлена ($r=-0,17$, $p=0,06$). В 3-й группе корреляция была умеренной ($r=-0,40$, $p<0,001$), а в 7-й – слабой ($r=-0,26$, $p=0,001$). В 4-й, 5-й и 8-й группах корреляции между интенсивностью кариеса зубов и кратностью использования зубной пасты с фторидами не выявлено ($r=-0,12$, $p=0,42$; $r=-0,20$, $p=0,16$; $r=-0,07$, $p=0,72$ соответственно).

Значение индексов гигиены Ribeiro и Э.М. Кузьминой в 1-й, 2-й и 3-й группах были статистически значимо ниже по сравнению с 7-й группой ($p<0,01$). Между показателем интенсивности кариеса зубов и значением индекса гигиены Ribeiro в 1-й, 2-й, 3-й и 7-й группах выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь ($r=0,63$, $p<0,0001$; $r=0,58$, $p<0,0001$; $r=0,47$, $p<0,0001$; $r=0,61$, $p<0,0001$ соответственно). Наличие гингивита у детей профилактических групп выявлено значимо реже, чем в группе сравнения.

У детей 4-й группы среднее значение индекса гигиены Ribeiro составило 2,02 (1,50) и статистически значимо не отличалось от значения индекса у детей 8-й группы ($p_{4-8}=0,55$), у детей 5-й группы – 1,57 (1,40), что было значимо ниже, чем в группе сравнения ($p_{5-8}=0,02$). Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении средних значений индекса гигиены Э.М. Кузьминой ($p_{4-8}=0,43$, $p_{5-8}=0,005$). У детей 4-й группы между значением индекса Ribeiro и распространённостью и интенсивностью кариеса зубов выявлена средняя корреляционная взаимосвязь ($r=0,66$, $p<0,0001$ и $r=0,65$, $p<0,0001$ соответственно), а также наличием гингивита ($r=0,60$, $p<0,0001$). В 5-й группе также между средним значением индекса гигиены

Ribeiro и показателем распространённости и интенсивности кариеса выявлена средняя по силе взаимосвязь ($r=0,46$, $p<0,0001$ и $r=0,55$, $p<0,0001$ соответственно), а также с наличием гингивита ($r=0,67$, $p<0,0001$). У детей 8-й группы между средним значением индекса гигиены и показателями распространённости и интенсивности кариеса также выявлена средняя взаимосвязь ($r=0,45$, $p<0,0001$ и $r=0,68$, $p<0,0001$ соответственно), а между средним значением индекса Ribeiro и наличием гингивита – сильная взаимосвязь ($r=0,79$, $p<0,0001$).

При оценке состояния зубов установлено, что в 1-й группе зубы с кариозными поражениями имели 59 детей (51,8±9,36%), во 2-й группе – 41 ребёнок (33,9±8,61%), в 3-й группе – 27 детей (22,7±7,68%) и в 7-й группе – 99 детей (65,6±7,73%). Показатель распространённости кариеса зубов у детей 1-й, 2-й и 3-й профилактических групп был значимо ниже, чем у детей 7-й группы ($p_{1-7}=0,02$; $p_{2-7}<0,001$ и $p_{3-7}<0,001$). Показатель распространённости кариеса зубов у детей 1-й, 2-й, 3-й и 7-й групп значимо коррелировал с частотой потребления сладостей ($p<0,05$), кратностью чистки зубов ($r=-0,20$, $p=0,03$; $r=-0,21$, $p=0,02$; $r=-0,33$, $p<0,001$; $r=-0,30$, $p<0,001$), со значением индекса гигиены полости рта Ribeiro ($p<0,001$) и Э.М. Кузьминой ($p<0,001$).

Прирост распространённости кариеса зубов за три года составил в 1-й группе 38,6% ($p=0,002$), во 2-й группе – 23,3% ($p<0,001$), в 3-й группе – 13,0% ($p=0,008$) и в 7-й группе 57,0% ($p<0,001$). Редукция прироста распространённости кариеса зубов в профилактических группах достигла 32,3%, 59,1% и 77,2% соответственно (рис. 1).

В 4-й группе зубы кариозные поражения диагностированы у 33 детей (71,7±15,68%), в 5-й группе – у 37 детей (75,5±14,14%) и в 8-й группе – у 27 детей (90,0±11,55%). Статистически значимых различий между профилактическими группами и группой сравнения не выявлено ($p_{4-8}=0,06$; $p_{5-8}=0,11$). Прирост показателя распространённости кариеса за 3 года в группах детей с положительным ростом колоний SM значимо не увеличился и составил 4,4% в 4-й группе ($p=0,59$), 10,8% в 5-й группе ($p=0,28$) и 22,3% в 8-й группе ($p=0,40$). Редукция прироста распространённости кариеса зубов в 4-й группе составила 80,3%, в 5-й группе – 51,6%. В 4-й группе между показателем распростра-

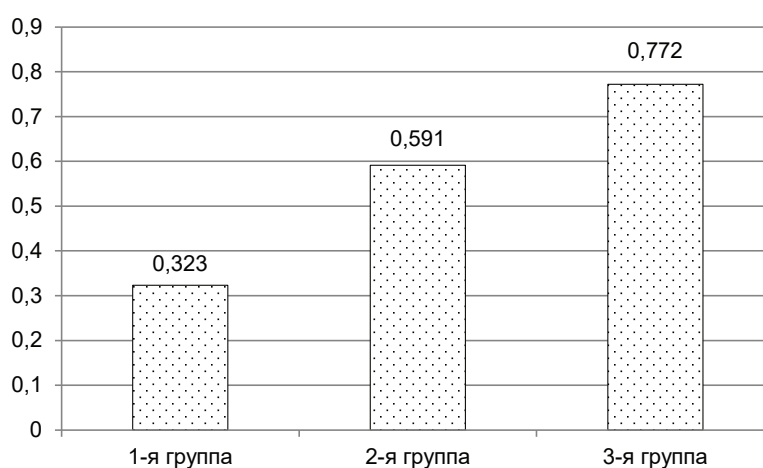


Рисунок 1 – Редукция прироста распространённости кариеса зубов у детей 1-й, 2-й и 3-й профилактических групп за три года.

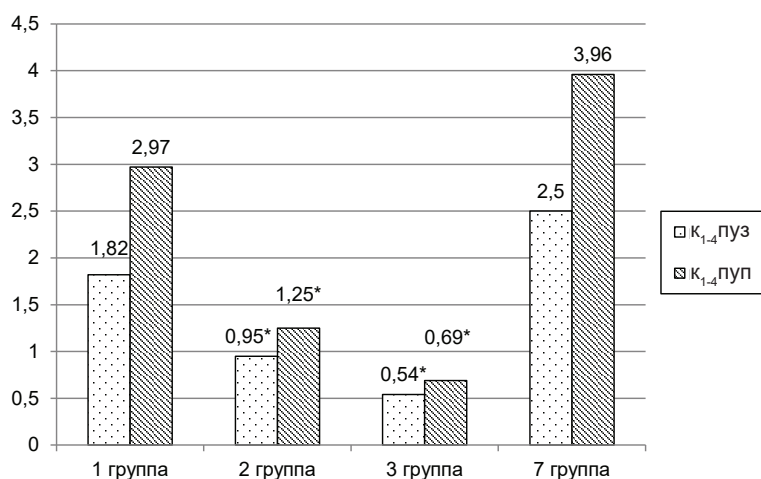


Рисунок 2 – Прирост интенсивности кариеса зубов у детей раннего возраста через три года:
*- различия статистически значимы по сравнению с 7-й группой ($p < 0,001$).

нённости кариеса зубов и частотой потребления сладостей выявлена взаимосвязь ($p=0,37$, $p=0,01$). Также у детей 4-й, 5-й и 8-й групп выявлена средняя по силе взаимосвязь между показателем распространённости кариеса зубов и значениями индексов гигиены Ribeiro ($p < 0,01$) и Э.М. Кузьминой ($p < 0,01$).

Во всех группах детей показатели интенсивности кариеса зубов и поверхностей через 3 года статистически значимо увеличились по сравнению с исходными показателями ($p_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$). У детей 1-й группы среднее значение индекса k_{1-4} пуз возросло до 2,29 (2,74), кариеса поверхностей – до 3,61 (5,26). Полученные показатели статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в 7-й группе – 2,93 (3,23) и 4,67 (5,07) ($p=0,18$ и $p=0,23$). Во

2-й и 3-й группах показатели интенсивности кариеса зубов и поверхностей были значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$).

Прирост интенсивности кариеса зубов за три года у детей 1-й группы составил 1,82 зуба, поверхностей – 2,97, что значимо не отличалось от аналогичных показателей группы сравнения ($p=0,18$ и $p=0,35$). Во 2-й группе прирост интенсивности кариеса зубов составил 0,95, кариеса поверхностей – 1,25 ($p < 0,001$). В 3-й группе эти показатели возросли на 0,54 и 0,69 соответственно ($p < 0,001$). В 7-й группе сравнения прирост интенсивности кариеса зубов и поверхностей был наибольший – 2,50 и 3,96 соответственно (рис. 2). Однако различия между показателями прироста интенсивности кариеса зубов и поверхностей во 2-й группе, где фторлак апплицировали на зубы

2 раза в год, и в 3-й группе, в которой аппликации проводили 4 раза в год, статистически незначимы ($p=0,21$ и $p=0,36$).

Редукция прироста интенсивности кариеса зубов у детей 1-й группы составила 27,2%, во 2-й группе – 62,0% и в 3-й группе – 78,4%, интенсивности кариеса поверхностей – 25,0%, 68,4% и 82,6% соответственно. Отсутствие значимых различий между показателями заболеваемости зубов у детей 1-й и 7-й групп указывает на то, что только мотивации матерей недостаточно для эффективной профилактики кариеса зубов у детей данной возрастной группы.

Показатель интенсивности кариеса зубов у детей 4-й группы увеличился через три года до значения 5,09 (4,14), у детей 5-й группы – до 4,35 (3,44) и у детей 8-й группы – до 6,27 (3,44) ($p_{4-8}=0,28$, $p_{5-8}=0,01$).

Следовательно, у детей 4-й группы прирост интенсивности кариеса зубов за три года составил 2,04, у детей 5-й группы – 1,35 и у детей 8-й группы – 3,30, прироста кариеса поверхностей – 4,91, 2,27 и 5,77 соответственно (рис. 3). В 4-й группе детей, где проводились аппликации лака Cervitex 4 раза в год, различия в приросте кариеса зубов и поверхностей по сравнению с 8-й группой значимо не отличались ($p_{4-8}=0,12$ и $p_{4-8}=0,30$ соответственно). У детей 5-й группы, в которой проводились аппликации лака «Cervitex» 2 раза в год и фторидсодержащего лака 2 раза в год, показатели прироста интенсивности кариеса зубов и поверхностей были значимо ниже ($p_{5-8}=0,001$ и $p_{5-8}=0,002$ соответственно). Редукция прироста

кариеса зубов составила 38,2% в 4-й группе и 59,1% в 5-й группе, редукция прироста кариеса поверхностей – 14,9% и 60,7% соответственно. Полученные результаты позволяют говорить о недостаточной эффективности проведения профилактики с использованием только противомикробных средств в этой возрастной группе и высоком профилактическом действии сочетанного применения фторидсодержащего лака и лака с антисептиком.

Заключение

Профилактика кариеса зубов в раннем возрасте должна начинаться с момента прорезывания первых зубов. Родители должны быть информированы об основных факторах риска этого заболевания. Распространённость и интенсивность кариеса зубов в возрасте до 3 лет во многом определяется временем начала гигиенического ухода за полостью рта, его кратностью и качеством, наличием в рационе малыша сахарсодержащих продуктов и напитков и частотой их потребления.

С целью профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста клинически и экономически целесообразно, наряду с мотивацией и обучением родителей основным факторам риска, проводить аппликацию фторидсодержащего лака 2 раза в год с момента прорезывания первого зуба, что обеспечивает 62,0% редукции кариеса зубов.

При определении положительного роста колоний SM в ротовой жидкости детей,

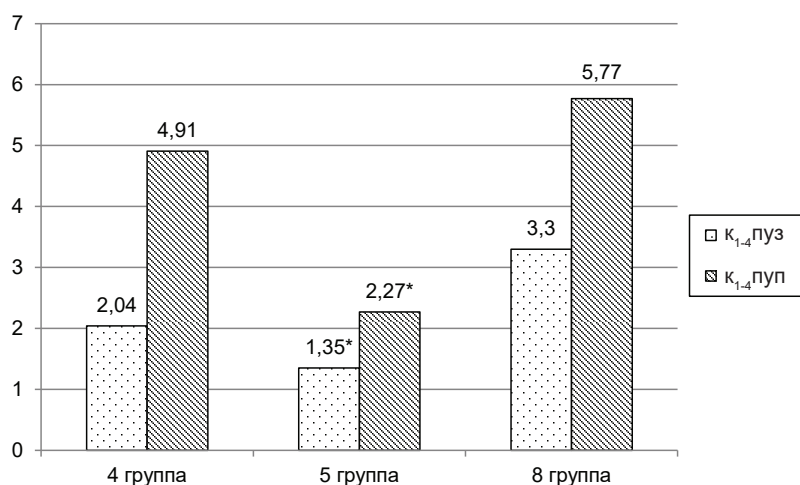


Рисунок 3 – Прирост интенсивности кариеса зубов у детей раннего возраста с положительным ростом колоний SM через три года: * - различия статистически значимы по сравнению с 8-й группой ($p<0,01$).

наличии высокого риска и/или выявлении начальных кариозных поражений необходимо проводить не только минерализующую, но и противомикробную терапию в виде аппликации лака «Сervitес» каждые 6 месяцев. Применение такой схемы позволяет достичь 59,1% редукции кариеса зубов.

Литература

1. Petersen, P. E. Improvement of global oral health – the leadership role of the World Health Organization / P. E. Petersen // Community Dent. Health. – 2010 Dec. – Vol. 27, N 4. – P. 194–199.
2. Wyne, A. H. Early childhood caries: nomenclature and case definition / A. H. Wyne // Community Dent. Oral Epidemiol. – 1999 Oct. – Vol. 27, N 5. – P. 313–315.
3. Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries / F. J. Ramos-Gomez [et al.] // J. Clin. Pediatr. Dent. – 2002 Winter. – Vol. 26, N 2. – P. 165–173.
4. Streptococcus mutans and Streptococcus sanguis colonization correlated with caries experience in children / Y. Ge [et al.] // Caries Res. – 2008. – Vol. 42, N 6. – P. 444–448.
5. Policy on early childhood caries (ECC): classification, consequences, and preventive strategies / American Academy of Pediatric Dentistry, American Academy of Pediatrics // Pediatr. Dent. – 2008–2009. – Vol. 30, 7 suppl. – P. 40–43.
6. Professionally applied topical fluoride: Evidence-based clinical recommendations / American Dental Association Council on Scientific Affairs // J. Am. Dent. Assoc. – 2006 Aug. – Vol. 137, N 8. – P. 1151–1159.
7. Marquis, R. E. Fluoride and organic weak acids as modulators of microbial physiology / R. E. Marquis, S. A. Clock, M. Mota-Meira // FEMS Microbiol. Rev. – 2003 Jan. – Vol. 26, N 5. – P. 493–510.
8. Effects of glucose and fluoride on competition and metabolism within in vitro dental bacterial communities and biofilms / D. J. Bradshaw [et al.] // Caries. Res. – 2002 Mar-Apr. – Vol. 36, N 2. – P. 81–86.
9. Adair, S. M. Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dental practice / S. M. Adair // Pediatr. Dent. – 2006 Mar-Apr. – Vol. 28, N 2. – P. 133–142.
10. Nyvad, B. Assessing the stage of caries lesion activity on the basis of clinical and microbiological examination / B. Nyvad, O. Fejerskov // Community Dent. Oral Epidemiol. – 1997 Feb. – Vol. 25, N 1. – P. 69–75.
11. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие / Э. М. Кузьмина. – М., 2003. – 214 с.
12. Ribeiro, A. A. Relation between biofilm, caries activity and gingivitis in HIV+ children / A. A. Ribeiro, M. Portela, I. P. Souza // Pesqui Odontol Bras. – 2002 Apr-Jun. – Vol. 16, N 2. – P. 144–150.
13. Леус, П. А. Некоторые методы прогнозирования кариеса и индексной диагностики болезней пародонта : метод. рек. для студентов-стоматологов / П. А. Леус, А. С. Михайлов, Л. Г. Борисенко. – Минск, 1992. – 57 с.
14. Спосіб визначення рівня інтенсивності карієсу тимчасових зубів : пат. 19012 Україна : МПК А61С 5/00 / Н. В. Біденко ; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – u200607926 ; заявл. 14.07.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.
15. Weinstein, P. Motivating mothers to prevent caries: confirming the beneficial effect of counseling / P. Weinstein, R. Harrison, T. Benton // J. Am. Dent. Assoc. – 2006 Jun. – Vol. 137, N 6. – P. 789–793.

