



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2017
Том 16
№4



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 16

№4

2017

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.

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

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ)

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Косых А.А. – д.м.н., профессор, г.Киров, Россия;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г.Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург,
Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г.Познань, Польша;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

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

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 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.

© Витебский государственный медицинский университет, 2017

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

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 16

No. 4

2017

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

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

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

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrukunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate 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 № 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э.

Особенности токсического действия углеводов нефти на организм человека

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на периферические стресс-лимитирующие факторы

Жерулик С.В., Луд Н.Г., Генералов И.И.

Возможности и перспективы клинического применения поликлональных каталитических антител

Патологическая физиология

Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Лазуко С.С., Лигецкая И.В., Шемет Ю.Н.

Ресвератрол предупреждает нарушения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс

Хирургия

Жилинский Е.В.

Комплексный метод медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни

Педиатрия

Томчик Н.В., Ляликов С.А.

Использование индекса трансмуральной дисперсии реполяризации для диагностики гемодинамически значимых аритмий у детей с аномально расположенными хордами левого желудочка

Нервные болезни

Гаманович А.И., Дривотинов Б.В.

Висцеро-вертебральный болевой синдром поясничного остеохондроза: гендерные особенности

Травматология и ортопедия

Ходьков Е.К., Болобошко К.Б.

Роль вакуумного дренирования при эндопротезировании коленного сустава

Болезни уха, горла и носа

Березняков И.Г., Левадная Ю.В.

Антибактериальная терапия тонзиллофарингита

CONTENTS

Review

8 Orujov R.A., Jafarova R.A.

The peculiarities of the toxic effect of petroleum hydrocarbons on the human organism

16 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.

The effect of iodine-containing thyroid hormones on peripheral stress-limiting factors

24 Zherulik S.V., Lud N.G., Generalov I.I.

Clinical implementation of polyclonal catalytic antibodies: possibilities and prospects

Pathologic physiology

37 Belyaeva L.E., Fedchenko A.N., Lazuko S.S., Ligetskaya I.V., Shemet Y.N.

Resveratrol prevents the disturbances in the behavior of rats which have undergone prenatal stress

Surgery

48 Zhyllinski Y.V.

The complex method of medical sepsis prophylaxis in severely burnt patients

Pediatrics

58 Tomchik N.V., Lyalikau S.A.

Using an index of transmural repolarization dispersion for the diagnosis of hemodynamically significant arrhythmias in children with left ventricular false tendons

Neurology

66 Hamanovich A.I., Drivotinov B.V.

Viscerovertebral pain syndrome of lumbar osteochondrosis: gender special features

Traumatology and orthopedics

73 Khadz Kou Y.K., Balaboshka K.B.

The role of vacuum drainage in total knee replacement

Ear, nose and throat diseases

81 Bereznyakov I.G., Levadnaya Y.V.

Antibacterial therapy of tonsillopharyngitis

Гигиена

Миклис Н.И., Алексеев И.С., Дорошенко И.А.
Эффективность раневых электроформованных нетканых материалов на основе поливинилового спирта

Стоматология

Рубникович С.П., Фисюнов А.Д., Шукевич Я.И.
Биомеханический анализ трехмерной математической модели композитно-армированной культевой штифтовой вкладки

Карпук И.Ю., Новиков Д.К.
Значение эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости у пациентов при бионесовместимости ортопедических конструкций

Педагогика и психология высшей школы

Щастный А.Т., Редненко В.В., Коневалова Н.Ю., Поплавец Е.В.
Перспективы внедрения объективного структурированного клинического экзамена в Витебском государственном медицинском университете

Конференция «Инновационные обучающие технологии в медицине»

Прощаев К.И., Оленская Т.Л., Ильницкий А.Н.
Роль современной стратегии геронтологического образования в развитии и внедрении биомедицинских технологий

Завадская В.М., Наумюк Е.П.
Moodle-технологии в лабораторном практикуме по дисциплине «информатика в медицине» для иностранных студентов

Алексеев Ю.В., Белявский Н.Н., Лялик А.И.
Возможности использования инновационных дистанционных педагогических технологий в дополнительном образовании врачей

Пикалюк В.С., Овчаренко В.В., Малов А.Е.
Организация самостоятельной работы студентов на кафедре нормальной анатомии человека Крымской медицинской академии

Сазонов С.В.
Оцифрованные гистологические препараты в обучении и отработке практических навыков и

Hygiene

Miklis N.I., Alekseyev I.S., Doroshenko I.A.
The efficiency of the wound electroformed nonwoven materials on the basis of polyvinyl spirit

Dentistry

Rubnikovich S.P., Fisjunov A.D., Shukevich Y.I.
Biomechanical analysis of a three-dimensional mathematical model of a composite-reinforced stump post

Karpuk I.Y., Novikov D.K.
The significance of eosinophilic cationic protein in the oral fluid of patients with orthopedic constructions bioincompatibility

Pedagogics and psychology of higher school

Shchastny A.T., Rednenko V.V., Konevalova N.Y., Poplavets E.V.
The prospects of introducing the objective structurized clinical examination in Vitebsk State Medical University

Conference «Innovative teaching technologies in medicine»

Proshchayev K.I., Olenskaya T.L., Ilitsky A.N.
The role of modern strategy of gerontological education in the development and introduction of biomedical technologies

Zavadskaya V.M., Naumyuk E.P.
Moodle-technologies in the laboratory practical work on the subject «informatics in medicine» for the overseas students

Alekseyenko Y.V., Belyavsky N.N., Lyalik A.I.
The possibilities of using innovative distance teaching technologies in the additional training of doctors

Pikalyuk V.S., Ovcharenko V.V., Malov A.E.
The organization of students' self-directed work at the Chair of Human General Anatomy in the Crimean Medical Academy

Sazonov S.V.
The numbered histologic specimens in the training and development of practical skills while studying

умений при изучении гистологии в медицинском вузе

histology at the medical university

Мусина А.А.

Формирование профессиональных компетенций на кафедре гигиены труда Медицинского Университета Астана

131

Musina A.A.

The formation of professional competences at the Chair of Occupational Hygiene of the Astana Medical University

Конышко Н.А., Козырев О.А., Крикова А.В., Зайцева В.М.

Практическая подготовка специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием: инновации междисциплинарного взаимодействия

132

Konyshko N.A., Kozyrev O.A., Krikova A.V., Zaytseva V.M.

Practical training of specialists with higher medical and pharmaceutical education: innovations of inter-discipline interaction

Юбилей

К юбилею Юрия Яковлевича Родионова.
80 лет со дня рождения

Jubilee

139

To the 80-th anniversary of Y.Y. Rodionov

Новости

142

News

Правила для авторов

143

Instructions for authors

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ НЕФТИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

ОРУДЖЕВ Р.А., ДЖАФАРОВА Р.Э.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 8-15.

THE PECULIARITIES OF THE TOXIC EFFECT OF PETROLEUM HYDROCARBONS ON THE HUMAN ORGANISM

ORUJOV R.A., JAFAROVA R.A.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Vestnik VGMU. 2017;16(4):8-15.

Резюме.