Поступила 14.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Petersen PE. Improvement of global oral health - the leadership role of the World Health Organization. Community Dent Health. 2010 Dec;27(4):194-8.
2. Wyne AH. Early childhood caries: nomenclature and case definition. Community Dent Oral Epidemiol. 1999 Oct;27(5):313-5.
3. Ramos-Gomez FJ, Weintraub JA, Gansky SA, Hoover CI, Featherstone JD. Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries. J Clin Pediatr Dent. 2002 Winter;26(2):165-73.
4. Ge Y, Caufield PW, Fisch GS, Li Y. Streptococcus mutans and Streptococcus sanguis colonization correlated with caries experience in children. Caries Res. 2008;42(6):444-8.
5. American Academy on Pediatric Dentistry; American Academy of Pediatrics. Policy on early childhood caries (ECC): classification, consequences, and preventive strategies. Pediatr Dent. 2008-2009;30(7 Suppl):40-3.
6. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: Evidence-based clinical recommendations. J Am Dent Assoc. 2006 Aug;137(8):1151-9.
7. Marquis RE, Clock SA, Mota-Meira M. Fluoride and organic weak acids as modulators of microbial physiology. FEMS Microbiol Rev. 2003 Jan;26(5):493-510.
8. Bradshaw DJ, Marsh PD, Hodgson RJ, Visser JM. Effects of glucose and fluoride on competition and metabolism within in vitro dental bacterial communities and biofilms. Caries Res. 2002 Mar-Apr;36(2):81-6.
9. Adair SM. Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dental practice. Pediatr Dent. 2006 Mar-Apr;28(2):133-42.
10. Nyvad B, Fejerskov O. Assessing the stage of caries lesion activity on the basis of clinical and microbiological examination. Community Dent Oral Epidemiol. 1997 Feb;25(1):69-75.
11. Kuzmina EM. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii [Prophylaxis of stomatologic diseases]:

- ucheb posobie. Moscow, RF; 2003. 214 p.
12. Ribeiro AA, Portela M, Souza IP. Relation between biofilm, caries activity and gingivitis in HIV+ children. *Pesqui Odontol Bras.* 2002 Apr-Jun;16(2):144-50.
 13. Leus PA, Mikhaylov AS, Borisenko LG. Nekotorye metody prognozirovaniia kariesa i indeksnoi diagnostiki boleznei parodonta [Some methods of forecasting of caries and index diagnostics of illnesses of a parodont]: metod rek dlia studentov-stomatologov. Minsk, RB; 1992. 57 p.
 14. Bidenko NV; zaiavnik i vlasnik patentu Nats med un-t im. OO Bogomol'tsia. Sposib viznachennia rivnia intensivnosti kariesu тимчасових зубів [Way of determination of level of intensity of caries of temporary teeth]; pat 19012 Ukraïna: MPK A61S 5/00. u200607926; zaiavl 14.07.06; opubl 15.11.06, Biul № 11.
 15. Weinstein P, Harrison R, Benton T. Motivating mothers to prevent caries: confirming the beneficial effect of counseling. *J Am Dent Assoc.* 2006 Jun;137(6):789-93.

Received 14.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Шаковец Н.В. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220004, г.Минск, ул. Сухая, 28, Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника, кафедра стоматологии детского возраста. Тел.моб.: +375 (29) 655-05-21 – Шаковец Наталья Вячеславовна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УРОВЕНЬ БЕТА-1-ДЕФЕНЗИНА, БАПНА-АМИДАЗНОЙ И ЭЛАСТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

КОЛЧАНОВА Н.Э., ОКУЛИЧ В.К., ДЕНИСЕНКО А.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 102-109.

THE LEVEL OF BETA-1-DEFENSIN, BAPNA-AMIDASE AND ELASTASE ACTIVITY IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

KOLCHANOVA N.E., OKULICH V.K., DENISENKO A.G.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):102-109.

Резюме.

В современных концепциях патогенеза воспалительных заболеваний пародонта значительное внимание уделяется эндогенным антимикробным пептидам (АМП) и протеолитическим ферментам, которые являются важной составляющей врожденного иммунитета, обеспечивающего защиту против патогенов.

Цель исследования – определить уровень бета-1-дефензина, БАПНА-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом и ее взаимосвязь с периодонтологическим статусом.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 89 пациентов с хроническим периодонтитом и 25 практически здоровых человек. В день обращения (проба 1) перед проведением лечебных мероприятий и после окончания лечения (проба 2) производился забор ротовой жидкости за час до еды в стерильные пробирки.

Результаты. Установлено, что при развитии хронического периодонтита увеличивается уровень бета-1-дефензина, а также БАПНА-амидазная и эластазная активность ротовой жидкости повышается относительно показателей здоровых лиц. К моменту окончания лечения уровень БАПНА-амидазной и эластазной активности снижается до показателя доноров.

Заключение. В результате изучения активности эластазы ротовой жидкости разработан неинвазивный метод, позволяющий оценить тяжесть течения хронического периодонтита и эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: БАПНА-амидазная и эластазная активность, ротовая жидкость, хронический периодонтит, бета-1-дефензин.

Abstract.

In modern concepts of the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases considerable attention is paid to the endogenous antimicrobial peptides (AMPs) and proteolytic enzymes, which are an important component of the innate immunity, providing protection against pathogens.

The purpose of the research is to determine the level of beta-1-defensin, BAPNA-amidase and elastase activity in the saliva of patients with chronic periodontitis and its correlation with the periodontological status.

Material and methods. Complex examination of 89 patients with chronic periodontitis and 25 practically healthy people was done. On a visit day (sample 1) prior to carrying out treatment measures and after completed treatment (sample 2) one hour before meals the saliva was taken into sterile test tubes.

Results. It has been established that during the development of chronic periodontitis the level of beta-1-defensin

increases, and BAPNA-amidase and elastase activity in the saliva also increases with regard to the indices of healthy individuals. By the end of the treatment the level of BAPNA-amidase and elastase activity reduces up to the value of donors.

Conclusions. As a result of studying elastase activity in the saliva we have developed a non-invasive method enabling the assessment of the severity of chronic periodontitis course and the effectiveness of the provided treatment.

Key words: BAPNA-amidase and elastase activity, saliva, chronic periodontitis, beta-1-defensin.

Значительная распространенность заболеваний периодонта среди населения и отсутствие тенденции к их снижению — одна из актуальных проблем современной стоматологии [1].

Эндогенные антимикробные пептиды (АМП) и литические ферменты играют важную роль в защитной системе организма, являясь составляющей врожденного иммунитета, который обеспечивает защиту против патогенов (широкого спектра бактерий, грибов, вирусов), а также участвуют в развитии процессов воспаления, поддержания и регуляции адаптивной иммунной системы. В настоящее время охарактеризованы сотни антимикробных пептидов и литических ферментов, которые выявляются в эпителиальных тканях, фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях человека [2].

Дефензины представляют собой небольшие катионные пептиды, среди которых выделяют две основные группы: альфа и бета-дефензины. Альфа-дефензины (HNP 1-6) содержатся в азурофильных гранулах нейтрофилов, в то же время основными продуцентами бета-дефензинов (HBD 1-4) являются эпителиоциты слизистых оболочек. HBD-1 экспрессируется у человека конструктивно, в то время как hBD-2 и hBD-3 являются индуцибельными пептидами, активируемыми микроорганизмами или провоспалительными цитокинами. Дефензины отличаются по силе бактерицидной активности к различным группам патогенных бактерий. HBD-1 обладает антибактериальной активностью по отношению к периодонтопатогенным микроорганизмам, таким как *Porphyromonas. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, хотя и менее активен, чем hBD-2 и hBD-3. HBD-1 играет особое значение в предотвращении перехода комменсальных бактерий в оппортунистические патогены [3-5].

Ранее проведенные исследования доказали, что экспрессия различных АМП варьирует в зависимости от наличия воспаления в тканях десны и периодонта. Анализ уровня экспрессии hBD-1 и hBD-2 у пациентов с гингивитом, агрессивным и хроническим периодонтитом показал значительно более высокий уровень hBD-1 в группе с хроническим периодонтитом [6].

При изучении уровня hBD-1 ротовой жидкости и сравнении его концентрации в слюне у детей с атопическим дерматитом при наличии и отсутствии гингивита статистических различий не выявлено, а значения показателей были в пределах 7,1 нг/мл и 6,9 нг/мл [7]. По данным других авторов, при параллельном анализе количества альфа и бета-дефензинов в слюне, уровень АМП наблюдался в диапазоне от 1 до 10 мкг/мл и от 1 до 33 нг/мл, соответственно [8].

Эластаза нейтрофилов – основная сериновая протеиназа человека, главным образом присутствует в азурофильных гранулах нейтрофилов. Этот фермент способен расщеплять широкий спектр субстратов экстрацеллюлярного матрикса, включая эластин, протеогликаны, коллаген и фибронектин. Роль этих ферментов в патогенезе зависит от баланса между ферментом и ингибитором фермента в ткани. Повышение уровня эластазы в зубодесневой жидкости связано с активной потерей периодонтального прикрепления, поэтому уровень эластазы считают маркером прогрессирования заболевания периодонта [2].

БАПНА-амидазная (трипсиноподобная) активность является одним из видов протеолитической активности ротовой жидкости, для изучения которой в качестве субстрата используют натрий-бензоил-DL-аргинин-4(р)-нитроанилида гидрохлорида (БАПНА).

В клинической лабораторной практике определение уровней АМП и литических ферментов может быть полезно в качестве марке-

ров системной активации нейтрофилов, при мониторинге течения инфекционных и воспалительных заболеваний [2].

Цель исследования – определить уровень бета-1-дефензина, БАПНА-амидазную и эластазную активность ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом и ее взаимосвязь с периодонтологическим статусом.

Материал и методы

Для определения БАПНА-амидазной и эластазной активности в исследование включены 89 человек с хроническим периодонтитом. Из них для определения уровня бета-1-дефензина в ротовой жидкости была сформирована отдельная группа пациентов с хроническим периодонтитом до и после лечения – 20 человек, и контрольная группа – 10 человек.

При обследовании пациентов сформированы 3 группы в зависимости от степени тяжести в соответствии с рекомендациями Американской академии периодонтологии и рентгенологическими симптомами: 24 - с легкой, 42 - средней и 23 - тяжелой степенью. Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек без явлений воспаления в тканях периодонта, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

Всем пациентам было проведено клиническое и рентгенологическое исследование состояния тканей периодонта с определением индекса зубного налета Силнесс-Лоэ (PI Silness – Loe, 1964), индекса кровоточивости десневой борозды (SBI, Muhlleman, 1971) в модификации Cowell (1975), периодонтального индекса (PI, Rüssel, 1956), индекса интенсивности кариеса (КПУ), определения глубины периодонтального кармана.

Все пациенты в день обращения получали традиционное лечение в соответствии со степенью тяжести заболевания, включающее профессиональную гигиену полости рта, устранение местных факторов, способствующих скоплению и активации действия микроорганизмов, местную противовоспалительную терапию, закрытый кюретаж периодонтального кармана.

В день обращения перед проведением лечебных мероприятий (проба 1) и в день завер-

шения лечения (проба 2) производился забор ротовой жидкости за час до еды в стерильные пробирки.

Для определения уровня бета-1-дефензина в ротовой жидкости был использован набор Human DEFb1, ELISA Kit (Houston, USA) в соответствии с инструкцией.

Для определения активности эластазы нами была модифицирована методика Бэйли Дж. определения эластазной активности в биологических жидкостях [9].

Для определения БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости в качестве субстрата протеолиза использовали бензоил-аргинин-р-нитроанилид [10].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0», «MS Excel». Для оценки данных применены методы параметрической статистики, представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s), непараметрической статистики, представлены в виде значений медиан (Me) с указанием нижнего 25-й (LQ) и верхнего 75-й квартилей (UQ). Для анализа статистических различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялись параметрический метод t-критерий Стьюдента для зависимых групп и непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применялся параметрический метод t-критерий Стьюдента для независимых групп, непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционные зависимости оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена (r); связь считалась слабой при $r \leq 0,25$, умеренной при $0,25 < r < 0,75$ и сильной при $r \geq 0,75$. Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

Результаты индексной оценки периодонтального статуса и уровня интенсивности кариеса у пациентов с хроническим периодонтитом и контрольной группы представлены в таблице 1.

У пациентов с хроническим периодонтитом отмечают достоверно более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс PI Silnes-Loe), высокие показатели,

Таблица 1 – Значение стоматологических индексов у пациентов с хроническим периодонтитом и контрольной группы (Me, LQ - UQ)

Индекс	Контрольная группа (n=25)	Хронический периодонтит (n=89)
PI Silnes-Loe	0,43; 0,34-0,58*	1,98; 1,7-2,9*
SBI	0,25; 0,24-0,42*	2,3; 1,74-2,9*
PI Russel	0,1; 0-0,19*	3,25; 2,4-3,75*
Глубина ПК, мм	1,7; 0,75-1,85*	5,2; 3,5-6,5*
КПУ	12; 8-17,5*	19; 15-23*

Примечание: * – $p < 0,001$.

Таблица 2 – Концентрация бета-1-дефензина в ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом в сравнении с контрольной группой

Группа пациентов	Уровень дефензинов, нг/мл, $M \pm s$		p
	до лечения	после лечения	
Контрольная группа (n=10)	2,7 \pm 1,2*		
Хронический периодонтит (n=20)	4,37 \pm 1,1*	4,31 \pm 1,2*	$p > 0,05$

Примечание: * – $p < 0,01$.

Таблица 3 – Активность эластазы ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом

Группа пациентов		Активность эластазы, пкат Me, LQ - UQ				p
		до лечения		после лечения		
Контрольная (n=25)		0	0,0009; 0,0002 – 0,0013			$p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}<0,001$ $p_{0-3}<0,001$
Хронический периодонтит (n=89)	легкая (n=24)	1	0,0012; 0,00057-0,0028	1.1	0,0011; 0,00027-0,0022	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-1.1}>0,05$ $p_{0-1.1}>0,05$
	средняя (n=42)	2	0,0079; 0,0033-0,015	2.1	0,0012; 0,00053-0,0022	$p_{2-3}<0,01$ $p_{2-2.1}<0,01$ $p_{0-2.1}>0,05$
	тяжелая (n=23)	3	0,025; 0,0094-0,034	3.1	0,0011; 0,00014-0,0064	$p_{3-3.1}<0,001$ $p_{0-3.1}>0,05$

характеризующие состояние тканей периодонта (SBI, PI Russel, глубина периодонтального кармана) и интенсивности кариеса (КПУ), чем у контрольной группы.

При исследовании уровня бета-1-дефензина в ротовой жидкости были получены следующие результаты: концентрация бета-1-дефензина в слюне в контрольной группе составила 2,7 \pm 1,2 нг/мл, показатели у паци-

ентов с хроническим периодонтитом до лечения 4,37 \pm 1,1 нг/мл и после – 4,31 \pm 1,2 нг/мл не имели статистически достоверных различий ($p > 0,05$). При сравнении с контрольной группой уровень бета-1-дефензина у пациентов с хроническим периодонтитом ($p < 0,01$) был достоверно выше (табл. 2).

Результаты определения активности эластазы ротовой жидкости у пациентов с храни-

ческим периодонтитом разной степени тяжести представлены в таблице 3.

При сравнении активности эластазы ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом с активностью эластазы контрольной группы выявлена статистически значимая более высокая активность фермента у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести течения заболевания ($p < 0,001$), в день обращения у пациентов с легкой степенью статистических отличий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, при развитии хронического периодонтита активность эластазы ротовой жидкости повышается относительно показателя здоровых лиц.

После завершения курса лечения активность эластазы ротовой жидкости у пациентов с патологией периодонта статистически значимо не отличалась от показателей группы сравнения ($p > 0,05$), таким образом происходила нормализация данного показателя.

При сравнении активности эластазы ротовой жидкости пациентов с хроническим периодонтитом разной степени тяжести выявлено статистически значимое повышение активности фермента в зависимости от тяжести воспалительного процесса. Так, в день обращения у пациентов с тяжелой формой данный показатель составил 0,025; 0,0094-0,034 пкат, а у пациентов со средней и легкой степенью тяжести - 0,0079; 0,0033-0,015; 0,0012; 0,00057-0,0028 пкат соответственно ($p < 0,001$).

На основании полученных данных установлено, что активность эластазы ротовой жидкости повышается при развитии хронического периодонтита, так как возникает инфицированный очаг, в который преимущественно мигрируют нейтрофилы и за счет секреции ферментов и своей гибели повышают уровень эластазы в слюне. При купировании воспалительных процессов уровень нейтрофилов резко уменьшается и падает концентрация эластазы до показателей здоровых лиц. Тем самым определение ее активности позволяет оценить эффективность проводимого лечения.

Результаты изучения БАПНА-амидазной активности представлены в таблице 4.

На основании проведенного исследования БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости в контрольной группе составила $2,82 \pm 1,3$ пкат, у пациентов с хроническим периодонтитом $2,96 \pm 1,15$ пкат для легкой степени тяжести, $4,39 \pm 1,28$ пкат для средней и $5,57 \pm 1,46$ пкат для тяжелой. Нами было отмечено снижение трипсиноподобной (протеолитической) активности ротовой жидкости у пациентов с патологией периодонта после проведенного лечения. В то же время у пациентов с легкой степенью тяжести хронического периодонтита статистически достоверных отличий от показателей контрольной группы не выявлено.