Загрязнение окружающей среды токсическими отходами техногенного характера представляет реальную угрозу для здоровья человека. Но особенно страдают работники, непосредственно занятые на добыче и переработки нефти и нефтепродуктов. Определенному риску подвергается население, проживающее вблизи производственных объектов, в особенности дети. В отличие от острого отравления, хроническое отравление углеводородами и в особенности циклического ряда не дает выраженной картины патологии, но, как показали исследования, при долгосрочном действии малых доз этих веществ развиваются нарушения нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, желудочно-кишечной и др. систем организма. Особо следует отметить загрязнение среды выхлопными газами при сгорании бензина, промышленном сжигании мазута, применении органических растворителей, таких как ацетон, бензол и др. Все летучие органические растворители являются наркотиками, оказывающими неблагоприятное действие на нервную систему. В организм эти яды попадают через легкие, кожу, пищеварительный тракт, кумулируют в нервной и жировой ткани. В зависимости от химического строения изменяется токсичность, коэффициент распределения в тканях и элиминации.

Ключевые слова: нефтепродукты, ацетон, бензол, токсичность, гигиена труда.

Abstract.

Environmental pollution caused by man-made toxic wastes actually endangers the health of human beings. But the employees directly engaged in crude oil extraction, refining activities and production of oil products suffer in particular. The population (especially children) living in the proximity to industrial projects also is at certain risk. Unlike acute poisoning, chronic intoxication with hydrocarbons (especially with cyclic ones) does not offer a clear and full picture of the pathology. However, as the researches have shown, long-term exposure to small doses of these substances leads to the development and progression of the nervous, cardiovascular and immune systems disorders as well as to the disorders of the gastrointestinal tract and other body systems. The environmental pollution caused by exhaust gases generated through combustion of gasoline, burning of mazut, use of such organic solvents as acetone, benzene, etc. deserves special mention. All volatile organic solvents are narcotics as a matter of fact, and they adversely affect the nervous system. These poisons enter the human body through the respiratory organs, skin and the digestive tract and accumulate in the nervous and fatty tissues. Their toxicity varies depending on their chemical structure, ratio of distribution in tissues and elimination rates.

Key words: oil products, acetone, benzene, toxicity, occupational hygiene.

Загрязнение окружающей среды техногенными токсинами – бич современной цивилизации. Поэтому экспертная группа ООН, занимающаяся проблемой влияния экологических

и техногенных факторов на живые организмы, в 1982 году пришла к заключению, что загрязнение окружающей среды приводит к необратимым негативным последствиям для здоровья. Среди фак-

торов, наиболее опасных для здоровья человека, выделялось в первую очередь загрязнение среды углеводородами, тяжелыми металлами, радиоактивными отходами [1, 2, 3]. Особенно остро стоит проблема загрязнения среды углеводородами для Каспийского моря и прикаспийских стран. Бакинская бухта исторически является «амбаром» для нефтепродуктов. Исследование показало, что здесь грунт до глубины 3,5-5,7 м насыщен нефтепродуктами, а в верхнем его слое глубиной 20-25 см доля нефтепродуктов составляет 67% от общего веса [4]. В той или иной степени эта проблема актуальна для всех нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих стран. В загрязнение окружающей среды значительный вклад вносят продукты сгорания нефтепродуктов, насыщенных ПАУ (полиароматические углеводороды) и тяжелыми металлами [4, 5, 6]. Установлено, что в 1 м³ выхлопных газов, выделяемых при сгорании 500 мл горючего, содержится 800-900 мкг 3,4 бензопирена. Многие ПАУ, обладая выраженной липофильностью, легко проникают в клетки организма, оказывая токсическое действие на субклеточном и клеточном уровне. При этом элиминация их из организма замедленная. Клиренс затруднен в первую очередь тем, что эти вещества кумулируют в тканях, входят в химические реакции с молекулами жирных кислот, белков, образуя новые еще более токсичные вещества свободнорадикального характера.

Рядом исследований, посвященных изучению токсического действия нефтепродуктов на организм человека, было доказано, что наиболее уязвимо здоровье детей и подростков [5, 7]. В результате хронической интоксикации происходит снижение неспецифической иммунной защиты организма, что в свою очередь открывает дорогу многим заболеваниям как аллергической, так и неаллергической природы [8].

Все летучие углеводороды являются наркотиками, оказывающими неблагоприятное действие на нервную систему. По мере увеличения числа углеродных атомов в пределах гомологического ряда возрастает их наркотическое действие и уменьшается их летучесть и, следовательно, степень их практической токсичности. Предельные углеводороды (парафины) в то же время оказывают меньшее токсическое действие, чем непредельные углеводороды с тем же количеством углеродных атомов. Объясняется это тем, что непредельные углеводороды, благодаря наличию свободных связей, легче входят в химическое

взаимодействие со структурами организма, чем предельные углеводороды. Кроме того, проявление токсичности углеводородов зависит от их распределения в организме, а это, в свою очередь, зависит от степени растворимости их в жирах и в воде (крови). Липофильность этих веществ возрастает с увеличением числа углеродных атомов [8, 9]. Чем больше отношение растворимости в жирах и липоидах к растворимости в крови, тем больше действие углеводородов на центральную нервную систему, богатую липоидами [8].

Ароматические углеводороды отличаются от парафинов и олефинов тем, что сила их токсического действия при остром отравлении изменяется не столь закономерно в зависимости от числа углеродных атомов [2]. Оставаясь, как и другие углеводороды, наркотиками при остром отравлении, ароматические углеводороды при хроническом воздействии характеризуются тяжелыми поражениями крови, кроветворных органов, сосудистой системы и других органов и систем. В то же время, более токсичные непредельные углеводороды представлены в нефти в весьма незначительных количествах. Содержание ароматических углеводородов различно в зависимости от месторождения нефти. Они могут загрязнять воздух при переработке нефти (пиролиз, крекинг). Действие углеводородов на организм человека, находящегося на открытой рабочей площадке или проживающего в районе размещения нефтеперерабатывающего предприятия, проявляется в виде хронической интоксикации [10, 11].

К числу нефтепродуктов относятся различные марки бензинов (топливных и растворителей), лигроин, уайтспирит (легкая фракция бензина), сольвент нефтяной (смесь ароматических углеводородов – тяжелая фракция бензина), керосин для технических целей и другие технические продукты, получаемые прямой перегонкой нефти в интервалах температур 40-300°C, общей особенностью которых является сложность и отсутствие строгого постоянства состава [7, 12, 13].

Поступившие в организм через легкие органические растворители, пары всех углеводородов ароматического и жирного ряда и их производные вследствие своей малой химической активности не подвергаются изменениям в биосредах или их превращение происходит медленнее, чем накопление в крови. Уровень и скорость насыщения крови этими веществами зависят от их физико-химических свойств, в частности от

растворимости, или иначе, от коэффициента распределения данного вещества в воде и крови [14]. Коэффициент распределения представляет собой отношение концентрации паров в артериальной крови и концентрации их в альвеолярном воздухе. Не реагирующие с биосубстратом вещества (или электролиты) с высоким коэффициентом распределения (например, ацетон) длительно переходят из воздуха в кровь, а соединения с низким коэффициентом распределения (углеводороды) быстро достигают равновесной концентрации между кровью и воздухом. Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее, но на более низком уровне происходит насыщение крови парами. Коэффициент распределения для каждого из нереагирующих веществ является величиной постоянной и характерной. Зная коэффициент распределения для каждого вещества, можно предусмотреть опасность быстрого и даже смертельного отравления. Например, пары бензина (коэффициентом распределения ($k=2,1$)) при больших концентрациях способны вызвать мгновенное острое смертельное отравление, а пары ацетона ($k=400$) не обладают такими свойствами [15, 16].

Все органические растворители (бензин, ацетон, бензол и др.) липофильны, и поэтому они легко проникают через кожу. В последнее время доказано, что пары анилина, нитробензола и их производных проникают через кожу так же быстро, как и через дыхательные пути. А это означает, что, практически, необходимо защищать не только органы дыхания от паров этих веществ, но и кожу во избежание развития отравления [17]. Если скорость поступления вещества в кровь через кожу меньше, чем скорость его выведения из организма, как, например, бензина, то острого отравления не наблюдается [14].

Возможен также путь поступления токсических веществ через желудочно-кишечный тракт. При этом всасывание яда может начаться уже во рту. Это относится к липофильным веществам. Особая опасность при этом заключается в попадании всосавшихся во рту веществ непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень, которая обычно обезвреживает яды [17, 18].

Всасывание химических веществ в желудке зависит от многих факторов: от реакции желудочного сока, степени наполнения желудка, характера пищевой кашицы, кровоснабжения слизистой, желудочной перистальтики. Работа-

ми И.П. Павлова и его учеников установлено, что секреция желудочного сока также находится под управлением коры головного мозга. При обследовании рабочих нефтеперерабатывающих заводов желудочная секреция оказывалась нарушенной с преимущественным понижением кислотности. С функциональным состоянием коры головного мозга связана и выделительная функция почек. Проведенная у рабочих нефтеперерабатывающих заводов водная нагрузка давала полиурический диурез, нарастающий в зависимости от стажа работы и условия воздействия небольших концентраций углеводородов. Такой характер выделительной функции почек не связан с их заболеванием. В этом можно было убедиться, когда водная нагрузка проводилась у одних и тех же лиц дважды – лежа и стоя. В этих условиях полиурический диурез наблюдался только при проведении пробы лежа, когда повышается тонус блуждающего нерва, являющегося секреторным нервом почек [3, 6, 19].

Исследование кинетики органических растворителей показало, что вследствие сродства к жирам наибольшее количество их накапливается в тканях, богатых липоидами, т.е. в нервной ткани. Они также легко проходят через мембраны клеток и преодолевают гематоэнцефалический барьер. Благодаря лучшему кровоснабжению ткани нервной системы насыщаются неэлектролитами значительно быстрее, чем жировая клетчатка. Поэтому, практически, все растворители, прежде всего, накапливаются в нервной ткани, что, по-видимому, и объясняет их преимущественное наркотическое действие на организм. В то же время при длительном поступлении подобного рода веществ в организм нельзя не учитывать, что каждый орган и каждая ткань обладают лишь каким-то определенным пределом накопления химических веществ типа неэлектролитов (иначе сорбционной емкостью), выше которого дальнейшее накопление его в данном органе становится невозможным. В конце концов наступает такой момент, когда содержание вещества в конкретном органе перестает расти, несмотря на то, что в крови его концентрация сохраняется на достаточно высоком уровне. Даже если контакт с органическим веществом, например растворителем, прекращается, концентрация этого вещества в крови еще долго не падает за счет обратного поступления из богатых жирами органов, где оно накопилось, несмотря на непрерывное выведение метаболитов или неизмененных веществ из

организма. Быстрее всего от яда освобождается нервная система и наиболее медленно – жировая ткань, опять-таки в силу особенностей их кровоснабжения. Вот почему горячий душ нередко способен вызвать симптомы тяжелого отравления даже после прекращения работы, поскольку резко усиливается кровоснабжение и в кровь поступают большие порции яда, накопившиеся в жировой ткани. Все это, как подчеркнуто выше, справедливо для веществ, обладающих свойствами неэлектролитов [2, 20].

Химические превращения токсических веществ в организме чаще приводят к обезвреживанию ядов, однако известно и повышение токсичности в результате метаболических превращений. Химические превращения обычно сводятся к многоступенчатым реакциям, требующим участия определенных ферментных систем, которые в наибольшем количестве находятся в печени, меньше их в почках и других органах. Химические превращения протекают в основном по следующим путям: окисление (чаще всего гидроксилирование), реже восстановление, гидролиз, метилирование, синтетические процессы и др. Известно связывание яда с серной, глюкуроновой, уксусной кислотами и аминокислотами: глицином (синтез гиппуровой кислоты), цистеином (синтез меркаптуровых кислот), глютамином. Как правило, синтетическим процессам предшествует окисление или восстановление. Наиболее универсальной из всех видов синтетических реакций является реакция образования парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами. В связи с тем, что на синтетические реакции организм расходует ряд метаболитов – глюкозу, глюкуроновую, уксусную, серную кислоты, цистеин, метионин и другие аминокислоты, при воздействии токсических веществ может возникнуть дефицит указанных веществ, который способен привести к соответствующей симптоматике отравления [21].

Как отмечено выше, все углеводороды-наркотики действуют на центральную нервную систему, вызывая ряд функциональных расстройств. Так, острые интоксикации бензином в концентрации, не приводящей к смерти, выражаются в беспокойствии, психическом возбуждении, беспричинном плаче и смехе. Также была обнаружена у отравленных людей бензиновая «истерия» как результат хронической интоксикации. Легкие фракции бензинов поражают кору головного мозга, тогда как более тяжелые действуют на подкорковые центры. При неболь-

ших концентрациях бензина, когда нет еще нарушений условнорефлекторных и тормозных процессов, у людей более ранними симптомами действия бензинов являются нарушения вегетативной нервной системы. Вегетативные сдвиги говорят о том, что основным местом действия паров бензина является кора головного мозга. Отсюда можно заключить, что действие углеводородов может проявиться при незначительной концентрации в различных областях целостного организма [20].

При систематическом контакте кожи рук с бензином возможны дерматиты, экзема [19]. Установлено также, что среди рабочих нефтеперерабатывающих заводов с увеличением стажа работы увеличивается число лиц с лейкопенией [4, 10].

Большой интерес представляют работы по изучению действия углеводородов на животных. Эти работы больше всего касаются органов кровообращения. Почти все авторы, проводившие острые эксперименты на животных, обнаруживали падение кровяного давления и замедление сердечной деятельности. Вдыхание паро- и газообразных углеводородов, несомненно, сказывается на функции дыхания. Анализируя литературу, можно сделать заключение, что действие углеводородов на дыхательную функцию складывается из двух фаз. В первой фазе дыхание учащается, а во второй оно постепенно замедляется вплоть до полной его остановки. При чем остановка дыхания наступает еще тогда, когда сердце продолжает работать. Быстро наступающее учащение дыхания может зависеть только от рефлекторного акта, а последующее урежение является следствием резорбтивного действия бензина как проявление наркотического эффекта. Литературные данные говорят и о нарушении терморегуляции под влиянием углеводородов. Отмечается падение температуры тела при действии бензина [22].

Литературные данные о действии на кровь и кроветворные органы предельных и непредельных углеводородов разноречивы. Действие бензина при остром однократном и повторном, а также подостром отравлении животных сводится к гемолизу со снижением числа эритроцитов и процента гемоглобина. При хронической интоксикации бензином отмечается раздражение костного мозга с увеличением числа эритроцитов [23].