Отмечается положительная корреляция стоматологических индексов (PI Silnes-Loe,

Таблица 4 – БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости пациентов с хроническим периодонтитом

Группа пациентов		БАПНА-амидазная активность, пкат М±s				p
		до лечения		после лечения		
Контрольная (n=25)		0	2,82±1,3			p ₀₋₁ >0,05 p ₀₋₂ <0,01 p ₀₋₃ <0,001
Хронический периодонтит (n=89)	легкая (n=24)	1	2,96±1,15	1.1	2,93±0,9	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p _{1-1.1} >0,05 p _{0-1.1} >0,05
	средняя (n=42)	2	4,39±1,28	2.1	3,1±0,84	p ₂₋₃ <0,05 p _{2-2.1} <0,01 p _{0-2.1} >0,05
	тяжелая (n=23)	3	5,57±1,46	3.1	3,93±1,59	p _{3-3.1} <0,05 p _{0-3.1} <0,05

Таблица 5 – Корреляция стоматологических индексов с БАПНА-амидазной и эластазной активностью ротовой жидкости

Индекс	Эластазная активность	БАПНА-амидазная активность
	Коэффициент Спирмена	
PI Silnes-Loe	0,699*	0,61***
SBI	0,656*	0,601***
PI Pussel	0,638*	0,582***
Глубина ПК, мм	0,786*	0,596***
KПУ	0,03**	0,00004**

Примечания: * – $p < 0,001$, ** – $p > 0,05$, *** – $p < 0,05$.

Таблица 6 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании эластазной активности ротовой жидкости для пациентов с хроническим периодонтитом

Сравниваемые группы, хронический периодонтит	Диагностический критерий, пкат	Специфичность, %	Чувствительность, %	Диагностическая эффективность, %
средняя/контрольная	$>0,0013$	80	100	91-100
средняя/легкая	$>0,0015$	60,87	100	91-100
средняя до/после лечения	$>0,0016$	70,3	97,6	87-99,6
средняя/тяжелая	$>0,019$	69,5	85,7	57-84
тяжелая/контрольная	$>0,0041$	100	91,3	71-98
тяжелая до/после лечения	$>0,0065$	82,3	86,9	66-97

SBI, PI Pussel, Глубина ПК) и БАПНА-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 5.

При сравнении БАПНА-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом и индексов PI Silnes-Loe, SBI, PI Pussel выявлена умеренная корреляция ($r=0,699$; $0,656$; $0,638$ соответственно для эластазной и $r=0,61$; $0,601$; $0,582$ для БАПНА-амидазной активностей), глубины периодонтального кармана с эластазной активностью – сильная корреляция ($r=0,786$), с БАПНА-амидазной активностью – умеренная корреляция ($r=0,596$). Корреляции между БАПНА-амидазной и эластазной активностью ротовой жидкости и индекса интенсивности кариеса не выявлено.

Установлено, что БАПНА-амидазная и эластазная активность ротовой жидкости находятся в прямой корреляционной зависимости между собой ($r=0,596$, $p < 0,05$), что связано с активизацией протеиназ при воспалительных процессах в тканях периодонта и позволяет ис-

пользовать данные факторы для диагностики и оценки тяжести течения воспалительного процесса при хроническом периодонтите.

При изучении взаимосвязи уровня бета-1-дефензина с БАПНА-амидазной и эластазной активностью ротовой жидкости выявлена слабая обратная корреляционная зависимость: $r=-0,254$ и $r=-0,237$, $p < 0,05$ соответственно.

С целью оценки чувствительности и специфичности метода для диагностики степени тяжести хронического периодонтита, был проведен ROC-анализ полученных данных.

ROC-анализ полученных результатов представлен в таблице 6.

ROC-анализ для легкой степени тяжести не проводился, т.к. статистически значимых отличий у пациентов с легкой степенью хронического периодонтита от контрольной группы не выявлено.

Применение ROC-анализа позволяет отнести пациентов с уровнем активности эластазы ротовой жидкости выше $0,019$ пкат к группе пациентов с тяжелой степенью хронического периодонтита, при показателях выше

0,0015 пкат, но ниже 0,019 пкат – к пациентам со средней степенью тяжести. Критерием выздоровления является снижение показателя активности эластазы у пациентов с тяжелой степенью более 0,0065 пкат и со средней степенью более 0,0016 пкат.

Заключение

1. При развитии воспалительного процесса в тканях периодонта происходит повышение уровня бета-1-дефенина в ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой лиц без патологии периодонта в анамнезе. Однако при изучении взаимосвязи уровня бета-1-дефенина с БАПНА-амидазной и эластазной активностью ротовой жидкости выявлена слабая обратная корреляционная зависимость: $r=-0,254$ и $r=-0,237$, $p<0,05$ соответственно.

2. Уровень активности эластазы ротовой жидкости выше 0,019 пкат соответствует группе пациентов с тяжелой степенью хронического периодонтита, а при показателях выше 0,0015, но ниже 0,019 – пациентам со средней степенью тяжести. Критерием выздоровления является снижение показателя активности эластазы у пациентов с тяжелой степенью более 0,0065 пкат и со средней степенью более 0,0016 пкат.

3. БАПНА-амидазная и эластазная активность ротовой жидкости повышается при развитии хронического периодонтита, при устранении воспалительного процесса в периодонтальных тканях активность данных ферментов снижается до показателей здоровых лиц, что позволяет оценить эффективность проводимого лечения. Выявлена зависимость уровня БАПНА-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости от тяжести течения хронического периодонтита.

4. При сравнении БАПНА-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом и индексов PI Silnes-Loe, SBI, PI Russel выявлена умеренная корреляция ($r=0,699$; $0,656$; $0,638$ соответственно для эластазной и $r=0,61$; $0,601$; $0,582$ для БАПНА-амидазной активностей), глубины периодонтального кармана с эластазной активностью – сильная корреляция ($r=0,786$), с БАПНА-амидазной активностью – умеренная корреляция ($r=0,596$).

Статья выполнена при выполнении НИР «Изучение патогенеза развития воспалительных заболеваний периодонта», договор с БРФФИ M15M-075 от 4.05.2015 г.

Литература

1. Борисенко, Л. Г. Диагностика и комплексное лечение заболеваний периодонта : учеб.-метод. пособие / Л. Г. Борисенко, Е. А. Мирная. – Минск : БГМУ, 2014. – 63 с.
2. Эндогенные антимикробные пептиды и белки [Электронный ресурс] // Русский медицинский сервер : [сайт]. – Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35_AMP.pdf. – Дата доступа: 24.02.2016.
3. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 2) [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26089>. – Дата доступа: 06.04.2016.
4. Chung, W. O. Periodontal Disease and Gingival Innate Immunity – Who Has the Upper Hand? / W. O. Chung, J. An // Periodontal Diseases – A Clinician's Guide / ed. J. Manakil. – InTech, 2012. – Chapter 3. – P. 69–92.
5. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 3) [Электронный ресурс] / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>. – Дата доступа: 06.04.2016.
6. Human β -defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases / S. Vardar-Sengul [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2007 Oct. – Vol. 42, N 5. – P. 429–437.
7. Кулакова, Е. В. Эндогенные антимикробные пептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура // Рос. стоматол. журн. – 2012. – № 6. – С. 42–45.
8. Comprehensive defensin assay for saliva / M. S. Gardner [et al.] // Anal. Chem. – 2009 Jan. – Vol. 81, N 2. – P. 557–566.
9. Бэйли, Дж. Методы химии белков : пер. с англ. / Дж. Бэйли ; под ред. А. Е. Браунштейна. – М., 1965. – 284 с.
10. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G : (инструкция по применению) : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь № 6-0101 от 17.05.2002 г. / В. К. Окулич [и др.]. – Витебск : Витеб. гос. мед. ун-т, 2002. – 8 с.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.

Поступила 02.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Borisenko LG, Mirnaya EA. Diagnostika i kompleksnoe lechenie zabolevaniy periodonta [Diagnostics and complex treatment disease periodontium]: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2014. 63 p.
2. Endogennyye antimikrobnyye peptidy i belki [Endogenic antimicrobial peptides and proteins] [Elektronnyi resurs]. Russkii meditsinskii server: [sait]. Rezhim dostupa: http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35_AMP.pdf. Data dostupa: 24.02.2016.
3. Abaturov AE. Kationnyye antimikrobnyye peptidy sistemy nespetsificheskoi zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. Defenziny – molekuly, perezhivaiushchie renesans (chast' 2) [Cationic antimicrobial peptides of system of nonspecific protection of a respiratory tract: defenzina and katelitsidina. Defenzina – the molecules enduring the Renaissance (part 2)] [Elektronnyi resurs]. Zdorov'e rebenka. 2011;(8). Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26089>. Data dostupa: 06.04.2016.
4. Manakil J, ed. Periodontal Diseases – A Clinician's Guide. InTech; 2012. Chapter 3, Chung WO, An J. Periodontal Disease and Gingival Innate Immunity – Who Has the Upper Hand?; p. 69-92.
5. Abaturov AE. Kationnyye antimikrobnyye peptidy sistemy nespetsificheskoi zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. Defenziny – molekuly, perezhivaiushchie renesans (chast' 2) [Cationic antimicrobial peptides of system of nonspecific protection of a respiratory tract: defenzina and katelitsidina. Defenzina – the molecules enduring the Renaissance (part 2)] [Elektronnyi resurs]. Zdorov'e rebenka. 2012;(1). Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>. Data dostupa: 06.04.2016.
6. Vardar-Sengul S, Demirci T, Sen BH, Erkizan V, Kurulgan E, Baylas H. Human β -defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. J Periodontal Res. 2007 Oct;42(5):429-37.
7. Kulakova EV, Elizarova VM, Pampura AN. Endogennyye antimikrobnyye plipeptidy – faktory nespetsificheskoi zashchity organizma [Endogenic antimicrobial plipeptida – factors of nonspecific protection of an organism]. Ros Stomatol Zhurn. 2012;(6):42-5.
8. Gardner MS, Rowland MD, Siu AY, Bundy JL, Wagener DK, Stephenson JL. Comprehensive defensin assay for saliva. Anal Chem. 2009 Jan;81(2):557-66.
9. Beyli Dzh, Braunshteyn AE, red. Metody khimii belkov [Methods of chemistry of proteins]: per s angl. Moscow, RF; 1965. 284 p.
10. Okulich VK, Kosinets AN, Senkovich SA, Konopelko EA. Opredelenie BAPNA-amidaznoi aktivnosti mikroorganizmov, syvorotok krovi i immunoglobulinov klassa G [Determination of BAPNA-amidazny activity of microorganisms, blood sera and immunoglobulins of a class G]: (instruktsiia po primeneniui): utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' № 6-0101 ot 17.05.2002 g. Vitebsk, RB: Viteb gos med un-t; 2002. 8 p.
11. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh: primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTIKA [Statistical analysis of medical data: use of a package of the STATISTIKA application programs]. Moscow, RF; 2002. 305 p.

Received 02.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Колчанова Н.Э. – аспирант кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Денисенко А.Г. – к.м.н., доцент кафедры судебной медицины УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com – Колчанова Наталья Эдуардовна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ

РУБЛЕВСКАЯ Е.И.*, ДИВАКОВА Т.С.**, ЛАПТИЕВА Л.Н.***

*УО «Мозырский государственный медицинский колледж», г.Мозырь, Республика Беларусь

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

***УО «Мозырский государственный педагогический университет им. И.П. Шамякина», г.Мозырь, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 110-117.

THE MEDICAL COLLEGE ROLE IN THE PROVISION OF TREATMENT-AND-PROPHYLACTIC INSTITUTIONS WITH PARAMEDICAL PERSONNEL

RUBLEVSKAYA E.I.*, DIVAKOVA T.S.**, LAPTIYEVA L.N.***

*Educational Establishment «Mozyr State Medical College», Mozyr, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

***Educational Establishment «Mozyr State Pedagogical University named after I.P.Shamyakin», Mozyr, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):110-117.

Резюме.

С целью оптимизации обеспечения кадрами лечебно-профилактических учреждений оценена роль медицинского колледжа в снижении уровня профессиональной дезадаптации выпускников и повышении мотивации к стабильной профессиональной деятельности на одном рабочем месте. Исследованы причины развития профессиональной дезадаптации при длительности работы по распределению в качестве среднего медицинского персонала 231 выпускника медицинских колледжей Республики Беларусь со стажем от 3 месяцев до 8 лет и 68 учащихся выпускных групп УО «Мозырский государственный медицинский колледж» на основании анализа приказов по учреждениям здравоохранения о приеме, переводе и увольнении сотрудника, результатов анкетирования и заполнения шкалы самооценки, анализа разделов программ подготовки специалистов со средним медицинским образованием. Изучена динамика коммуникативных умений 494 человек среднего медицинского персонала со стажем до 15 лет в зависимости от стажа и профиля трудовой деятельности. Анализ результатов показал, что отсутствие стабильности в кадровом обеспечении средним медицинским персоналом лечебно-профилактических учреждений основано преимущественно на проблемах сферы профессионального общения: конфликты в трудовом коллективе, конфликты с пациентами и их родственниками. Степень коммуникативных умений и адаптационных реакций индивидуума была связана с продолжительностью профессиональной деятельности и структурой образовательной программы медицинского колледжа. Так, степень коммуникативных умений и адаптационных реакций была наибольшей у специалиста при стаже работы более 5 лет. Однако в случае работы с категорией пациентов «умирающие» или «неизлечимые» степень коммуникативных умений и адаптационных реакций падала до минимума. Разработка и внедрение ряда разделов по коммуникации и профессиональной адаптации в период обучения в колледже (практические и теоретических занятия, факультативные курсы, мастер-классы, ролевые игры, моделирование ситуации работы среднего медицинского персонала с пациентом определенного профиля при благоприятном и неблагоприятном прогнозе для жизни, работы с родственниками пациента) позволит улучшить профессиональную адаптацию сотрудника и закрепление кадров в профессии.

Ключевые слова: обучение в медицинском колледже, средний медицинский персонал, обеспеченность кадрами лечебно-профилактического учреждения, профессиональная адаптация, стаж работы.

Abstract.

For the purpose of the provision optimization of treatment-and-prophylactic institutions with personnel, the role of a medical college in the reducing the level of graduates' professional disadaptation and the increasing of motivation to the stable professional activity at one working place has been evaluated. The reasons of professional disadaptation development on the duration of job according to place of employment as the paramedical staff of 231 graduates of medical colleges of the Republic of Belarus with the work experience from 4 to 8 years and 68 final-year students of the EE «Mozyr State Medical College» based on the orders analysis through health care institutions about employee's admission, transfer and dismissal have been studied, the results of questionnairing and filling in self-rating scales of 494 paramedicals with up to 15 years of work experience have been analysed, the investigation of the issues of the training programme for specialists with secondary medical education has been conducted. The analysis of the obtained results has indicated that the lack of stability in staff provision with the paramedical personnel of the treatment-and-prophylactic institutions is based mainly on the problems of the sphere of professional communication: conflicts at the working place, conflicts with patients and their relatives. The level of communicative skills and adaptive reactions of an individual was connected with the duration of his/her professional activity and the structure of an educational programme of the medical college. Thus, the degree of communicative skills and adaptive reactions was the highest in a specialist with the work experience of more than 5 years. However, in case of the work with patients that were in the category of «dying» or «incurable» the degree of communicative skills and adaptive reactions was decreased up to minimum. The working out and introduction of a number of units dealing with communication skills and professional adaptation at the period of training in a college (practical and theoretical lessons, optional courses, workshops, role-plays, modelling the situations of the work of paramedical staff with the specific profile of patients, i.e. when the patient has favourable and unfavourable prognosis for life, work with the patient's relatives) will improve worker's professional adaptation and keeping of the staff in the profession.

Key words: education in a medical college, paramedical staff, the provision of the treatment-and-prophylactic institutions with staff, professional adaptation, working experience.

Кадровые ресурсы являются основным фактором стройной и эффективной организации системы здравоохранения, направленной на обеспечение высокого качества и доступности медицинской помощи населению. Социально-экономические преобразования в государстве, выход на уровень международного взаимодействия требуют дальнейшего совершенствования системы профессиональной подготовки специалистов для сферы здравоохранения и изучения проблем, лежащих в этой области [1, 2]. Вопросы формирования, сохранения и развития кадрового потенциала являются элементами единой системы функционирования отрасли здравоохранения. В настоящее время практическое здравоохранение предъявляет достаточно высокие требования к профессиональным и личностным качествам специалиста, так как важным становится не только результат медицинского обслуживания, но и само содержание этого процесса [3, 4].

Работа в сфере здравоохранения – один из самых сложных, ответственных видов трудовой деятельности человека, характеризующийся высоким уровнем нагрузок психологического плана. Кроме чисто про-

фессиональных знаний и умений, специалисту необходимы такие качества, как ответственность, внимательность, выносливость, высокая трудоспособность, самопожертвование, высокая степень сопереживания. Сестринский персонал осуществляет до 70% всей деятельности в области здравоохранения и более всего подвержен всем изменениям в ходе реформирования и совершенствования этой системы при условии необходимости удовлетворить возрастающие потребности населения [5].

Ряд авторов отмечают, что состояние психологической сферы медработников характеризуется высокой степенью эмоционального напряжения. Так, оценивая собственный психологический статус, 61,3% медработников отметили, что часто пребывают в состоянии беспокойства и тревожности. В 54,3% случаев палатные медсестры во время трудового дня испытывали эмоциональное напряжение. В 33,7% случаев эмоциональное напряжение возникало от взаимоотношения с пациентами, в 32,5% - от самой работы, в 16,2% случаев - от взаимоотношения с коллегами [6].

Совершенствование знаний и умений по элементам коммуникации в человеческом обществе позволяет медицинским работникам

эффективно общаться с пациентами, принимать взвешенные и ответственные клинические решения, основывать медицинскую практику на принципах высокой профессиональной, психологической и коммуникативной компетентности [1, 2, 4]. Отсутствие или недостаточный объем этих знаний негативно сказывается на становлении специалиста в ходе профессиональной адаптации, особенно на первом рабочем месте, что может вызвать смену профессии и ряд негативных последствий. К таким негативным последствиям относятся: финансовые потери, обусловленные дополнительной подготовкой кадров; снижение качества обслуживания населения; снижение сплоченности и работоспособности коллектива ввиду частой смены медработников. Эти явления, наблюдаемые в системе отечественного здравоохранения в период первых шагов трудовой деятельности молодых специалистов, ставят перед медицинскими колледжами задачу сближения подготовки учащихся к требованиям практического здравоохранения. Кроме освоения профессиональных знаний и умений, необходимо обеспечить обучение в области психологической адаптации выпускников еще в период обучения к предстоящим реалиям трудовых будней. Именно профессиональная адаптация медицинских работников может явиться одним из условий предупреждения профессионального стресса [7] и, как следствие, закрепления в профессии.

Профессиональная адаптация и профессиональное становление медицинских работников – это длительный процесс, который продолжается в течение всей трудовой жизни специалиста. Сопровождается развитием и совершенствованием личности, изменением уровня и объема имеющихся умений профессиональной деятельности, в том числе и коммуникативных. Основывается на совокупности физиологических, психологических и социальных реакций, лежащих в основе приспособления личности специалиста к условиям профессиональной деятельности [1, 7]. Качественные составляющие данного вопроса нуждаются в расширении исследований.

С целью оптимизации долговременного обеспечения кадрами лечебно-профилактических учреждений оценена роль медицинского колледжа в снижении уровня профессиональной дезадаптации выпускников и повышении

мотивации к стабильной профессиональной деятельности на одном рабочем месте.

Материал и методы

Для решения поставленной цели на основании опроса и анализа приказов по учреждениям здравоохранения о приеме, переводе и увольнении сотрудников исследована длительность работы в качестве среднего медицинского персонала по распределению 231 выпускника медицинских колледжей Республики Беларусь со стажем от 3 месяцев до 8 лет и 68 учащихся выпускных групп по специальности «Сестринское дело» УО «Мозырский государственный медицинский колледж». Для оценки динамики коммуникативных умений проведен анализ анкетирования и заполненных шкал самооценки 494 средних медицинских работников, получивших образование в колледжах Республики Беларусь, со стажем работы до 15 лет.

Использовались следующие методы: анкетирование, метод самооценки и оценки коммуникативных умений администрацией, опрос, анализ документации отдела кадров УЗ о зачислении, перемещении и увольнении сотрудников, анализ программ подготовки медицинских работников со средним медицинским образованием, анализ литературы, статистический метод.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Statistica v6.0 Multilingual, регистрационный № 31415926535897). Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 ; в случаях, когда в одной из ячеек таблицы 2×2 было меньше 5, учитывалась поправка Йетса. При сравнении двух групп, когда оценивали более двух качественных признаков, использовался критерий χ^2 . Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ проблем профессиональной адаптации по данным опроса 231 среднего медицинского работника со стажем работы

от 3 месяцев до 8 лет и 68 учащихся выпускных групп УО «Мозырский государственный медицинский колледж» показал, что большая часть этих проблем находится в сфере профессионального общения. На недостаток профессиональных умений в области коммуникации указало 63 (27,3%) работающих, что значительно выше оценки данного показателя учащимися выпускных групп - 5 (7,4%) человек ($\chi^2=11,86$; $p=0,001$).

Значимых различий в недостатке профессиональных умений во взаимопонимании и взаимодействии в системе учреждения здравоохранения (УЗ) между работающими 35 (15,1%) и 34 (14,7%) соответственно и учащимися выпускных групп 7 (10,3%) ($\chi^2=1,03$; $p=0,311$) и 5 (7,4%) ($\chi^2=2,51$; $p=0,113$) респондентов по критерию χ^2 не выявлено ($p>0,05$).

Определенные проблемы у 31 (13,4%) работающего были связаны с умениями действовать в нестандартных условиях, что не отличалось от группы учащихся 13 (19,1%) ($\chi^2=1,36$; $p=0,244$). В большинстве случаев медработников устраивали условия и характер труда. Небольшие трудности профессиональной адаптации медицинские работники связывали с трудностями вхождения в новый коллектив в начале профессиональной деятельности и при переходе на новое место работы, на что указало 17 (7,3%) респондентов.

При оценке уровня сформированности профессиональных знаний и умений учащихся выпускных групп колледжа выявлено, что значимое большинство учащихся высоко охарактеризовали свои профессиональные знания и умения в операционной сфере деятельности: «выполнение манипуляций» – 27 (39,7%) ($p<0,05$), «коммуникации» – 22 (32,3%) ($p<0,05$), «взаимодействие в системе УЗ» – 20 (29,4%) ($p<0,05$). Однако ряд учащихся считали, что им предстоит еще многому учиться в ходе самостоятельной профессиональной деятельности.

Проблемы, возникающие в профессиональной деятельности медицинских работников со стажем работы, в большей степени были связаны с возникновением различного рода конфликтов как в самом трудовом коллективе, так и с пациентами и их родственниками. Результатом этих сложностей в коммуникации являлось повышенное эмоциональное напряжение, разочарование в выбранной специаль-

ности, желание сменить работу или сферу профессиональной деятельности. Проведенные нами исследования показали [4, 7], что участники анкетирования указывали на недостаточный уровень владения этими умениями, в то время как учащиеся медицинского колледжа считали себя подготовленными к разным аспектам профессионального общения. В связи с этим были выделены периоды профессиональной адаптации медицинских работников:

- начальная адаптация (от момента трудоустройства до 3 месяцев): ознакомление с профессией и трудовой деятельностью на конкретном рабочем месте;

- приемлемая адаптация (3 месяца – 2 года): более углубленное знакомство со специализацией в период самостоятельной профессиональной деятельности, соответствие либо несоответствие действительности ожиданиям молодого специалиста и возможное дальнейшее профессиональное самоопределение;

- достаточная адаптация (2–5 лет): дальнейшее профессиональное становление специалиста на первом рабочем месте;

- высокая адаптация (5–10 лет): профессиональное совершенствование специалиста, приобретение смежных специализаций, карьерный рост, повышение профессионального статуса, получение высшего образования и др.;

- профессиональное мастерство (10 и более лет): совершенное владение профессиональными знаниями, умениями, наставничество.

С целью исследования зависимости коммуникативных умений медицинских работников со средним медицинским образованием от стажа работы и адаптационных процессов нами была составлена анкета, в которой респондентам предлагалось оценить свои коммуникативные умения по пятибалльной шкале:

- оценка «5» предусматривала владение коммуникативными умениями в полном объеме, необходимом для успешной работы, применение их не вызывает затруднений;

- оценка «4» – умения сформированы, но возникают некоторые затруднения при общении;

- оценка «3» – умения неполные, применение их вызывает определенные затруднения;

- оценка «2» – умения недостаточны, применение их вызывает значительные затруднения;

– оценка «1» – умения не сформированы.

Максимально возможную общую сумму баллов приравнивали к 100%.

Периодизацию профессиональной адаптации респондентов распределили следующим образом: 55 человек – трудовой стаж 1–3 месяца; 86 – стаж работы от 3 месяцев до 2 лет; 103 – от 2 до 5 лет; 128 – от 5 до 10 лет; 122 – от 10 до 15 лет. За группу контроля приняты средние медицинские работники со стажем работы более 10 лет. Группа контроля обозначена «К». Результаты анкетирования средних медицинских работников в зависимости от категории пациентов и стажа работы приведены в таблице 1.

Значимые отличия ($p < 0,05$) отмечались в период трудовой деятельности от 1 месяца до 5 лет при работе практически со всеми выделенными категориями пациентов в сравнении с группой К.

Проведенный анализ результатов анкетирования показал, что медицинские работники на начальном этапе профессиональной адаптации (стаж 1–3 месяца) достаточно высоко оценивают свои коммуникативные умения. Показатель расположен в интервале 4–5 баллов. Наиболее высоко молодые специалисты оценили свои коммуникативные умения при работе в категории «общепрофильные пациенты» (95,3%) и «пациенты разного пола,

темперамента, социального статуса» (90,9%). Наиболее низкий балл был получен при оценке умений взаимодействия с категориями «неизлечимые пациенты» – 78,2% и «умирающие пациенты» – 76,4%.

Для сравнения результатов анкетирования медицинских работников в начальный период адаптации (3 мес. – 2 года) администрации УЗ было предложено провести оценку коммуникативных умений работающих у них молодых специалистов в баллах от 1 до 5, используя идентичные критерии.

Анализ результатов анкетирования молодых специалистов администрацией УЗ выявил, что сформированность коммуникативных умений у молодых специалистов находится в интервале 2–3 балла по всем категориям пациентов и значимо отличается от показателей проведенной самооценки ($p < 0,05$). Наибольшие трудности отмечены при общении с категориями следующих групп пациентов: «пациенты разного пола, темперамента, социального статуса» – 89,1%; «экстренные пациенты» – 84,3%; «тяжелобольные, нуждающиеся в длительном уходе» – 76,4%. В то же время около 70% респондентов отмечали трудности коммуникации по остальным категориям пациентов.

Проведенное исследование сформированности коммуникативных умений у молодых специалистов, имеющих стаж работы от

Таблица 1 – Результаты анкетирования средних медицинских работников «Самооценка сформированности коммуникативных умений»

Категории пациентов	Периодизация профессиональной адаптации медицинских работников, n (чел.) (максимальная сумма баллов)				
	начальная (1–3 мес.), (n=55) (275)	приемлемая (3м.–2г.) (n=86) (430)	достаточная (2 – 5 лет) (n=103) (515)	высокая (5–10 лет) (n=128) (640)	К (>10 лет) (n=122) (610)
	Общая сумма баллов, (%)				
Экстренные пациенты	219 (79,6)	195 (45,3)*	344 (66,8)*	472 (73,7)	469 (76,9)
Тяжелобольные, нуждающиеся в длительном уходе	220 (80,0)	234 (54,4)*	348 (67,5)*	458 (71,6)	453 (74,3)
Общепрофильные пациенты	262 (95,3)*	259 (60,2)*	364 (70,7)*	489 (76,4)	476 (78,0)
Умирающие пациенты	210 (76,4)*	179 (41,6)*	337 (65,4)	420 (65,6)	398 (65,2)
Неизлечимые пациенты	215 (78,2)*	192 (44,6)*	334 (64,8)	419 (65,5)	399 (65,4)
Пациенты разного пола, темперамента, социального статуса	250 (90,9)*	189 (43,9)*	350 (67,9)*	471 (73,6)	453 (74,3)

3 месяцев до 2 лет, выявил существенное снижение их самооценки. Большая часть респондентов оценивали коммуникативные умения в пределах 2–3 баллов. Наиболее высоко оценены категории «общепрофильные пациенты» (60,2%) и «тяжелобольные, нуждающиеся в длительном уходе» (54,4%). Оценка коммуникативных умений при работе с иными категориями пациентов приблизительно одинакова и колеблется от 45,3% в категории «экстренные пациенты» до 41,6% в категории «умирающие пациенты».

Анализ данных анкетирования сформированности коммуникативных умений у медицинских работников со стажем работы от 2 до 5 лет позволил отметить увеличение самооценки по всем категориям исследуемых умений. Большинство медицинских работников оценивали свои умения на 3–4 балла. Сумма баллов варьировала от 70,7% в категории «общепрофильные пациенты» до 64,8% в категории «неизлечимые пациенты».

Медицинские работники с трудовым стажем 5–10 лет оценивали свои коммуникативные умения при работе с разными категориями пациентов несколько выше, чем специалисты предыдущей группы. Так, наибольшее количество респондентов оценивали свои умения на 4 балла, в меньшей степени – на 3 и 5 баллов. Общая сумма баллов находилась в диапазоне от 76,4% в категории «общепрофильные пациенты» до 65,5% в категории «неизлечимые пациенты».

В категории медицинских работников со стажем 10 и более лет отмечен дальнейший рост самооценки коммуникативных умений. В большей степени респонденты также оценили свои умения на 4 балла. Максимальная общая сумма баллов пришлась на категорию «общепрофильные пациенты» и составила 78,0%, минимальная – на категорию «умирающие пациенты» – 65,2%.

С целью совершенствования работы по проблеме подготовки и закрепления молодых специалистов на первых рабочих местах была налажена взаимосвязь администрации колледжа с 25 УЗ, где работают молодые специалисты. Анализ анкет-отзывов установил, что в 83,8% ($p < 0,05$) молодыми специалистами, выпускниками УО «Мозырский государственный медицинский колледж», соблюдаются вопросы медицинской этики и деонтологии, что обусловило отсутствие конфликтных ситуаций с их участием в сравнении с результатами анкетирования 2012 г., когда соблюдение этических норм составляло 38,3%. По мнению администрации УЗ, на адаптацию молодым специалистам в среднем требуется до 6 месяцев при работе с общепрофильными пациентами. Остаются проблемными вопросы поведения медработников в конфликтных ситуациях, проведение профессионального отбора при поступлении и распределении на конкретные рабочие места, умение действовать при неотложных состояниях, умение работать самостоятельно. В 75,0% случаев профессиональная подготовка выпускников признана «хорошей» и «удовлетворительной».

Частота закрепления молодых специалистов на первых рабочих местах после обязательной 2-годичной отработки представлена в таблице 2. Выпускники платной формы обучения воспользовались правом свободного трудоустройства, отказавшись от направления на первое рабочее место: в 2012 г. – 4 (17,4%), в 2013 г. – 0 (0%).

Анализ результатов показал, что в 73–83% случаев средний медицинский персонал продолжал работать на первых рабочих местах после двухгодичной обязательной отработки. Однако частота случаев продолжения работы специалистов на первых рабочих местах после платной формы обучения была значимо выше и составила 78–92% ($p < 0,05$),

Таблица 2 – Частота закрепления молодых специалистов на первых рабочих местах

Год	Количество молодых специалистов, человек (%)			Работают на первых рабочих местах после обязательной отработки, человек (%)	
	всего	Бюджетное обучение	Платное обучение	Бюджетное обучение	Платное обучение
2012	108	85 (100%)	19 (82,6%)	62 (72,9%)	18 (78,2%)
2013	125	86 (100%)	39 (100%)	71 (82,6%)	36 (92,3%)

что свидетельствует о положительном эффекте личностной мотивационной составляющей свободного выбора места работы.

Одним из факторов долговременности пребывания на первом рабочем месте по распределению выпускников УО «Мозырский государственный медицинский колледж» явились меры по оптимизации программы обучения. В колледже с 2013 года были внедрены новые формы обучения по улучшению профессиональной адаптации: разнообразные формы проведения занятий (терапевтические беседы, моделирование ситуации, ролевая игра, театральные зарисовки), обязательная отработка коммуникативных навыков при работе с пациентами на практических занятиях, факультативные курсы по коммуникации и профессиональной адаптации, эмпатической культуре учащегося медицинского колледжа, мастер-класс по работе медицинского работника с пациентом конкретного профиля при благоприятном и неблагоприятном прогнозе для жизни, по работе с родственниками пациента. Это позволило создать в медицинском колледже систему управления развитием коммуникативных умений и профессиональной адаптации через направления в работе с учащимися, педагогическим коллективом, психолого-педагогической службой, сотрудниками практического здравоохранения.

Заключение

1. Отсутствие стабильности в кадровом обеспечении лечебно-профилактических учреждений средним медицинским персоналом основано преимущественно на проблемах сферы профессионального общения: конфликты в трудовом коллективе, конфликты с пациентами и их родственниками.

2. Степень коммуникативных умений и адаптационных реакций индивидуума связана с продолжительностью профессиональной деятельности и структурой образовательной программы медицинского колледжа. Степень коммуникативных умений и адаптационных

реакций была наибольшей у специалиста при стаже работы 5 и более лет.

3. Разработка и внедрение новых разделов по коммуникации и профессиональной адаптации в период обучения в колледже (практические и теоретические занятия, факультативные курсы, мастер-классы, ролевые игры, моделирование ситуации работы среднего медицинского персонала с пациентом определенного профиля при благоприятном и неблагоприятном прогнозе для жизни, с родственниками пациента) позволяют улучшить профессиональную адаптацию сотрудника и закрепление кадров в профессии.