Интересно отметить, что в условиях действия углеводородов (в основном предельных с примесью непредельных) в концентрации, ниже предельно допустимой, отмечено увеличение ге-

моглобина и уменьшение числа эритроцитов, что увеличивал цветной показатель. При действии относительно более высоких концентраций углеводов гемоглобин уменьшался, а число эритроцитов увеличивалось, что приводило к уменьшению цветного показателя крови [10].

Представляют интерес также наблюдения за стойкостью тех функциональных сдвигов, которые возникают при действии углеводов на людей. Исследуя рабочих до отпуска, во время и после отпуска было отмечено, что функциональные сдвиги в организме рабочих, находящихся под действием углеводов, не стойки. Сдвиги исчезают за время отпуска, но они снова возникают при возвращении на работу. Это с несомненностью подтверждает, что основной причиной всех симптомов является вдыхание малых концентраций углеводов. В то же время это свидетельствует о действии углеводов на центральную нервную систему и в первую очередь на кору головного мозга, вызывая этим путем, хотя и нестойкие, функциональные сдвиги в органах и системах. Углеводы в малых концентрациях все же не безразличны для организма. В сочетании с другими раздражителями внешней среды они могут влиять на функциональное состояние организма. Исходя из вышеприведенных работ, можно составить общее представление о характере и особенностях токсического действия углеводов на организм [24-27].

Широкое применение органических растворителей в различных областях промышленного производства и в быту сопровождается случаями отравления людей разных профессий. Так, известны отравления ацетонсодержащими веществами у строителей (маляры, слесари, монтажники), рабочих химической промышленности, в частности при производстве бытовых моющих средств [28].

Среди распространенных органических растворителей нефтяного происхождения особое место отводится ацетону. Это – растворитель нитро- и ацетилсоединений, резины, смолы и т.д. [2]. Коэффициент распределения ацетона в крови человека – 338,9. По физиологическому действию ацетон является наркотиком, раздражающим слизистые оболочки. Вследствие высокой растворимости он медленно насыщает кровь и постепенно выделяется из организма. Ацетон, бензин, бензол относятся к группе низкокипящих (точки кипения ниже 100°C) и легколетучих (с ле-

тучестью меньше 7) веществ. Острое отравление человека возникает при больших концентрациях ацетона. При этом отмечается легкий наркотический эффект – головная боль, головокружение, слабость, легкое опьянение, неустойчивость походки, раздражение слизистых оболочек [26]. Накапливаясь в организме, ацетон вызывает хроническое отравление, характеризующееся катаром верхних дыхательных путей, анемией. [4, 29]. При этом развиваются неврологические, гематологические, сердечно-сосудистые нарушения, признаки дисфункции печени, нарушаются метаболические процессы в организме [30-33]. Предельно допустимая концентрация ацетона в воздухе – 200 мг/м³.

Таким образом, добыча и переработка нефти, а также нефтепродукты, в том числе органические растворители, полученные из нефти оказывают неблагоприятное действие на живые организмы, выраженность которого зависит от дозы этих веществ, попавших в организм и адаптационных возможностей организма, связанных в первую очередь с активностью неспецифической иммунной системы. Учитывая вышеизложенное о токсическом действии нефтепродуктов, становится очевидной необходимость разработки методик для выявления ранних признаков изменений в организме и в первую очередь в системе крови, нервной и эндокринной системах. Это позволит найти эффективные способы повышения адаптивных возможностей организма для профилактики и купирования последствий токсического воздействия нефтепродуктов.

Заключение

Широкоприменяемые в промышленности и в быту нефтепродукты являются главными загрязнителями окружающей среды. Попадая в организм человека, они вызывают серьезные сдвиги в различных системах организма, что может приводить к развитию болезней. В первую очередь поражается система крови и нейроэндокринная система, что приводит к срыву защитных механизмов организма, а это в свою очередь открывает дорогу для многих болезней, в том числе и онкологических. Поэтому, наряду с улучшением экологической среды, необходимо выработать способы ранней диагностики отравления токсикантами с целью профилактики развития необратимых патологических изменений в организме человека.

Литература

1. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой / Н. Ф. Измеров [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2010. – № 9. – С. 1–7.
2. Ильяева, Е. Н. Диагностика, экспертиза и профилактика профессиональной нейросенсорной тугоухости в нефтяной и нефтехимической промышленности / Е. Н. Ильяева, А. Д. Волгарева // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 10. – С. 9–12.
3. Савлуков, А. И. Коррекция процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты мексидолом и глицином при токсическом действии этанола / А. И. Савлуков, Р. Н. Кильдебеева, Р. С. Фаршатов // Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 507–510.
4. Мамедов, Г. С. Экология, окружающая среда и человек / Г. С. Мамедов, М. Ю. Халилов. – Баку : Элм, 2006. – 608 с.
5. Лим, Т. Е. Модель изучения риска для здоровья населения от загрязнений автомобильным транспортом / Т. Е. Лим, К. Б. Фридман, С. Н. Шусталов // Экология человека. – 2011. – № 8. – С. 3–7.
6. Влияние загрязнения атмосферного воздуха химическими соединениями на медико-биологические показатели состояния здоровья жителей Москвы / Ю. А. Рахманин [и др.] // Приклад. токсикология. – 2011. – Т. 2, № 4. – С. 38–47.
7. Occupational social class, risk factors and cardiovascular disease, incidence in men and women / E. McFadden [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 23, N 7. – P. 449–458.
8. Сорокин, Г. А. Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности как показатель профессионального риска / Г. А. Сорокин // Гигиена и санитария. – 2007. – № 4. – С. 43–46.
9. Исследование длительного комбинированного влияния бензола и хрома на морфофункциональное состояние нейроэндокринной и иммунной систем крыс Вистар / Е. В. Ермолина [и др.] // Изв. Самар. науч. центра Рос. акад. наук. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 444–447.
10. Показатели периферической крови у работников нефтехимического производства / Г. Г. Бадамшина [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 2. – С. 62–67.
11. Биохимические маркёры воздействия производственных загрязнителей на организм работников резиновой и резинотехнической промышленности / Э. Ф. Галиуллина [и др.] // Казан. мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 661–667.
12. Агзамова, Г. С. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор лечения) / Г. С. Агзамова, А. М. Алиева // Медицина труда и пром. экология. – 2009. – № 12. – С. 44–47.
13. Экспериментальное исследование влияния бензола и хрома на иммунную систему организма / А. И. Смолягин [и др.] // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 1. – С. 57–60.
14. Белянин, В. Л. Риск развития хронических заболеваний и рака желудка у лиц, контактировавших в условиях производства с моноциклическими ароматическими углеводородами (бензолом и его гомологами) / В. Л. Белянин, Е. А. Передельский // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 337–339.
15. Зюбина, Л. Ю. Профессионально обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови / Л. Ю. Зюбина, Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 11. – С. 15–20.
16. Каримова, Л. К. Ранние признаки воздействия вредных производственных факторов на организм работающих в современных нефтехимических производствах / Л. К. Каримова, Д. Ф. Гизатуллина // Гигиена и санитария. – 2012. – № 2. – С. 38–40.
17. Состояние здоровья работников нефтехимической промышленности / Р. Ф. Камиллов [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 12. – С. 10–15.
18. McKee, R. H. Benzene levels in hydrocarbon solvents-response to author's reply / R. H. McKee, A. M. Rohde, W. C. Daughtrey // J. Occup. Environ. Hyg. – 2007 Jun. – Vol. 4, N 6. – P. D60–D62.
19. Ахметов, В. М. Динамика профессиональной заболеваемости в нефтяной, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности за 40 лет / В. М. Ахметов // Медицина труда и пром. экология. – 2002. – № 5. – С. 9–13.
20. Effects of treatment with a 5-HT4 receptor antagonist in heart failure / J. A. Birkeland [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2007 Jan. – Vol. 150, N 2. – P. 143–152.
21. Бакиров, А. Б. Основные итоги научных исследований в нефтяной промышленности / А. Б. Бакиров, Г. Г. Гимранова // Медицина труда и пром. экология. – 2009. – № 11. – С. 1–5.
22. Lymphohematopoietic cancer mortality and morbidity of workers in a refinery/petrochemical complex in Korea / D.-H. Koh [et al.] // Safety and Health at Work. – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 26–33.
23. Базарный, В. В. Цитохимическая характеристика нейтрофильных гранулоцитов при различных вариантах ишемической болезни сердца / В. В. Базарный, Е. А. Тихонина, Ю. В. Шилко // Клин. лаборатор. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 48–49.
24. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2 / Y. Chen [et al.] // Environmental Pollution. – 2017 Feb. – Vol. 221. – P. 256–265.
25. Different Heparin Contents in Prothrombin Complex Concentrates May Impair Blood Clotting in Outpatients With Ventricular Assist Devices Receiving Phenprocoumon / A. Felli [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2016 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 96–101.
26. Indra, M. Biological Monitoring and Chromosomal Aberration of Workers in Rubber Industry / M. Indra, V. Bhuvaneshwari // Ethnobot Leaflets. – 2008. – N 1. – P. 524–531.
27. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers / P. J. Kerzic [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2010 Mar. – Vol. 184, N 1/2. – P. 182–188.
28. Влияние условий труда на формирование патологии костно-мышечной системы у слесарей по ремонту оборудования на современных нефтехимических предприятиях / Д. Ф. Гизатуллина [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2009. – № 11. – С. 13–16.
29. Plasma thrombin-antithrombin complex, prothrombin fragments 1 and 2, and D-dimer levels are elevated after endovascular but not open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm / M. Bailey [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2013