Литература

1. Васильева, Л. А. Компетентностная модель выпускника медицинского колледжа / Л. А. Васильева // Проблемы и перспективы развития образования : материалы Междунар. науч. конф., Пермь, апр., 2011. – Пермь : Меркурий, 2011. – Т. 2. – С. 7–9.
2. Матвейчик, Т. В. Непрерывное медицинское образование: команда как путь повышения эффективности здравоохранения / Т. В. Матвейчик // Медицина. – 2015. – № 1. – С. 61–66.
3. Лаптиева, Л. Н. Педагогические аспекты профессиональной деятельности медицинских работников / Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская // Весн. Мозыр. дзярж. пед. у-та імя І. П. Шамякіна. – 2014. – № 1. – С. 82–89.
4. Лаптиева, Л. Н. Проблемы профессиональной адаптации выпускников медицинских колледжей и перспективы ее решения / Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская, Т. С. Дивакова // Мед. новости. – 2013. – № 11. – С. 48–51.
5. Проблемы кадровой обеспеченности сестринским персоналом и его профессиональной самоидентификации / М. В. Щавелева [и др.] // Мед. новости. – 2015. – № 3. – С. 35–38.
6. Руженков, В. А. Факторы, обуславливающие качество жизни медицинских работников / В. А. Руженков, Е. А. Сергеева, У. С. Москвитина // Мед. новости. – 2015. – № 10. – С. 19–23.
7. Лаптиева, Л. Н. Особенности адаптационных процессов выпускников медицинских колледжей / Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская, И. Н. Крикало // Фундаментальные и прикладные проблемы стресса : материалы III Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 апр. 2013 г. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2013. – С. 161–163.

Поступила 26.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Vasilyeva LA. Kompetentnostnaia model' vypusknika meditsinskogo kolledzha [Competence-based model of the graduate of medical college]. V: Problemy i perspektivy razvitiia obrazovaniia : materialy Mezhdunar nauch konf, Perm', apr, 2011. Permian, RF: Merkurii; 2011. T 2. P. 7-9.
2. Matveychik V. Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie: komanda kak put' povysheniia effektivnosti zdravookhraneniia [Continuous medical education: team as way of rising of efficiency of health care]. Meditsina. 2015;(1):61-6.
3. Laptieva LN, Rublevskaya EI. Pedagogicheskie aspekty professional'noi deiatel'nosti meditsinskikh rabotnikov [Pedagogical aspects of professional activity of health workers]. Vesn Mozyr Dziarzh Ped U-ta imia IP Shamiakina. 2014;(1):82-9.
4. Laptieva LN, Rublevskaya EI, Divakova TS. Problemy professional'noi adaptatsii vypusknikov meditsinskikh kolledzhei i perspektivy ee resheniia [Problems of professional adaptation of graduates of medical colleges and prospect of its decision]. Med Novosti. 2013;(11):48-51.
5. Shchhaveleva MV, Shvab LV, Burakov II, Matveychik TV, Ivanova VI, Stankevich YuV. Problemy kadrovoi obespechennosti sestrinskim personalom i ego professional'noi samoidentifikatsii [Problems of personnel security with nursing staff and its professional self-identification]. Med Novosti. 2015;(3):35-8.
6. Ruzhenkov VA, Sergeeva EA, Moskvitina US. Faktory, obuslovlivaiushchie kachestvo zhizni meditsinskikh rabotnikov [The factors causing quality of life of health workers]. Med Novosti. 2015;(10):19-23.
7. Laptieva LN, Rublevskaya EI, Krikalo IN. Osobennosti adaptatsionnykh protsessov vypusknikov meditsinskikh kolledzhei [Features of adaptic processes of graduates of medical colleges]. Fundamental'nye i prikladnye problemy stressa: materialy III Mezhdunar nauch-prakt konf, Vitebsk 16-17 apr 2013 g. Vitebsk, RB: VGU im PM Masherova; 2013. P. 161–163.

Received 26.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Рублевская Е.И. – к.м.н., директор УО «Мозырский государственный медицинский колледж»;

Дивакова Т.С. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лаптиева Л.Н. – к.пед.н, доцент УО «Мозырский государственный педагогический университет им. И.П. Шамякина».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК. E-mail: prof_dts@mail.ru – Дивакова Татьяна Семеновна.

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., СОЛОДОВНИКОВА О.И., 2016

ОЦЕНКА УРОВНЯ УЧЕБНОГО СТРЕССА У СТУДЕНТОВ ВГМУ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., СОЛОДОВНИКОВА О.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 118-128.

THE EVALUATION OF THE LEVEL OF EDUCATIONAL STRESS IN THE STUDENTS OF VSMU

GORODETSKAYA I.V., SOLODOVNIKOVA O.I.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):118-128.

Резюме.

По результатам анкетирования 480 студентов (по 30 студентов каждого курса лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов) оценен уровень учебного стресса. Выявлены его особенности, зависящие от факультета и курса обучения. Установлено, что наиболее частой причиной, вызывающей развитие стресса у студентов, является высокая учебная нагрузка. Самое частое его проявление – плохой сон, самое редкое – затруднение дыхания. Наиболее практикуемыми приемами снятия стресса для большинства студентов всех курсов университета оказались сон и общение с друзьями, наименее часто используемым – курение. Предэкзаменационный стресс наиболее выражен у студентов младших курсов. Учет полученных результатов при организации учебного процесса повысит его качество.

Ключевые слова: учебный стресс, студенты.

Abstract.

According to the results of the survey of 480 students (in groups of 30 students from each course of the medical, dental and pharmaceutical faculties) the level of educational stress has been evaluated. Its features, depending on the faculty and the year of studying have been revealed. It has been found that the most common reason causing the development of stress in students is high educational load. The most frequent manifestation of it is bad sleep, the rarest one is breathing difficulty. The most frequently practiced ways of stress relief for the majority of the students of all university courses turned out to be sleeping and socializing with friends, the least frequently used - smoking. Pre-examination stress is most pronounced among junior students. The consideration of the results obtained during the educational process arrangement will improve its quality.

Key words: educational stress, students.

Стрессовые ситуации повсеместно распространены в современной жизни. Стресс негативно влияет на здоровье человека, его работоспособность, взаимоотношения с окружающими. Согласно Г. Селье, стресс – это неспецифический ответ на любые предъявленные организму требования [1].

Существует большое количество подтверждений тому, что стресс – постоянный спутник студенческой жизни [2, 3]. Он может сказываться на обучении, снижая академическую успеваемость [4]. В свою очередь, это

создаёт дискомфорт, в результате чего общий стресс усиливается, т.е. «порочный круг» замыкается.

По данным большинства исследователей [5, 6, 7], в период обучения в вузе учебный стресс представляет серьезную угрозу здоровью студентов. Во время экзамена организм претерпевает существенные психофизиологические изменения: повышается частота сердечных сокращений, артериальное давление, уровень мышечного и психоэмоционального напряжения; появляются отрицательные эмо-

ции, неуверенность в своих силах, чрезмерное волнение, страх. Причем имеется последствие – после сдачи экзамена психические и физиологические показатели не сразу возвращаются к норме.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что психоэмоциональный стресс, развивающийся во время учёбы и в период сдачи экзамена, является причиной значительных функциональных изменений, и его длительное воздействие может привести к развитию целого ряда заболеваний.

Цель работы – оценить уровень учебного, в том числе экзаменационного, стресса у студентов ВГМУ.

Материал и методы

Было опрошено 480 студентов (по 30 студентов с каждого курса лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов).

Респондентам предлагалось оценить по десятибалльной шкале их отношение к тем или иным событиям (от «1» – совершенно не задевает до «10» – очень сильно беспокоит и напрягает).

В нашем исследовании был использован следующий тест [8]:

1. Оцените по 10-балльной шкале вклад указанных факторов в возникновение и развитие учебного стресса:

- 1.1. Строгие преподаватели;
- 1.2. Большая учебная нагрузка;
- 1.3. Отсутствие учебников;
- 1.4. Непонятные, скучные учебники;
- 1.5. Жизнь вдали от родителей (для иногородних студентов);
- 1.6. Неумение правильно распорядиться ограниченными финансами;
- 1.7. Неумение правильно организовать свой режим дня;
- 1.8. Нерегулярное питание;
- 1.9. Проблемы совместного проживания с другими студентами;
- 1.10. Конфликт в группе;
- 1.11. Излишне серьезное отношение к учебе;
- 1.12. Нежелание посещать занятия;
- 1.13. Разочарование в профессии;
- 1.14. Стеснительность, застенчивость;
- 1.15. Неуверенность перед будущим;
- 1.16. Проблемы в личной жизни;

1.17. Иное (напишите и оцените).

2. Как изменился уровень Вашего стресса за последнее время?

- 2.1. Значительно уменьшился;
- 2.2. Незначительно уменьшился;
- 2.3. Не изменился;
- 2.4. Незначительно возрос;
- 2.5. Значительно увеличился.

3. В чем проявляется Ваш стресс, связанный с учебой? Оцените по 10-балльной шкале его признаки, поставив любое число от 1 до 10:

- 3.1. Ощущение беспомощности, невозможности справиться с проблемами;
 - 3.2. Невозможность избавиться от посторонних мыслей;
 - 3.3. Повышенная отвлекаемость, плохая концентрация внимания;
 - 3.4. Раздражительность, обидчивость;
 - 3.5. Плохое настроение, депрессия;
 - 3.6. Страх, тревога;
 - 3.7. Потеря уверенности;
 - 3.8. Снижение самооценки;
 - 3.9. Спешка, ощущение постоянной нехватки времени;
 - 3.10. Плохой сон;
 - 3.11. Нарушение социальных контактов, проблемы в общении;
 - 3.12. Учащенное сердцебиение, боли в сердце;
 - 3.13. Затрудненное дыхание;
 - 3.14. Проблемы с желудочно-кишечным трактом;
 - 3.15. Напряжение или дрожание мышц;
 - 3.16. Головные боли;
 - 3.17. Низкая работоспособность, повышенная утомляемость;
 - 3.18. Иное (напишите сами и оцените).
4. Какие приемы снятия стресса Вы практикуете?
- сигареты;
 - успокоительные препараты, тонизирующие напитки;
 - просмотр фильмов;
 - вкусная еда;
 - перерыв в работе или учебе;
 - сон;
 - общение с друзьями или любимым человеком;
 - поддержка или совет родителей;
 - секс;
 - прогулки на свежем воздухе;
 - хобби;

- физическая активность;
- иное (укажите).

5. Насколько сильно Вы волнуетесь перед экзаменами? Оцените по 10-балльной шкале.

6. Как Вы снимаете предэкзаменационное волнение?

Результаты и обсуждение

Основные проблемы, приводящие к возникновению и развитию учебного стресса

В качестве таких проблем студенты большинства курсов всех факультетов наиболее часто указывали «высокую учебную нагрузку» (рис. 1). Студенты же старших курсов лечебного факультета самым высоким баллом чаще всего отмечали такой стрессовый фактор, как «неуверенность перед будущим». Возможно, это связано с недостаточным, по мнению студентов, уровнем их практической подготовки.

Наименьшее значение среди указанного круга проблем у студентов большинства курсов всех факультетов занимает «разочарование в профессии» (рис. 2). Это является результатом того, что, во-первых, наши сту-

денты изначально правильно выбрали свою будущую профессию, а во-вторых, следствием введенной в университете организации образовательного процесса на основе компетентностного подхода [9, 10], преподавания на 1 и 2 курсах лечебного факультета курса вуза «Введение в клинику».

Также значительное число респондентов наименее существенной проблемой, вызывающей развитие стресса, считают «совместное проживание с другими студентами». У студентов 5 курса лечебного факультета наименьшее влияние на развитие стресса оказывало «нежелание посещать занятия».

Среди проблем, не обозначенных в анкете, студенты всех факультетов отмечали следующие:

Лечебный факультет:

Неуверенность в собственных силах и в себе, лень, страх перед преподавателем, боязнь не справиться с нагрузкой, плохой сон, боязнь показаться глупее остальных.

Фармацевтический факультет:

Нехватка времени и сна, рейтинговая система обучения, сложность некоторых пред-

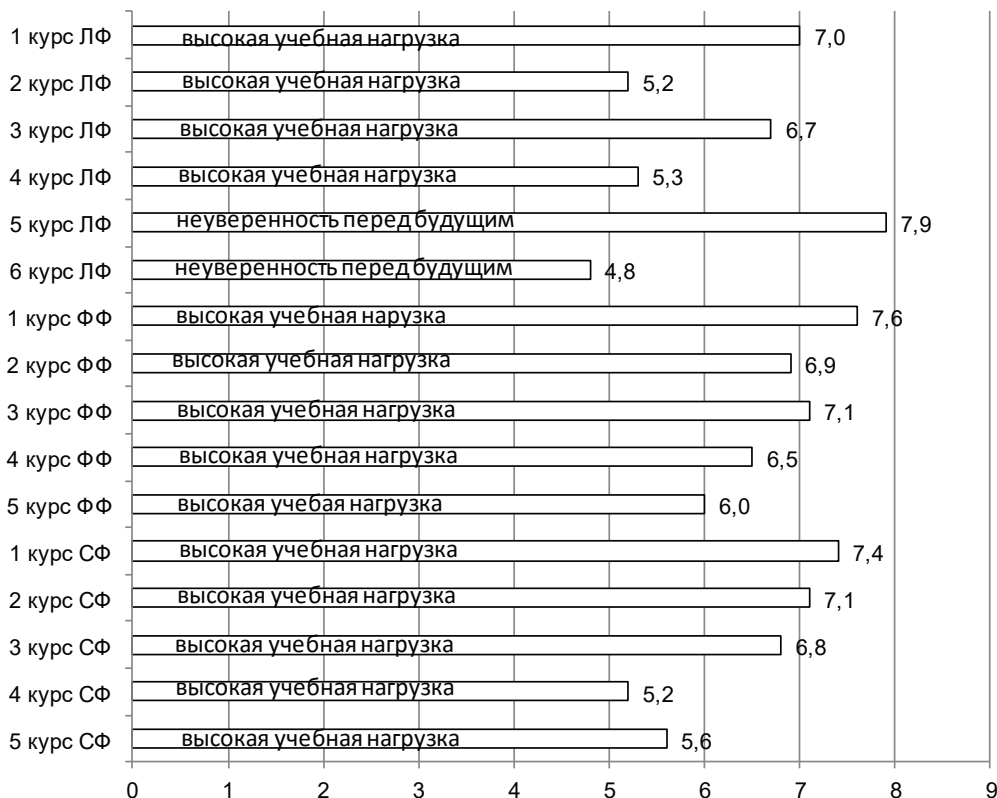


Рисунок 1 – Наиболее значимые проблемы, вносящие вклад в развитие стресса (баллы).

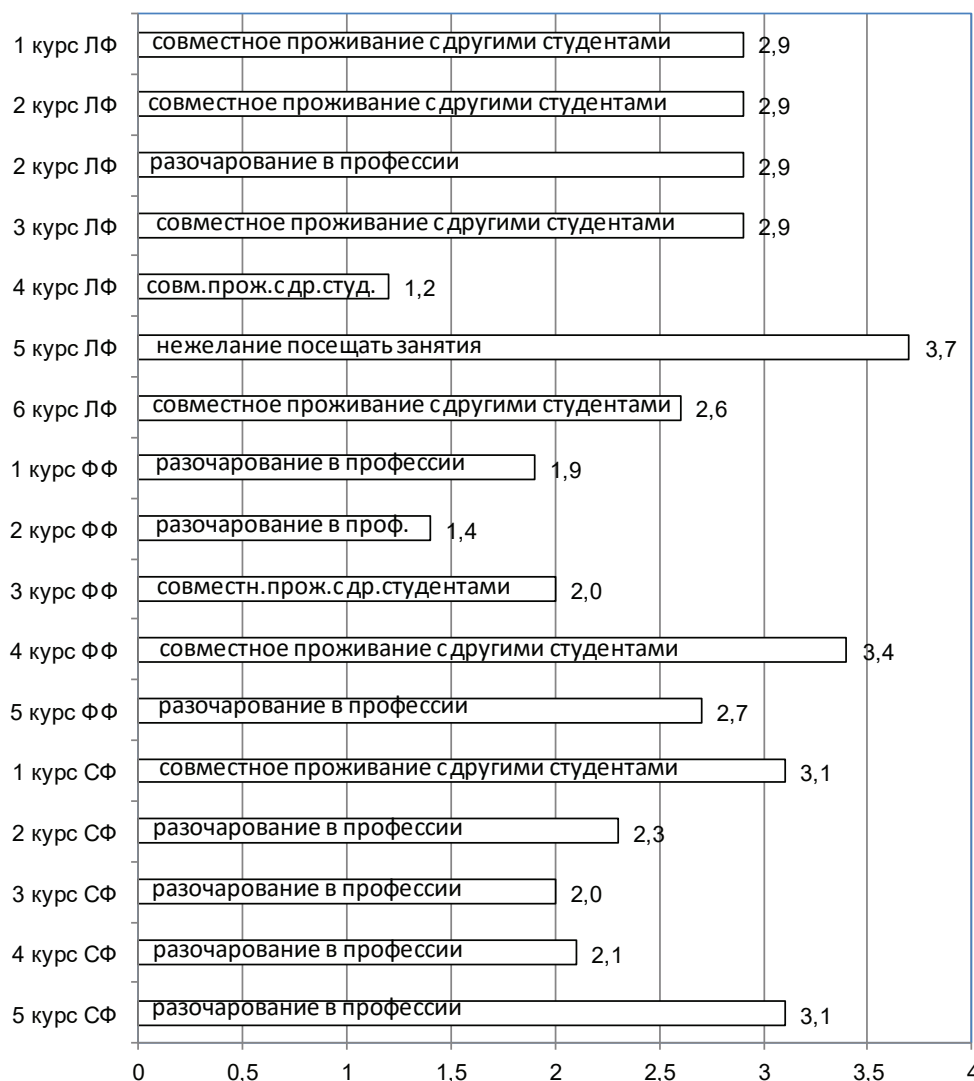


Рисунок 2 – Наименее значимые проблемы, вызывающие появление стресса (баллы).

метов, личная жизнь, большая нагрузка, несправедливое отношение некоторых преподавателей к студентам.

Стоматологический факультет:

Страх перед отдельными предметами, неуверенность в себе, постоянное волнение, проблемы со здоровьем, материальное положение.

Следовательно, основными проблемами, с которыми связано развитие стрессовых ситуаций у большинства студентов, являются «высокая учебная нагрузка», а у студентов старших курсов лечебного факультета и «неуверенность перед будущим».

Оценка изменения уровня стресса у студентов за последнее время

У студентов 1 курсов лечебного и фар-

мацевтического факультетов наиболее популярным ответом был «стресс значительно увеличился» (рис. 3). Это связано со сложностями перехода от общего к профессиональному образованию:

1. Новыми условиями жизни, проблемами в социально-бытовом отношении, самостоятельной жизнью в новых условиях (для иногородних студентов).

2. Новой системой обучения, недостаточным знанием структур и принципов обучения в университете, возможностей для самореализации в творчестве, науке, спорте и общественной жизни.

3. Сменой социального окружения и первичной социализацией в вузе: необходимостью самостоятельного принятия решений,

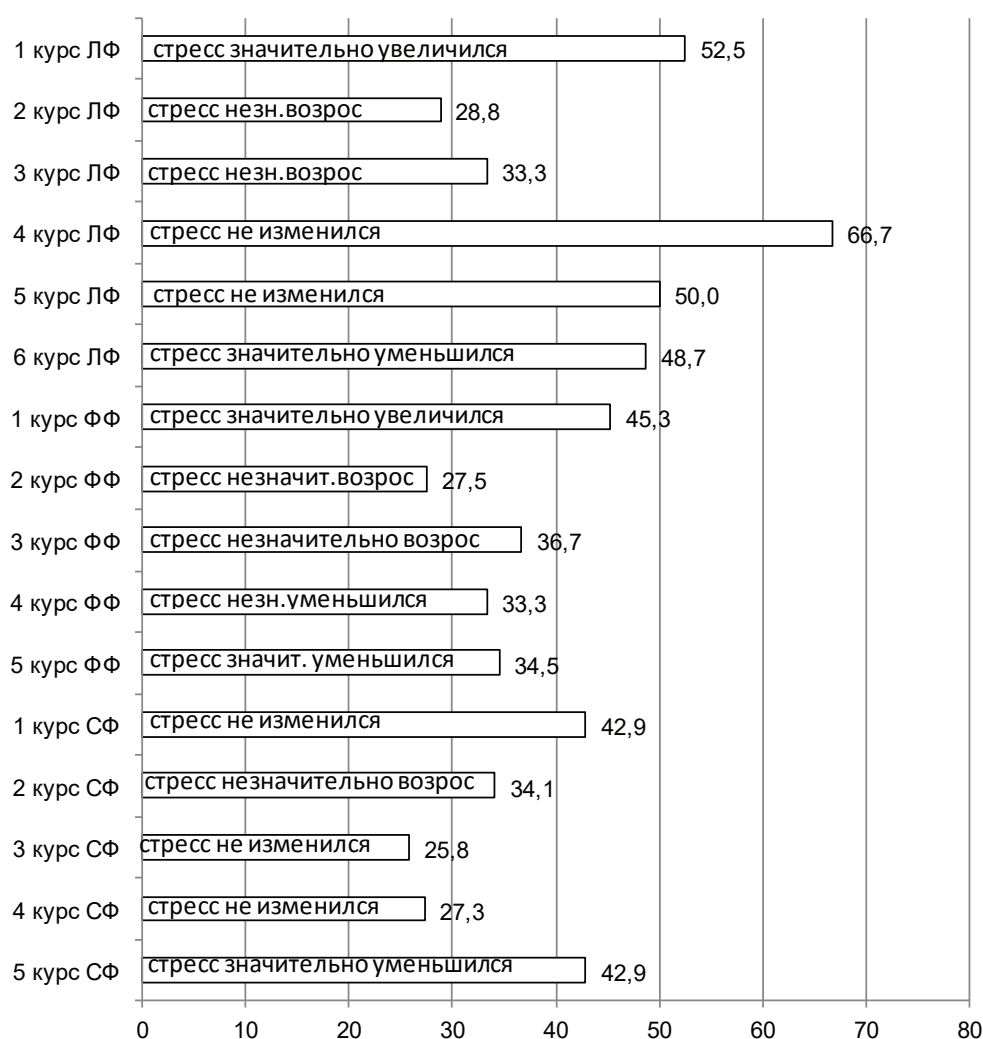


Рисунок 3 – Самооценка изменение уровня стресса у студентов за последние 3 года (процент).

тревогой по поводу правильности самоопределения, взаимоотношениями с однокурсниками и преподавателями.

Все перечисленное обосновывает необходимость разработки специальных планов адаптации первокурсников к обучению в вузе.

Затем интенсивность стресса постепенно начинает уменьшаться. У большинства студентов 2-3 курсов всех факультетов стресс, по их мнению, лишь незначительно превышает исходный уровень, у студентов 4-5 курсов – не отличается от него. У опрошенных студентов старших курсов всех факультетов стресс значительно уменьшился.

Следовательно, совершенно логично уровень стресса оказался наибольшим у студентов младших курсов. На протяжении обучения в университете он стабилизируется (у

студентов средних курсов), а затем – уменьшается (у студентов старших курсов).

Проявления стресса, связанные с учебой

Большинство опрошенных студентов в качестве самого частого проявления стресса указывало плохой сон (младшие курсы лечебного факультета, средние курсы всех факультетов) (рис. 4). Второй по популярности ответ – «ощущение постоянной нехватки времени». В то же время выпускники лечебного факультета и первокурсники фармацевтического факультета считают, что стресс, связанный с учебой, проявляется в виде плохого настроения, депрессии, а выпускники фармацевтического факультета и первокурсники стоматологического факультета – в виде низкой работоспособности и повышенной утомляемости.

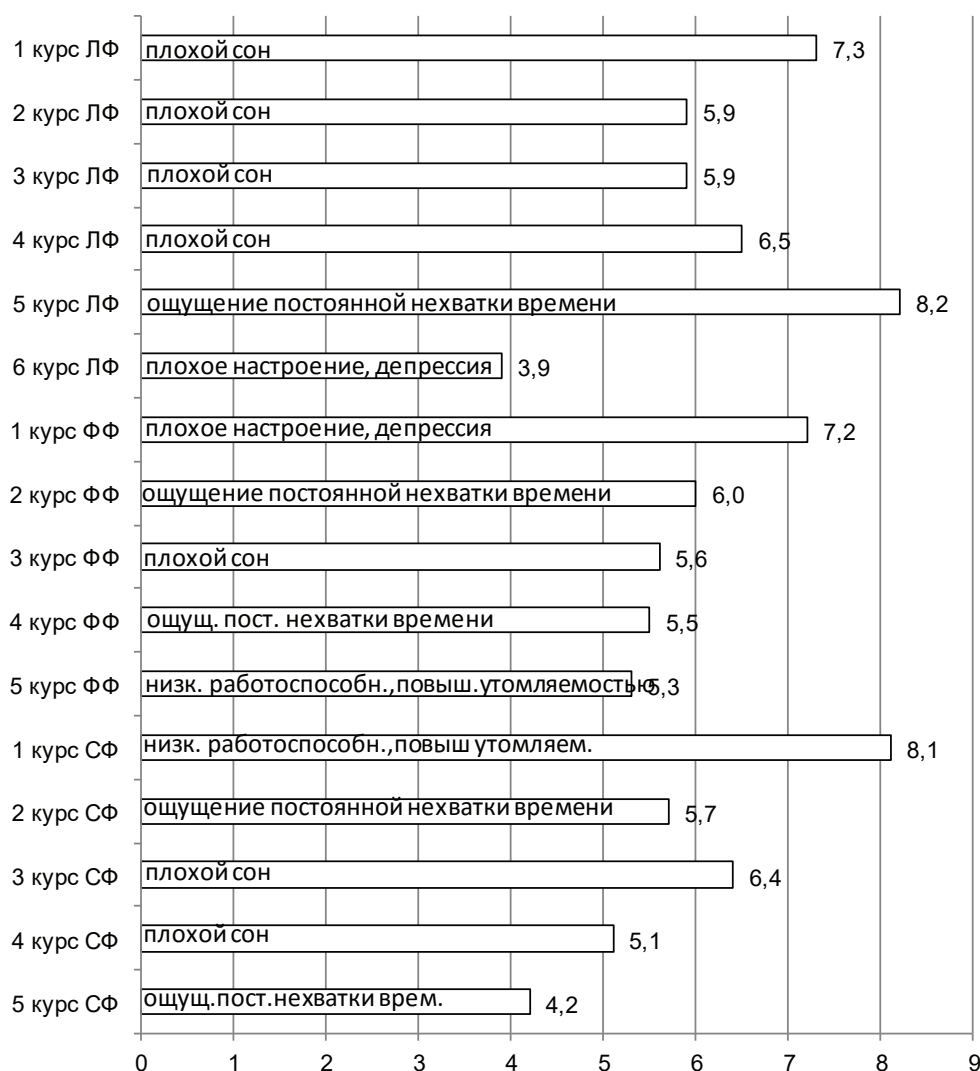


Рисунок 4 – Наиболее частые проявления стресса, связанного с учебой (баллы).

Наименее значимым проявлением стресса у студентов всех курсов является затруднение дыхания (рис. 5). Студенты 2 курса фармацевтического факультета указали проблемы с желудочно-кишечным трактом. Для студентов 1 курса стоматологического факультета наименее характерным признаком стресса является головная боль, 2 курса – нарушение социальных контактов, проблемы в общении, 5 курса – напряжение или дрожание мышц.

В дополнение к основным пунктам анкеты студенты указали такие проявления, как:

Лечебный факультет:

Сердцебиение, неуверенность в своих силах, потеря аппетита, диарея, тошнота, отсутствие интереса к учебе, ощущение нехватки времени, повышенная раздражительность, головокружение, рассеянность.

Фармацевтический факультет:

Повышенная конфликтность, плохое самочувствие; ощущение нехватки времени для подготовки к занятиям, лень, неуверенность в собственных силах, дрожание голоса, потливость, заторможенность, нервный тик, покраснение.

Стоматологический факультет

Переутомление, конфликтные отношения в группе, с преподавателями, страх перед будущим, неуверенность в собственных силах, нарушение сна, повышение аппетита, диспепсические расстройства, паника, тревожные мысли.

Следовательно, на вопрос о проявлениях учебного стресса наиболее популярными ответами у студентов были следующие: «плохой сон», «ощущение постоянной нехватки времени», «плохое настроение, депрессия», «низкая

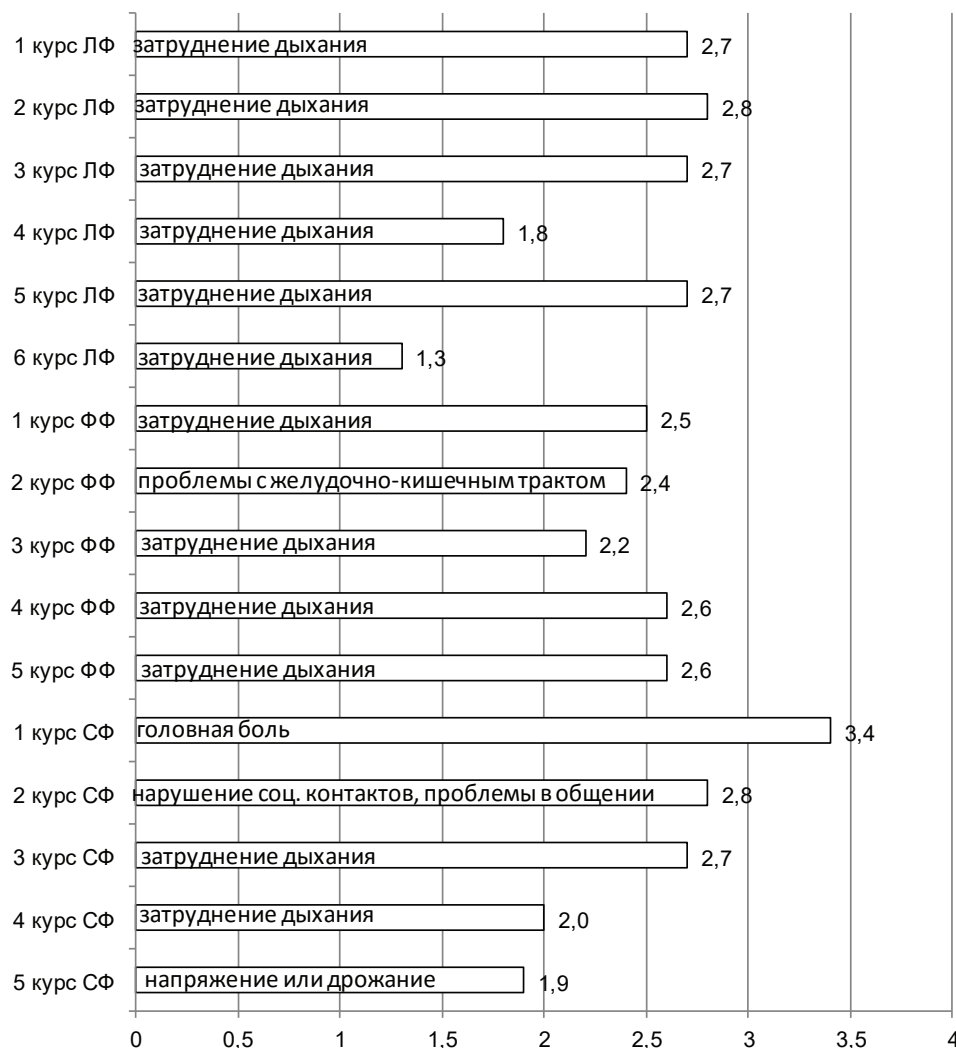


Рисунок 5 – Наименее частые проявления стресса, связанного с учёбой (баллы).

работоспособность, повышенная утомляемость»; наименее частыми: «затруднение дыхания», «проблемы с желудочно-кишечным трактом», «головная боль», «нарушение социальных контактов, проблемы в общении», «напряжение или дрожание мышц».

Практикуемые студентами приемы снятия учебного стресса

Наиболее практикуемым приемом снятия стресса для большинства студентов всех курсов университета оказались сон и общение с друзьями (рис. 6). Кроме этого, студенты трех курсов предпочли вкусную еду как способ уйти стресса. Студенты 5 курса лечебного факультета указали поддержку или совет родителей.

Радует, что наименее часто практикуемым методом снятия учебного стресса у студентов большинства курсов нашего универ-

ситета являются сигареты (рис. 7). Студенты младших курсов отметили прием тонизирующих напитков, а студенты старших курсов – просмотр фильмов.

Следовательно, наиболее практикуемыми приемами снятия стресса у студентов университета являются сон, общение с друзьями или любимым человеком, вкусная еда, поддержка или совет родителей, наименее часто применяемыми – сигареты, тонизирующие напитки, просмотр фильмов.