Jun. – Vol. 57, N 6. – P. 1512–1518.

30. Искандаров, А. Б. Оценка загрязнения атмосферного воздуха в Ташкенте / А. Б. Искандаров // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 54–56.
31. Acute effects of an organic solvent mixture on the human central nervous system / A. Mutray [et al.] // Eur. D. Med. Res. – 2005 Sep. – Vol. 10, N 9. – P. 381–388.
32. Association of genetic polymorphisms in ERCC1 and

ERCC2/XPD with risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population / S. Xiao [et al.] // Mutat. Res. – 2013 Feb. – Vol. 751, N 1. – P. 52–58.

33. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data / J. Yang [et al.] // Exp. Mol. Pathol. 2014 Jun. – Vol. 96, N 3. – P. 346–353.

Поступила 04.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Izmerov NF, Denisov EI, Prokopenko LV, Sivochalova OV, Stepanyan IV, Chelishcheva MYu, i dr. Methodology of identification and prophylaxis of the diseases bound to work. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2010;(9):1-7. (In Russ.)
2. Il'kaeva EH, Volgareva AD. Diagnosis, assessment and prevention of occupational neurosensory loss of hearing in the oil and petrochemical industry. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2008;(10):9-12. (In Russ.)
3. Savlukov AI, Kil'debekova RN, Farshatov RS. Correction of processes of lipid peroxidation and antioxidant defense system by Mexidol and glycine in the toxic action of ethanol. Saratov Nauch-Med Zhurn. 2009;5(4):507-10. (In Russ.)
4. Mamedov GS, Khalilov MYu. Bionomics, environment and person. Baku, Azerbaijan: Elm; 2006. 608 p.
5. Lim TE, Fridman KB, Shustalov SN. Model of studying of risk for health of the population from pollution by the motor transport. Ekologiya Cheloveka. 2011;(8):3-7.
6. Rakhmanin YuA, Khripach LV, Zheleznyak EV, Zykova IE, Novikov SM, Volkova IF, i dr. Influence of pollution of atmospheric air chemical compounds on medicobiological indicators of the state of health of residents of Moscow. Prikladnaia Toksikologiya. 2011;2(4):38-47. (In Russ.)
7. McFadden E, Luben R, Wareham N, Bingham S, Khaw KT. Occupational social class, risk factors and cardiovascular disease, incidence in men and women. Eur J Epidemiol. 2008;23(7):449-58. doi: 10.1007/s10654-008-9262-2
8. Sorokin GA. Dynamics of a case rate with temporary disability as an indicator of professional risk. Gigiena Sanitariia. 2007;(4):43-6. (In Russ.)
9. Ermolina EV, Stadnikov AA, Mikhaylova IV, Smolyagin AI. A research of the long combined influence of benzene and chrome on a morfofunktsionalny condition of neuroendocrinal and immune systems of rats Vistar. Izv Samar Nauch Tsentra Ros Akad Nauk. 2012;14(5):444-7.
10. Badamshina GG, Valeeva OV, Daukaev RA, Karimov DO, Aslaev AN. Indicators of a peripheric blood at workers of petrochemical production. Analiz Riska Zdorov'iu. 2015;(2):62-7. (In Russ.)
11. Galiullina EF, Kamilov RF, Shakirov DF, Bulyakov RT. Biochemical markers of impact of production pollutants on an organism of workers of the rubber and rubber industry. Kazan Med Zhurn. 2013;94(5):661-7. (In Russ.)
12. Agzamova GS, Alieva AM. Clinical features of a course of toxic hepatitises and their treatment (review of treatment). Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2009;(12):44-7. (In Russ.)
13. Smolyagin AI, Mikhaylova IV, Ermolina EV, Krasikov SI, Boev VM. Pilot study of influence of benzene and chrome on immune system of an organism. Immunologiya. 2013;34(1):57-60. (In Russ.)
14. Belyanin VL, Peredel'skiy EA. Risk of development of chronic diseases and a carcinoma of the stomach at the persons contacting in conditions of production to monocyclic aromatic hydrocarbons (benzene and its homologs). Vopr Onkologii. 2003;49(3):337-9. (In Russ.)
15. Zyubina LYu, Shpagina LA, Panacheva LA. Professionally caused gemoopatiya and occupational diseases of a blood. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2008;(11):15-20. (In Russ.)
16. Karimova LK, Gizatullina DF. Early signs of harmful production factors on an organism working in modern petrochemical industry. Gigiena Sanitariia. 2012;(2):38-40. (In Russ.)
17. Kamilov RF, Abzalov PP, Khanov TV, Kudryavtsev VP, Sidorcheva OV, Yapparov RN, i dr. State of health of workers of the petrochemical industry. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2008;(12):10-5. (In Russ.)
18. McKee RH, Rohde AM, Daughtrey WC. Benzene levels in hydrocarbon solvents-response to author's reply. J Occup Environ Hyg. 2007 Jun;4(6):D60-2. DOI: 10.1080/15459620701328089
19. Akhmetov VM. Dynamics of a professional case rate in the oil, oil-processing and petrochemical industry in 40 years. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2002;(5):9-13. (In Russ.)
20. Birkeland JA, Sjaastad I, Brattelid T, Qvigstad E, Moberg ER, Krobert KA, et al. Effects of treatment with a 5-HT4 receptor antagonist in heart failure. Br J Pharmacol. 2007 Jan;150(2):143-52. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706966
21. Bakirov AB, Gimranova GG. The main results of scientific research in oil industry. Meditsina Truda Prom Ekologiya. 2009;(11):1-5. (In Russ.)
22. Koh D-H, Kim T-W, Yoon Y-H, Shin K-S, Yoo S-W. Lymphohematopoietic cancer mortality and morbidity of workers in a refinery/petrochemical complex in Korea. Safety and Health at Work. 2011;2(1):26-33. doi:10.5491/SHAW.2011.2.1.26
23. Bazamy VV, Tikhonina EA, Shilko YuV. Cytochemical characteristics of neutrophilic granulocytes with different variants of ischemic heart disease. Klin Laborator Diagnostika. 2007;(8):48-9. (In Russ.)
24. Chen Y, Sun P, Guo X, Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. Environmental Pollution. 2017 Feb;221:256-65.
25. Felli A, Zeidler P, Jilma B, Opfermann P, Hlaubek C, Zimpfer D, et al. Different Heparin Contents in Prothrombin Complex Concentrates May Impair Blood Clotting in Outpatients With Ventricular Assist Devices Receiving Phenprocoumon. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Jan;30(1):96-101. doi: 10.1053/j.jvca.2015.08.012
26. Indra M, Bhuvaneshwari V. Biological Monitoring and Chromosomal Aberration of Workers in Rubber Industry.

- Ethnobot Leaflets. 2008;(1):524-31.
27. Kerzic PJ, Liu WS, Pan MT, Fu H, Zhou Y, Schnatter AR, et al. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers. *Chem Biol Interact*. 2010 Mar;184(1-2):182-8. doi: 10.1016/j.cbi.2009.12.010
 28. Gizatullina DF, Karimova LK, Yakhina RR, Akhmetshina VT. The impact of working conditions on the formation of pathology of the musculoskeletal system technicians for repair of equipment in modern petrochemical plants. *Meditina Truda Prom Ekologiya*. 2009;(11):13-6. (In Russ.)
 29. Bailey MA, Griffin KJ, Sohrabi S, Whalley DJ, Johnson AB, Baxter PD, et al. Plasma thrombin-antithrombin complex, prothrombin fragments 1 and 2, and D-dimer levels are elevated after endovascular but not open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2013 Jun;57(6):1512-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.12.030
 30. Iskandarov AB. Assessment of air pollution in Tashkent. *Gigiena Sanitariia*. 2010;(1):54-6. (In Russ.)
 31. Muttray A, Martus P, Schachtrup S, Müller E, Mayer-Popken O, Konietzko J. Acute effects of an organic solvent mixture on the human central nervous system. *Eur J Med Res*. 2005 Sep;10(9):381-8.
 32. Xiao S, Gao L, Liu Y, Yu T, Jin C, Pan L, et al. Association of genetic polymorphisms in ERCC1 and ERCC2/XPD with risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Mutat Res*. 2013 Feb;751(1):52-8. doi: 10.1016/j.mrgentox.2012.11.002
 33. Yang J, Bai W, Niu P, Tian L, Gao A. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data. *Exp Mol Pathol*. 2014 Jun;96(3):346-53. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.02.013

Submitted 04.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Оруджев Р.А. – к.м.н., доцент кафедры гигиены детей, подростков и гигиены труда, Азербайджанский медицинский университет;

Джафарова Р.Э. – д.б.н., заведующая лабораторией токсикологии Научно-исследовательского центра, Азербайджанский медицинский университет.

Information about authors:

Orujov R.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatric Hygiene & Occupational Hygiene, Azerbaijan Medical University;

Jafarova R.A. – Doctor of Biological Sciences, head of the Laboratory of Toxicology of the Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University.

Адрес для корреспонденции: Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23, Азербайджанский медицинский университет, Научно-исследовательский центр, лаборатория токсикологии. E-mail: rjafarova@bk.ru – Рена Энвер кызы Джафарова.

Correspondence address: Azerbaijan, AZ1022, Baku, 23 Bakikhanov str., Scientific Research Center, Laboratory of Toxicology. E-mail: rjafarova@bk.ru – Rana A. Jafarova.

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 16-23.

THE EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON PERIPHERAL STRESS-LIMITING FACTORS

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):16-23.

Резюме.

Изучение закономерностей развития стресса, а также локальных факторов, предупреждающих или ограничивающих интенсивность стресс-реакции, является важной задачей физиологии и медицины. Выявлено стимулирующее влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на активность и содержание компонентов периферического (циклических адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, белков теплового шока) отдела стресс-лимитирующей системы. Данный эффект тканеспецифичен, зависит от возраста и пола животных, а также от выраженности тиреоидной дисфункции. Полученные данные о влиянии йодсодержащих гормонов щитовидной железы на периферический отдел стресс-лимитирующей системы расширят фундаментальные представления о механизмах их действия и роли в процессах фенотипической адаптации организма.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, периферическая стресс-лимитирующая система.

Abstract.

The study of the patterns of stress development as well as of local factors that prevent or limit the intensity of stress reactions, is an important objective of physiology and medicine. The stimulating effect of iodine-containing thyroid hormones on the activity and content of peripheral components (cyclic adenine nucleotides, prostaglandins, antioxidants, heat shock proteins) of the stress-limiting system has been established. This effect is tissue-specific, depends on the age and sex of animals, as well as on the severity of thyroid dysfunction. The obtained data on the influence of iodine-containing thyroid hormones on the peripheral part of the stress-limiting system will broaden the fundamental ideas about the mechanisms of their action and role in the processes of phenotypic adaptation of the organism.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, peripheral stress-limiting system.

В настоящее время стресс привлекает внимание не только физиологов, но и клиницистов, поскольку является причиной или условием возникновения подавляющего числа заболеваний человека за счет срыва механизмов адаптации на физиологическом, биохимическом и психическом уровнях [1]. Поэтому изучение закономерностей его развития, а также локальных факторов, предупреждающих или ограничивающих реализацию

стресс-реакции, имеют особую медицинскую и социальную значимость. Установлено участие йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в антистресс-системе, связанное с их геномным и негеномным действием [2, 3]. Однако влияние тиреоидного статуса на активность периферического звена стресс-лимитирующей системы до сих пор остается недостаточно изученным.

Актуальность работы помимо значитель-

ной доли заболеваний стрессорного генеза определяет еще тот факт, что в Республике Беларусь нарушение функции щитовидной железы встречается приблизительно у 70% детей, 40% трудоспособного населения и 30% людей пожилого возраста. Тиреоидная патология занимает лидирующее положение в структуре первичной эндокринологической заболеваемости, причем с каждым годом прогнозируется рост ее распространенности [4].