Анализ самооценки студентами степени предэкзаменационного волнения

Совершенно предсказуемо оказалось, что наибольшая степень волнения перед экзаменом у студентов младших курсов – лечебный факультет: 1 курс – 8,4 балла, 2 курс – 8,1 балла, 3 курс – 8,5 балла, фармацевти-

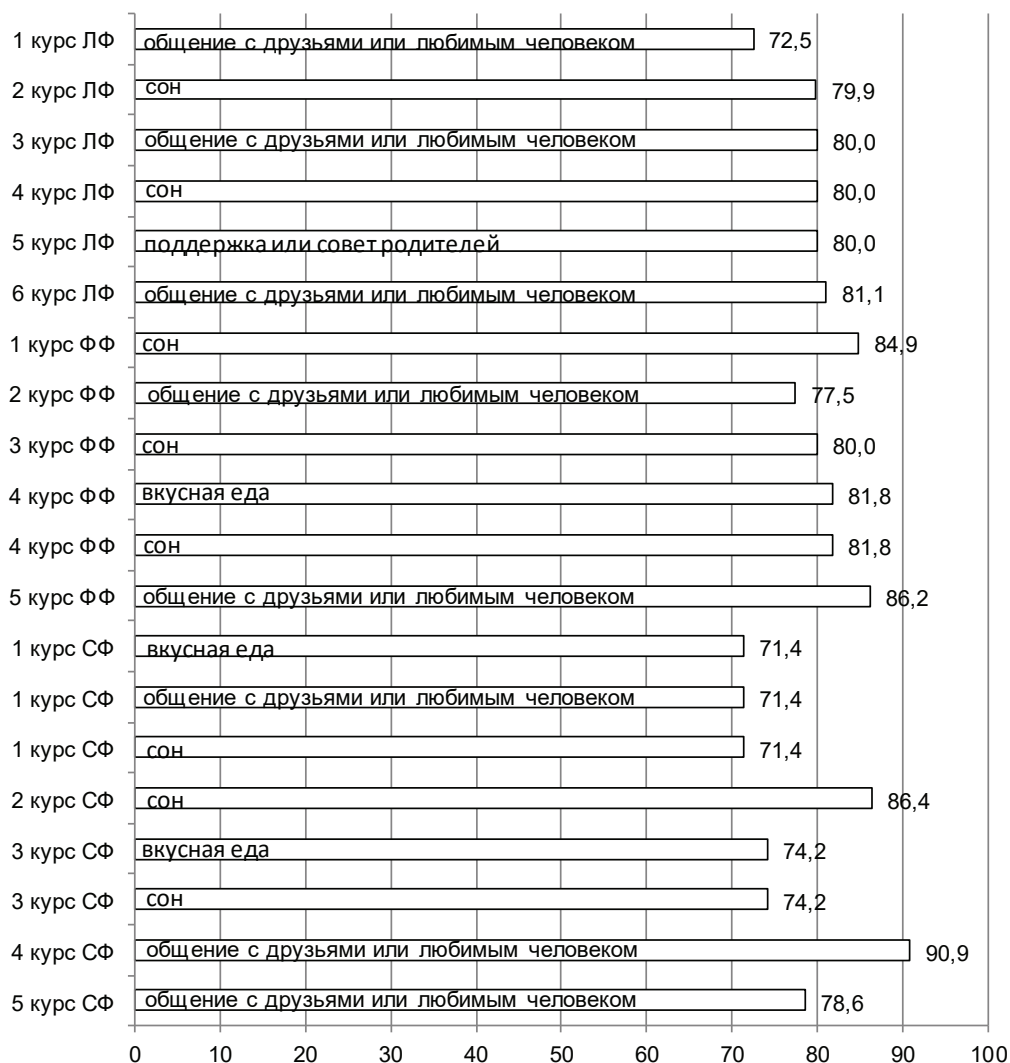


Рисунок 6 – Наиболее часто применяемые студентами приемы снятия учебного стресса (проценты).

ческий факультет: 1 курс – 8,2 балла, стоматологический факультет: 1 курс – 8,6 балла (рис. 8).

Также естественно, что наименьшая степень волнения у студентов старших курсов всех факультетов (6,7 балла – лечебный факультет; 6,1 балла – стоматологический; 7,9 – фармацевтический факультет).

Следовательно, предэкзаменационный стресс наиболее выражен у студентов младших курсов.

Способы избавления от предэкзаменационного стресса

Были названы следующие способы:

Лечебный факультет – прослушивание музыки, физические нагрузки, самовнушение, успокоительные чаи, крепкий сон, седатив-

ные препараты, пение, разговоры с родными и друзьями.

Фармацевтический факультет – домашняя обстановка, медитация, прогулки на свежем воздухе, сигареты, тонизирующие напитки, рукоделие, седативные препараты, сладкое.

Стоматологический факультет – позитивные мысли, глубокое дыхание, прогулки с друзьями, долгий сон, отдых, йога.

Следовательно, для того чтобы уменьшить степень своего волнения накануне экзамена, студенты используют психофизиологическую саморегуляцию, физические нагрузки, различные приемы релаксации.

Заключение

Установлено, что высокая учебная на-

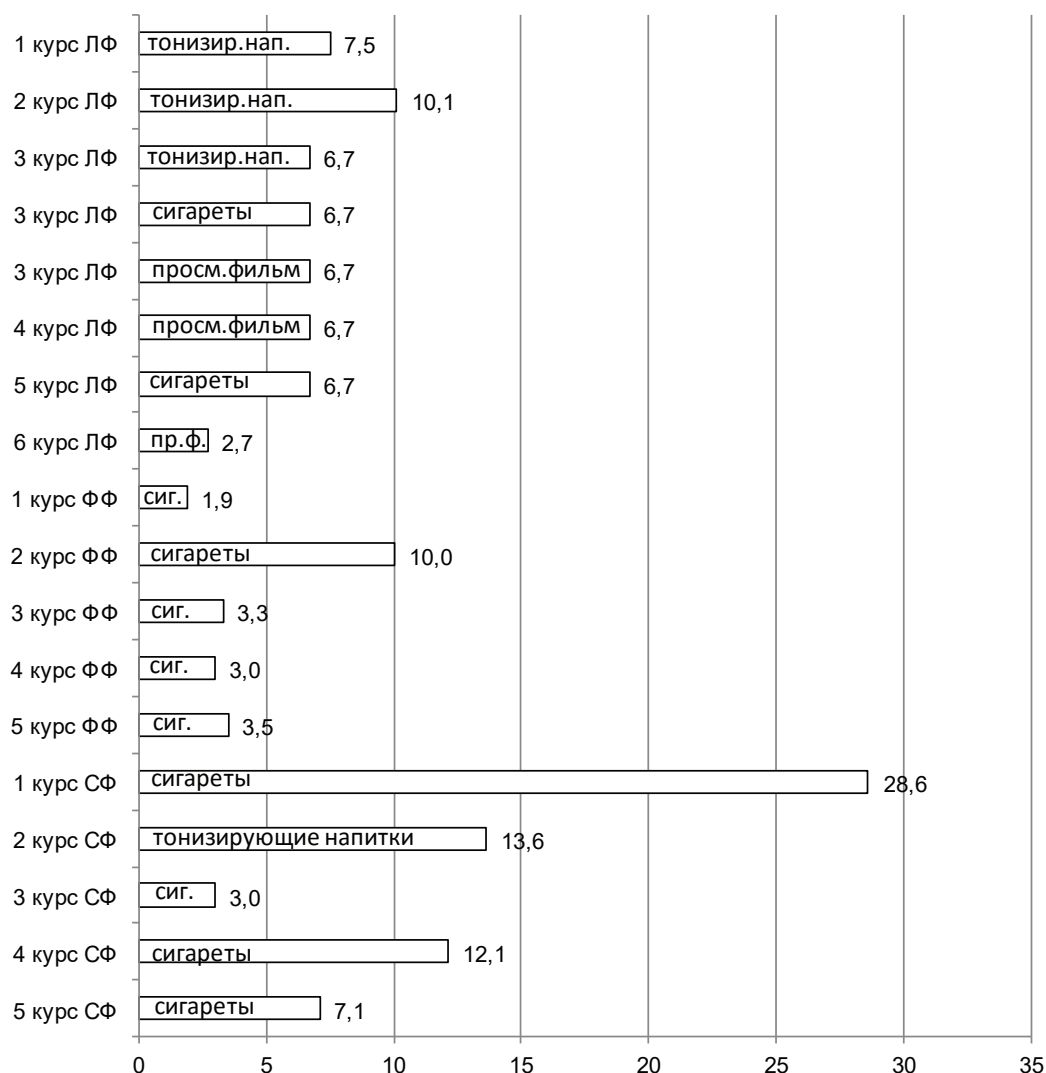


Рисунок 7 – Наименее часто используемые способы снятия учебного стресса (проценты).

грузка является основным фактором, вызывающим развитие стрессовых ситуаций у большинства студентов нашего университета. Стресс, связанный с учебой, наиболее выражен у студентов младших курсов, затем его уровень уменьшается, достигая наименьшего значения у выпускников.

Наиболее частые проявления учебного стресса плохой сон, ощущение постоянной нехватки времени, плохое настроение, депрессия, низкая работоспособность, повышенная утомляемость; наименее частые – затруднение дыхания, проблемы с желудочно-кишечным трактом, головная боль, нарушение социальных контактов, проблемы в общении, напряжение или дрожание мышц.

Для снятия стресса студенты чаще всего

используют сон, общение с друзьями или любимым человеком, вкусную еду, поддержку или совет родителей, редко – сигареты, тонизирующие напитки, просмотр фильмов.

Стресс перед экзаменами наиболее выражен у студентов младших курсов.

Полученные результаты необходимо учитывать при организации образовательного процесса.

Литература

1. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М. : Прогресс, 1982. – 128 с.
2. Гринберг, Дж. Управление стрессом / Дж. Гринберг. – 7-е изд. – СПб. : Питер, 2002. – 496 с.
3. Городецкая, И. В. Анализ уровня стрессоустойчивости студентов Витебского государственного ме-

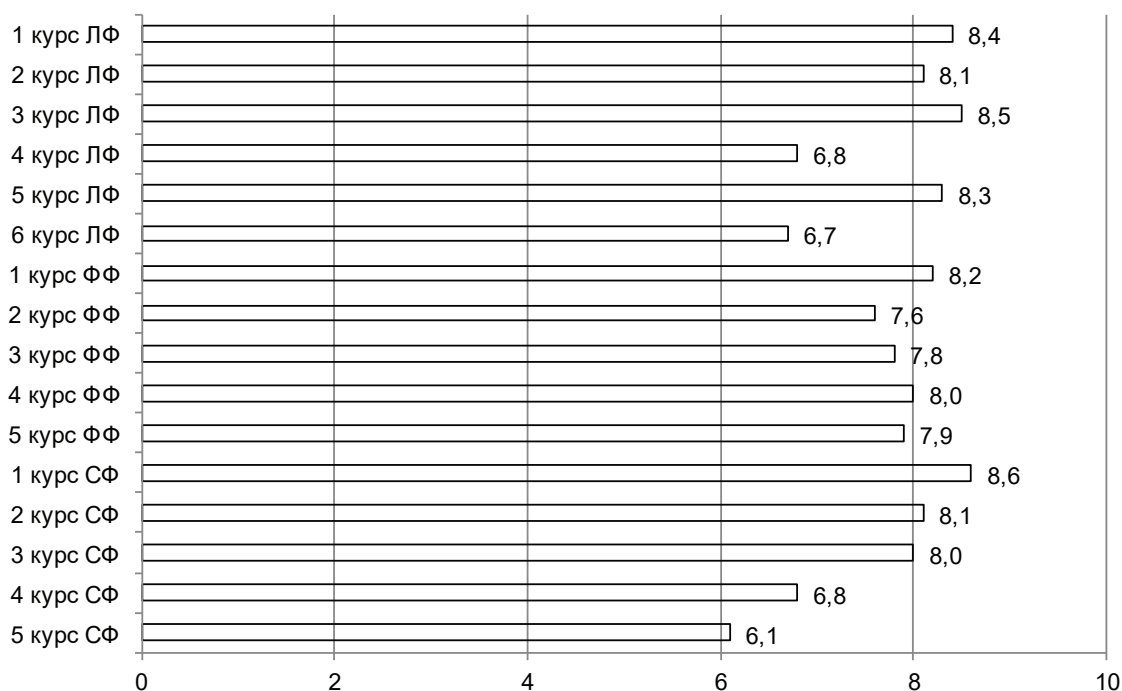


Рисунок 8 – Степень волнения студентов перед экзаменами (баллы).

дицинского университета / И. В. Городецкая, Н. Ю. Коневалова, О. И. Солодовникова // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 140–145.

4. Жариков, Е. С. Психологические средства стрессоустойчивости / Е. С. Жариков. – М. : Моск. кадровый центр, 1990. – 30 с.
5. Китаев-Смык, Л. А. Психология стресса / Л. А. Китаев-Смык. – М. : Наука, 1983. – 368 с.
6. Марищук, В. Л. Поведение и саморегуляция человека в условиях стресса / В. Л. Марищук, В. И. Евдокимов. – СПб. : Сентябрь, 2001. – 260 с.
7. Шевандрин, Н. И. Психодиагностика, коррекция и развитие личности : учеб. для студентов высш. учеб. заведений / Н. И. Шевандрин. – М. : Владос, 2001.

– 512 с.

8. Тесты на стресс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.no-stress.ru/testy/stress.html>. – Дата доступа 15.01.2016.
9. Исследование формирования профессиональной компетентности студентов / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 121–127.
10. Исследование сформированности профессиональных компетенций студентов / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Проблемы современного образования в техническом вузе : материалы IV Респ. науч.-метод. конф., посвящ. 120-летию со дня рождения П. О. Сухого, Гомель, 29–30 окт. 2015 г. – Гомель : ГГТУ им. П. О. Сухого, 2015. – С. 39–41.

Поступила 04.03.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

1. Selye G. Stress bez distressa [A stress without distress]. Moscow, RF: Progress; 1982. 128 p.
2. Grinberg Dzh. Upravlenie stressom [Management of a stress]. 7-e izd. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2002. 496 p.
3. Gorodetskaya IV, Konevalova NYu, Solodovnikova OI. Analiz urovnia stressoustoichivosti studentov Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Analysis of level of resistance to stress of students of the Vitebsk state medical university]. Vestn VGMU. 2013;12;(4):140–5.
4. Zharikov ES. Psikhologicheskie sredstva stressoustoichivosti [Psychological agents of resistance to stress]. Moscow, RF: Mosk kadrovyi tsentr; 1990. 30 p.

5. Kitaev-Smyk LA. Psikhologiya stressa [Stress psychology]. Moscow, RF: Nauka; 1983. 368 p.
6. Marishchuk VL, Evdokimov VI. Povedenie i samoregulatsiya cheloveka v usloviakh stressa [Behavior and a self-regulation of the person in the conditions of a stress]. Saint-Petersburg, RF: Sentiabr; 2001. 260 p.
7. Shevandrin NI. Psikhodiagnostika, korrektsiya i razvitie lichnosti [Psychodiagnosis, correction and development of the person]: ucheb dlia studentov vyssh ucheb zavedenii. Moscow, RF: Vlados; 2001. 512 p.
8. Тесты на стресс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.no-stress.ru/testy/stress.html>. – Дата доступа 15.01.2016.
9. Konevalova NYu, Gorodetskaya IV, Kabanova SA, Kugach VV. Issledovanie formirovaniia profesional'noi

- kompetentnosti studentov [Research of formation of professional competence of students]. Vestn VGMU. 2015;14(5):121-7.
10. Konevalova NYu, Gorodetskaya IV, Kabanova SA, Kugach VV. Issledovanie sformirovannosti professional'nykh kompetentsii studentov [Research of formation of professional competences of students]. V: Problemy sovremennogo obrazovaniia v tekhnicheskome vuze: materialy IV Resp nauch-metod konf, posviashch 120-letiiu so dnia rozhdeniia PO Sukhogo, Gomel', 29-30 okt 2015 g. Gomel, RB: GGTU im PO Sukhogo; 2015. P. 39-41.

Received 04.03.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Солодовникова О.И. – студентка 5 курса лечебного факультета 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 лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ ОБСУДИЛИ В ВИТЕБСКЕ СПЕЦИАЛИСТЫ БЕЛАРУСИ И РОССИИ



Участники семинара
«Медицинская косметология».

Пятая международная научно-практическая конференция «Витебские дерматологические чтения: актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» состоялась 8 апреля 2016 года в Витебском государственном медицинском университете. Участие в форуме приняли более 200 врачей-дерматовенерологов, косметологов, врачей-лаборантов, онкологов, акушеров-гинекологов, аллергологов, терапевтов из Беларуси и России.

Работа на конференции была организована по трем секциям: «Клиническая дерматовенерология и косметология», «Медицинская

косметология», «Современные тенденции в диагностике и лечении социально значимых дерматозов». Программа форума включала широкий круг тем. Специалисты обсудили вопросы, касающиеся критериев безопасности инъекционных методик в косметологии, использования генно-инженерных биологических препаратов, современных методов лечения псориаза и рубцов. Вниманию участников конференции были также представлены доклады, посвященные лабораторной диагностике аллергодерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Интересные случаи из клинической практики, касающиеся редких, наследственных и неотложных состояний в дерматологии, были представлены врачами, работающими в разных клиниках Беларуси и России.

В рамках конференции состоялся обучающий семинар для косметологов «Ботулинотерапия в эстетической медицине: коррекция мимических морщин верхней трети лица, лечение гипергидроза», состоявший из двух частей - теоретической и практической. Это мероприятие организовал и провел на высоком уровне главный внештатный дерматовенеролог страны, профессор А.М. Лукьянов (г. Минск) на базе Витебского областного клинического центра дерматовенерологии и косметологии.

В конференции участвовали не только врачи-дерматовенерологи из разных регионов нашей страны, но также студенты университета, для которых конференция стала прекрасным обучающим семинаром по дерматовенерологии и предоставила возможность услышать доклады известных ученых и преподавателей из разных стран.