Цель работы – проанализировать влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на активность периферического отдела стресс-лимитирующей системы.

К периферическому отделу стресс-лимитирующей системы относят циклические адениннуклеотиды, простагландины, антиоксиданты, белки теплового шока. Локальные стресс-лимитирующие факторы ограничивают действие катехоламинов и, тем самым, предупреждают стрессорные повреждения.

Циклические адениннуклеотиды

Циклический 3,5-аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический 3,5-гуанозинмонофосфат (цГМФ) являются производными адениловой и гуаниловой кислот. Участвуют в формировании быстрого ответа клеток, реализуя свое действие посредством модификации структурных и ферментативных белков с помощью циклонуклеотидзависимых протеинкиназ [5]. Эффекты циклических нуклеотидов зависят от количества лиганда, свойств рецепторов и активности фосфодиэстераз, катализирующих их превращение в нециклические нуклеотиды. цАМФ – внутриклеточный медиатор, опосредующий действие многих гормонов, включая адренкортикотропный, антидиуретический, меланоцитостимулирующий, паратиреоидный, кальцитонин и др. Через цГМФ оказывают свое действие холинергические агенты, катехоламины, гонадотропин-рилизинг гормон, окситоцин, соматостатин и др. Повышение уровня цАМФ уменьшает аллергическую реакцию, синтез реактинов, тонус гладкой мускулатуры, проницаемость лизосомальных мембран. Увеличение же уровня цГМФ вызывает противоположные эффекты [6]. Т.е. цАМФ является медиатором адренергических, цГМФ – холинергических нейрогормональных влияний. Вследствие этого величину соотношения цАМФ к цГМФ рассматривают в качестве интегрального

биохимического показателя превалирования того или иного отдела вегетативной регуляции функций: для раннего периода стрессовой ситуации характерна активация адренергической передачи с последующим переключением на холинергическую [5].

Влияние ЙТГ на уровень циклических нуклеотидов

Влияние гипертиреоза:

- повышение содержания цАМФ в миоцитах сердца крыс [7];
- увеличение концентрации цАМФ в крови, скелетных мышцах и жировой ткани человека [8];
- введение L-тироксина (200 мкг на крысу через день в течение 30-ти дней) – повышение концентрации цАМФ в сердечной мышце крыс на 27% [9].

Влияние гипотиреоза:

- введение пропилурацила (0,1% раствор в питьевой воде в течение 3-х недель) – увеличение активности цАМФ-фосфодиэстеразы (фермента, катализирующего расщепление цАМФ до АМФ) в адипоцитах крыс в 2,5 раза [10];
- введение L-метил-2-меркаптоимидазола (1 мг на крысу ежедневно 30 дней) – снижение уровня цАМФ в сердце на 27% [9].

Антиоксидантная система

Снижает интенсивность свободнорадикальных реакций [11]. Антирадикальные факторы по механизму действия подразделяют на: 1) первичные (например, ферменты супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза) – препятствуют образованию новых радикалов кислорода; 2) вторичные (например, витамины Е, С, бета-каротин, мочевиная кислота, билирубин и альбумин) – захватывают уже образовавшиеся радикалы и, таким образом, предотвращают их накопление; 3) третичные – восстанавливают молекулы, поврежденные свободными радикалами (ДНК-репаративные ферменты и метионин-сульфоксидредуктаза). По строению антиоксиданты делят на ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и трансферазы) и неферментативные [12]. Последние могут быть эндогенного (коэнзим Q₁₀, глутатион, α-липоевая кислота и др.) и экзогенного (витамины А, С, Е, каротиноиды, полифенолы (флавоноиды) и их синтетические аналоги – низкомолекулярные соединения (убихинон, глутатион), микроэлементы (селен) [13]).

происхождения. Антиоксидантные ферменты характеризуются высокой избирательностью, т.е. их действие направлено против определенных радикалов, а также специфичностью клеточной и органной локализации, использованием в качестве стабилизаторов ионов металлов (меди, цинка, марганца, железа и др.) [14]. В зависимости от локализации в клетке факторы антиоксидантной защиты подразделяют на: 1) внутриклеточные (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы и т.д.); 2) внеклеточные, находящиеся во внеклеточных жидкостях (трансферрин, лактоферрин, альбумин, внеклеточная супероксиддисмутаза, внеклеточная глутатионпероксидаза, аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион, токоферолы, ураты, церулоплазмин и др.); 3) антиоксиданты клеточных мембран (α -токоферол, β -каротин, глутатионтрансфераза и т.д.) [15].

Влияние изменения тиреоидного статуса на активность антиоксидантной системы

Влияние гипертиреоза:

- введение трийодтиронина (100 мкг/100 г внутрибрюшинно трижды в течение 6-ти дней) – активность каталазы и супероксиддисмутаза в печени, сердце и сыворотке крови крыс увеличивалась [16];

- введение L-тироксина (100 мкг/кг перорально в течение 4-х недель) – активность каталазы в надпочечниках крыс повышалась, тогда как уровень восстановленного глутатиона не изменялся [17];

- введение 0,0012% раствора L-тироксина (в питьевой воде в течение 45-ти дней) – активность каталазы, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы и глутатион-редуктазы в поджелудочной железе крыс увеличивалась на 125, 56, 65 и 45% соответственно, а содержание восстановленного глутатиона и общее количество тиолов снижались на 45 и 70% [18].

Влияние гипотиреоза:

- введение мерказолила (внутрижелудочно ежедневно 2,5 мг/100 г в течение 3-х недель) – активность каталазы в печени крыс падала на 60% [19];

- введение мерказолила (1,2 мг/100 г внутрижелудочно 14 дней, затем до 90-го дня в половинной дозе) – активность супероксиддисмутаза в периодонте крыс уменьшалась на 9, 23 и 31%, каталазы – на 6, 14 и 23% после 1-го, 2-го и 3-го месяцев соответственно [20];

- введение мерказолила (25 мг/кг внутрижелудочно 20 дней) – активность супероксиддис-

мутаза и каталазы в крови крыс падала на 23 и 15%, уровень восстановленного глутатиона и витамина Е – на 10 и 36% [21];

- введение мерказолила (10 мг/кг перорально в течение 28-ми дней) – содержание восстановленного глутатиона в головном мозге крыс снижалось в 1,8 раза, активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и каталазы – на 38, 26 и 65% [22];

- введение 0,05% раствора пропилурацила (в питьевой воде в течение 45-ти дней) – содержание восстановленного глутатиона уменьшалось на 44% [18].

Вместе с тем, имеются сведения об однонаправленном изменении активности антиоксидантных ферментов при дисфункции щитовидной железы: как у гипер-, так и у гипотиреоидных пациентов общая антиоксидантная емкость крови значительно снижалась, а активность каталазы и супероксиддисмутаза в ней увеличивалась [23].