Организаторы конференции надеются, что эта традиция продолжится, и приглашают участников на следующие «Витебские дерматологические чтения: кожные проявления соматических заболеваний», которые планируется провести 7 апреля 2017 года.

КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ НА ТЕМУ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА»

07 апреля 2016 года на базе ВГМУ прошла областная научно-практическая конференция с международным участием на тему «Актуальные вопросы акушерства». В рамках конференции несколько лекций прочел заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины Виктор Евсеевич Радзинский. Были озвучены актуальные темы, значение которых в реальной практике сложно переоценить: программированные роды, материнская смертность, лекарственная резистентность и полипрагмазия, синдром задержки развития плода и др.

Эта встреча явилась важным и полезным мероприятием для специалистов университета.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТАЖИРОВКА СТУДЕНТОВ ВГМУ НА БАЗЕ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК ГЕРМАНИИ ПО ЦИКЛУ «ПЕДИАТРИЯ И АКУШЕРСТВО»



В марте 2016 года 14 студентов лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (3 человека - 4 курс, 1 человек - 5 курс, 10 человек - 6 курс) приняли участие в международной медицинской стажировке на базе университетских клиник Германии по циклу «Педиатрия и акушерство». Обучение студентов за рубежом было организовано Германской службой академических обменов (DAAD) и проходило с 06.03.16 по 16.03.16 с посещением медицинских учреждений Берлина, Кёльна, Дюссельдорфа, Эссена, Франкфурта-на-Майне и Гёттингена.

Германия занимает лидирующие позиции по качеству медицинских услуг во всём мире, поэтому возможность для белорусских студентов повысить уровень своих профессиональных знаний и умений в этой стране – это, безусловно, большая честь. Стоит отметить, что все участники программы DAAD проходят тщательный конкурсный отбор и не каждому может улыбнуться удача.

За время стажировки студентов УО «ВГМУ» познакомили с особенностями организации учебного процесса в медицинских университетах Германии, оказания медицинской помощи женщинам и детям, устройством перинатальных, маммологических и реабилитационных центров, центров планирования семьи и гемодиализа.

Следует отметить, что особое внимание во время стажировки на базе университетских клиник Германии уделялось освоению практических навыков студентов: забор крови, внутривенные инъекции, определение групп крови, обработка рук хирурга, методы обследования беременных и рожениц, осмотр новорожденного в родзале, оказание неотложной помощи новорожденному (ABC-reanimation), моделирование различных экстремальных ситуаций (дорожно-транспортные происшествия, обрушение зданий и т.д.). Преподаватели клиник показывали мастер-классы по оказанию первой помощи пострадавшим.

Обучающая стажировка началась в Берлине с посещения университетской клиники «Шарите» - крупнейшей университетской клиники Европы, известной далеко за пределами Германии. Для того чтобы понять всю важность этого медицинского учреждения, достаточно просто отметить, что больше половины всех немецких лауреатов Нобелевской премии в области медицины и физиологии являются выходцами из «Шарите». Среди них такие всемирно известные ученые, как Эмиль фон Беринг, Роберт Кох и Пауль Эрлих.

На базе Центра детской и юношеской медицины с перинатальным центром и медицинской генетикой (кампус университетской клиники «Шарите» - Вирхов-клиника) студенты подробно изучили особенности устройства и организации медицинской помощи в перинатальных центрах, познакомились с новыми направлениями оказания психологической помощи женщинам, родившим детей с низкой массой тела.

Воодушевившись новыми знаниями и современными возможностями оказания медицинской помощи женщинам и детям, наша группа направилась в Кёльн.

Первый день стажировки в университетской клинике г. Кёльна проходил под руководством директора клиники общей педиатрии, профессора, доктора медицинских наук Йорга Дёча. Наши студенты имели возможность освоить практические навыки совместно с немецкими студентами



и показали отличный результат в ходе обучения. Кроме того, в технике исполнения некоторых практических навыков (забор венозной крови и определение групп крови) студенты УО «ВГМУ» превосходили своих немецких коллег.

В университетской клинике г. Кёльна большое внимание уделяется тесной взаимосвязи медицинской деятельности с научными исследованиями, что создает важные условия для лечения пациентов на высшем научном уровне. Нами прослушан курс лекций, касающихся современных научных направлений в неонатологии – «Особенности оказания помощи новорожденным с респираторным дистресс - синдромом», «Влияние кофеина во время беременности на развитие головного мозга плода и нервно-психическое развитие ребенка», «Врожденные пороки развития новорожденных», «Выхаживание новорожденных с экстремально низкой массой тела».

Второй день стажировки в г. Кёльне проходил на базе центра акушерства и гинекологии под руководством его директора, профессора, доктора медицинских наук Питера Мальмана. Студенты имели возможность присутствовать во время проведения кольпоскопии, кардиотокографии, различных гинекологических операций с последующим разбором историй болезней.

В университетской клинике г. Дюссельдорфа белорусские студенты узнали новые научные направления, касающиеся ранней диагностики и лечения рака молочной железы, присутствовали при проведении маммографии, познакомились с целенаправленной пункционной высокоскоростной биопсией. Доктора клиники охотно отвечали на все интересующие вопросы студентов.

На базе университетской клиники г. Эссена делегация нашего университета изучила особенности оказания первой медицинской помощи пострадавшим, моделируя различные экстремальные ситуации в специально оборудованной для этого аудитории научного студенческого центра. Студенты познакомились с обустройством учебных аудиторий центра и ходом проведения практических навыков по разным дисциплинам, в том числе акушерству и гинекологии, педиатрии. Нам были представлены различные учебные наглядные пособия, манекены тренажеры, фантомы, муляжи, медицинское оборудование и материалы, необходимые для отработки практических навыков будущих докторов. Во второй день стажировки в г. Эссене для нашей группы была организована экскурсия в музей Красного креста, где каждый из присутствующих почерпнул для себя много новой и интересной информации.

В университетской клинике г. Франкфурта-на-Майне директор клиники детских болезней, профессор Лотар Шрод познакомил нас с современными возможностями выхаживания новорожденных детей с экстремально низкой массой тела, лечением пациентов с язвенно-некротическим энтероколитом, врожденными пороками развития. Нашей делегации были продемонстрированы устройство и работа приемного отделения клиники. Студенты УО «ВГМУ» посетили центр ультразвуковой диагностики и пренатальной медицины, изучили особенности проведения ранней диагностики хромосомных нарушений и выявления пороков развития с помощью неинвазивных методов диагностики в разных триместрах беременности.

На базе университетской клиники г. Геттингена студенты присутствовали при проведении операций женщинам с заболеваниями молочной железы, детям с врожденными пороками сердца. Была проведена демонстрация интересных клинических случаев из практической деятельности,

что способствует обмену клиническим опытом между коллегами и повышению профессиональной квалификации.

Студенты УО «ВГМУ» участвовали во всех мероприятиях, предусмотренных программой Германской службы академических обменов, активно задавали вопросы и поддерживали дискуссию с профессорами и докторами университетских клиник, немецкими студентами. По завершении стажировки были получены сертификаты, подтверждающие прохождение полного курса обучения в Германии по программе DAAD.

Безусловно, передовой опыт наших немецких коллег будет полезен для молодых докторов. Ведь уже сейчас каждый из участников стажировки осознал то, что именно от его знаний, умений, трудолюбия и целеустремленности зависит будущее нашей страны и самая главная ценность – здоровье нашего населения.

*Доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ»
О.В. Матющенко.*

УРОВЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ КОМПЕТЕНЦИЙ ВИТЕБСКИХ СТУДЕНТОВ ОЦЕНЕН ПО ДОСТОИНСТВУ

4 апреля 2016 года в Центре непрерывного профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова прошла Четвертая Всероссийская студенческая олимпиада по практической медицинской подготовке «Золотой МедСкилл 2016», в которой наш университет в очередной раз принял активное участие.

В Олимпиаде приняло участие 48 команд из различных медицинских ВУЗов России, стран ближнего и дальнего зарубежья, в том числе, команды из Крыма, Дагестана, Армении, Киргизии и Китая. Республику Беларусь в этом году представляла только команда нашего ВУЗа.

В состав команды ВГМУ под названием «Сэрца на далоні» вошли студенты шестого курса лечебного факультета Седин Владислав, Никонович Александрина и Горина Татьяна, а также студенты пятого курса Гара Олег и Горбачев Виктор. Куратором команды являлась заместитель руководителя Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения ВГМУ Поплавец Елена Владимировна.

Участникам Олимпиады была представлена лекция академика РАН, д.м.н., профессора С.К. Тернового на тему: «Использование компьютерной томографии в диагностике кардиологи-



Состав команды ВГМУ на олимпиаде.



«Станции» объективного структурированного клинического экзамена. Вид «станций» со стороны площадки экспертного контроля.

ческой патологии», проведены мастер-классы: «Способы медицинской транспортировки пострадавшего с тяжелой травмой» и «Навыки профессионального общения: врач – пациент. Введение» и организована ознакомительная экскурсия по территории Центра.

В рамках Олимпиады проводились соревнования в шести номинациях:

1. Ролевая игра с моделированием клинической ситуации.
2. Навыки сестринского дела.
3. Экстренная медицинская помощь.
4. Сердечно-легочная реанимация.
5. Интерпретация рентгенограмм.
6. Регистрация и интерпретация электрокардиограмм.

6 конкурсов проводились в 3 этапа, длительностью по 5 минут каждый. На прохождение всех конкурсов отводилось 15 минут. Пройдя один этап, команды тут же отправлялись на другой. Первый этап включал сразу 3 конкурса, проходивших одновременно, параллельно друг другу на разных станциях.



Вид работы команды ВГМУ по «UrgentSkill» со стороны экспертов.



Награждение команды ВГМУ.

Конкурсы проходили в формате ОСКЭ – объективного структурированного клинического экзамена. В данном формате все команды проходят одинаковый «путь», т.е. перечень учебных точек – «станций», работа на которых фиксируется с помощью «чек-листов» и в видеозаписи. Конкурсы проводились в изолированных учебных точках, предназначенных для аккредитации медицинских специалистов. Арбитры находились на площадке экспертного контроля и могли оценивать конкурсы через стекла односторонней прозрачности и видеомонитор с использованием камер с различных ракурсов.

Команда нашего университета признана лучшей в конкурсе регистрации и интерпретации электрокардиограмм, за что была удостоена диплома победителя в номинации «ECGSkill».

*Начальник кафедры военной подготовки
и экстремальной медицины УО «ВГМУ»,
доцент В.В. Редненко.*

ФАКУЛЬТЕТ «ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ»

На сегодняшний день сложилась ситуация необходимости развития образовательного социального проекта, направленного на медико-психологическую и социальную реабилитацию населения и межведомственного взаимодействия между учреждениями и организациями.

В 2015 году в рамках Программы поддержки Беларуси Федерального правительства Германии для продвижения формального и неформального образования для взрослых Территориальный Центр социального обслуживания населения Первомайского района г. Витебска стал координатором регионального проекта по Витебской области «Обучающийся регион: образование для всех поколений».

Данный проект дал толчок для создания на базе Центра «Народного Социального Университета» как культурно просветительской площадки, который объединяет формальное и неформальное образование и способствует удовлетворению индивидуальных образовательных потребностей населения города. Процесс обучения представлен на сегодняшний день 20-ю образовательными курсами.

Одним из востребованных слушателями стал и созданный на базе кафедры медицинской реабилитации ВГМУ и Центра факультет «Здоровьесбережение».

Основное направление работы факультета – формирование у населения мотивации на здоровый образ жизни, практическое ознакомление с современными диагностическими и восстановительными технологиями. На сегодняшний день практическое обучение проходит группа людей старшего возраста и разрабатывается программа для слушателей трудоспособного возраста.

В рамках работы факультета организован и работает новый междисциплинарный медико-социальный проект волонтерского движения «Санаторий на дому». В нем участвуют подготовленные студенты ВГМУ и сотрудники Центра.

В 2016 году по результатам голосования международного компетентного жюри в номинации «Социально ответственный брэнд» категории «Активная социальная позиция» Центр получил бронзовую медаль. В профессиональной номинации в категории «Наука и образование» «Народный социальный университет», в котором была отражена и работа факультета «Здоровьесбережение» получил диплом финалиста.

*Заведующая кафедрой медицинской
реабилитации УО «ВГМУ»,
доцент Т.Л. Оленская.*

УЧАСТИЕ КОМАНДЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ФИНАЛЕ XXV ВСЕРОССИЙСКОЙ (МОСКОВСКОЙ) СТУДЕНЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЫ ПО ХИРУРГИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ИМЕНИ АКАДЕМИКА М.И. ПЕРЕЛЬМАНА

13-16 апреля 2016 года в стенах Первого МГМУ им. И.М. Сеченова состоится финал XXV Всероссийской (Московской) студенческой Олимпиады по хирургии с международным участием имени академика М.И. Перельмана.

В Олимпиаде приняли участие 26 команд: победители региональных этапов от всех федеральных округов Российской Федерации и иностранные команды из Казахстана, Украины, Узбекистана, Венгрии, Беларуси. Общее количество участников и членов жюри (ведущих хирургов Москвы и России) составило более 350 человек.

По сравнению с прошлым годом увеличилось количество конкурсов до 16 номинаций. Наряду с традиционными конкурсами («Кожный шов», «Десмургия», «Интубация трахеи», «Вязание хирургических узлов», «Эндовидеохирургия», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Абдоминальная хирургия», «Пластика нерва», «Урология», «Микрососудистая хирургия», «Транспланто-



Конкурс «Эндовидеохирургия» –
Рассошко П.Г., Курашов М.С.



Конкурс «Абдоминальная хирургия» –
Рассошко П.Г., Снигирь А.В., Макаревич Е.О.

логия», теоретический конкурс), в этом году оргкомитет подготовил для участников несколько новых конкурсов: «Колопроктология», «Гинекология», «Травматология-остеосинтез», «Кардиохирургия». Наравне с практическими навыками жюри оценивало и теоретическую подготовку участников в конкурсах.

От УО «Витебский государственный медицинский университет» принимало участие 15 студентов с 3-6 курсов лечебного факультета, которые участвовали в 14 конкурсах, в двух конкурсах «Пластика нерва» и «Микрососудистая хирургия» участвовали студенты УО «Белорусский государственный медицинский университет».

В первый день проводилась показательная операция на живой биологической модели по протезированию митрального клапана. Операцию выполняли студенты Первого МГМУ им. И.М.Сеченова совместно со студентами Дальневосточного медицинского университета (г.Хабаровск). Всеми был отмечен высокий уровень организации операции и практической подготовки студентов. На торжественном открытии Олимпиады с напутственными словами выступили директор ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им.академика В.И.Шумакова, академик РАН С.В.Готье, основательница олимпиадного движения профессор кафедры госпитальной хирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Королева Н.С и зав.кафедрой оператив-



Команда ВГМУ с руководителями: зав.кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Становенко В.В., старший преподаватель Купченко А.М.

ной хирургии и топографической анатомии Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, профессор С.С. Дыдыкин.

По итогам XXV Всероссийской (Московской) студенческой олимпиады по хирургии с международным участием имени академика М.И.Перельмана в общекомандном зачете команда Республики Беларусь заняла 5 место, а также II место в конкурсах «Интубация трахеи» (Рассошко П.Г., Курашов М.С. – студенты 5 курса лечебного факультета), «Эндовидеохирургия» (Рассошко П.Г., Курашов М.С. – студенты 5 курса лечебного факультета; Снигирь А.В. – студент 4 курса лечебного факультета), и «Абдоминальная хирургия» (Рассошко П.Г. – студент 5 курса лечебного факультета; Снигирь А.В., Макаревич Е.О. – студенты 4 курса лечебного факультета).

Хочется выразить благодарность ректорату УО «ВГМУ» в лице ректора А.Т.Щастного за оказание материальной помощи для подготовки и участия в Олимпиаде, заведующему кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии доценту Становенко В.В., сотрудникам кафедры доценту Шарковой Л.И., доценту Васильеву О.М., старшему преподавателю Купченко А.М., а также доценту кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ Аскерко Э.А., ассистенту кафедры хирургии ФПКиПК Кугаеву М.И., практикующим врачам города Витебска: Пушкову И.Е. – врачу отделения рентгенэндоваскулярной хирургии УЗ «ВОКБ», Зенькову А.А. – зав. кардиохирургическим отделением УЗ «ВОКБ», Федорову Г.В. – врачу-травматологу УЗ «БСМП г.Витебска» за консультации при подготовке к Олимпиаде.

*Старший преподаватель кафедры оперативной
хирургии и топографической анатомии УО «ВГМУ»
А.М. Купченко.*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

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.

В журнале «Вестник ВГМУ» №1, Том 15, 2016 г. на стр. 5 была допущена ошибка.

В оглавлении вместо «Dvoretzky E.O., Lesnichaya O.V., Senkovich S.A., Generalov I.I. Automatic assay of nuclear immunohistochemical markers expression in histologic specimens of breast cancer in the real time regime» нужно «Dvoretzky E.O., Lesnichaya O.V., Senkovich S.A., Generalov I.I. Automatic real time IHC nuclear markers assessment in histologic specimens of breast carcinoma».

Подписано в печать 15.04.2016 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,28

Тираж 150 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.