Белки теплового шока

Белки теплового шока (heat shock proteins, Hsp) относятся к высококонсервативным белкам, кодируются семейством эволюционно устойчивых генов, которые экспрессируются в ответ на стрессовые воздействия различной природы. Участвуют в механизмах адаптации к стрессу [24]. Обнаружены во внутриклеточных структурах (цитоплазме, ядре, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях) у всех многоклеточных организмов, начиная с самых примитивных [25]. В зависимости от молекулярной массы выделяют пять основных классов Hsp: Hsp100, 90, 70, 60 и малые Hsp (small Hsp, sHsp) [26]. По характеру синтеза Hsp подразделяются на конститутивные (синтезируются в клетке постоянно) и индуцибельные (экспрессируются после воздействия на клетку повреждающих агентов). В организме человека последняя классификация достаточно условна, т.к. синтез Hsp зависит от типа и функциональной активности клеток. Белки семейства Hsp 70 взаимодействуют с вновь синтезируемой на рибосомах полипептидной цепью, предотвращают преждевременное неправильное сворачивание незрелой полипептидной цепи и участвуют в транспорте белка к определенным органеллам [27]. Белки класса Hsp 100 содействуют растворению белковых агрегатов или олигомеров, т.е. деградации аномального белкового субстрата [28]. Белки Hsp 90 принимают полипептид в проме-

жуточной или нативной конформации от других шаперонов (например, от Hsp 70) для завершения фолдинга, приобретения белком активной конформации, поддерживают субстрат в неактивном (или активном) состоянии до появления необходимого сигнала или при транспортировке [29], участвуют в сборке белковых комплексов [30], поддерживают денатурированные белки в состоянии готовности к рефолдингу [31], контролируют качество белков, направляя поврежденные белки к протеосомам для деградации [32], обеспечивают направленный перенос протеинкиназ к участкам их функционирования [33]. Белки семейства Hsp 60 участвуют в фолдинге сложно устроенных многодоменных белков (таких как актин или тубулин), а также в АТФ-зависимом исправлении ошибок структуры частично денатурированных белков [34]. sHsp выполняют множество разных функций в клетке, в том числе участвуют в предотвращении агрегации и защите клетки от накопления частично денатурированных белков [35], защите от окислительного шока [36], обладают антиапоптозной активностью [37].

Влияние ЙТГ на экспрессию белков теплового шока

Влияние гипертиреоза:

- введение L-тироксина (3 нг/мл в питьевой воде в течение 1-го месяца) – уровень Hsp 72 в левом желудочке сердца крыс не изменялся [38];
- введение тирокина (1 мг/кг внутривенно в течение 4-х дней) – экспрессия Hsp 90 в передней, но не в базальной части гипоталамуса мозга цыплят, уменьшалась [39].

Влияние гипотиреоза:

- введение мерказолила (внутрижелудочно 1,2 мг/100 г в течение 14-ти дней) – содержание Hsp 70 в миокарде, печени [40] и головном мозге [41] крыс снижалось;
- введение 6-н-пропил-2-тиоурацила (0,02% раствор в питьевой воде 1 месяц) – уровень Hsp 72 в миокарде левого желудочка крыс не изменялся [38].

Простагландины

Простагландиновая система включает простагландины групп А, Е, I₂ и их рецепторы. Являются производными арахидоновой кислоты. Простагландины группы Е оказывают защитное действие при стрессе за счет подавления выброса катехоламинов из симпатических нервных окончаний, оказывают прямое цитопротектор-

ное (стабилизируют клеточные мембраны) и вазодилаторное действие, угнетают образование цАМФ, что подавляет катехоламинзависимый липолиз и уменьшает выход свободных жирных кислот в кровь. Простагландины А особенно активны в качестве вазодилаторов, поскольку циркулируют в крови. Выраженный вазодилаторный эффект свойственен и простагландинам I₂ в отношении мелких артерий коронарного русла вследствие его синтеза в эндотелии этих сосудов. Простагландины группы I₂ являются также эффективными антагонистами тромбксана А₂ (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора) и лейкотриенов, оказывающих сильное сосудосуживающее действие. Их продукция увеличивается при активации симпатoadренальной системы и, как и простагландины группы Е, они блокируют выделение норадреналина из пресинаптических окончаний [42]. В результате этого ограничивается действие катехоламинов на эффекторные клетки. Простагландины группы F активизируют холинергические влияния и стимулируют выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний [43]. Простагландины Е₁ и I₂ также подавляют перекисное окисление липидов и, тем самым, предупреждают повреждающее действие его продуктов на клеточные мембраны [44].

Влияние изменения тиреоидного статуса на уровень простагландинов

Влияние гипертиреоза:

- введение тирокина (10⁻⁸-10⁻⁵ моль/л) и трийодтиронина (10⁻⁸-10⁻⁷ моль/л) – концентрация простагландина Е₂ в костях свода черепа новорожденных мышей возрастала [45];
- у гипертиреоидных пациентов содержание простагландинов Е₂ и I₂ в крови и моче увеличивалось [46].

Влияние гипотиреоза:

- введение пропиурацила (0,1 г/л в питьевой воде в течение 19-ти и 21-го дня) – уровень простагландина F_{2α} в сыворотке крови беременных крыс снижался, тогда как концентрация простагландина Е₂ повышалась [47].

Заключение

Выявлена зависимость содержания и/или активности локальных стресс-лимитирующих факторов (циклических нуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, белков теплового шока) от тиреоидного статуса организма. Как правило,

при гипотиреозе активность и метаболизм всех указанных компонентов периферического отдела стресс-лимитирующей системы снижаются, в то время как при гипертиреозе увеличиваются. Эффект зависит от длительности и степени изменения функции щитовидной железы, возраста и пола животных.

Знание о возможности регулирования локального звена стресс-лимитирующей системы йодсодержащими тиреоидными гормонами может быть использовано для разработки принципиально нового способа повышения устойчивости организма к стрессу, связанного с влиянием на его тиреоидный статус.

Литература

- Исаева, Е. Р. Психологические механизмы адаптации к стрессу у больных психосоматическими и невротическими связанными со стрессом расстройствами / Е. Р. Исаева, М. И. Фещенко // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Психология. – 2010. – № 27. – С. 91–96.
- Божко, А. П. Роль белкового синтеза в реализации протекторных кардиальных эффектов тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 349–357.
- Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на экспрессию ранних генов c-fos и c-jun в миокарде крыс при стрессе / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. – 2014. – № 2. – С. 42–47.
- Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С. С. Корытко [и др.] // Мед. новости. – 2013. – № 3. – С. 42–48.
- Сидоренко, В. Н. Роль циклических нуклеотидов в регуляции тонуса сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом / В. Н. Сидоренко // Мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 1–6.
- Яковлев, А. В. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников : учеб. пособие / А. В. Яковлев, О. В. Яковлева, Г. Ф. Ситдикова. – Казань : Изд-во КГУ, 2009. – 48 с.
- Hyperthyroidism affects the activity of a cAMP-dependent protein kinase and protein phosphorylation in heart sarcolemma / K. S. Famulski [et al.] // Biomed. Biochim. Acta. – 1987. – Vol. 46, N 8/9. – P. S448–S451.
- Rapiejko, P. J. Short-term hyperthyroidism modulates adenosine receptors and catalytic activity of adenylate cyclase in adipocytes / P. J. Rapiejko, C. C. Malbon // Biochem. J. – 1987 Feb. – Vol. 241, N 3. – P. 765–771.
- Changes of calmodulin concentration and cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase activities in cardiac muscle of hyper- and hypothyroid rats / T. Mano [et al.] // J. Endocrinol. – 1994 Dec. – Vol. 143, N 3. – P. 515–520.
- Goswami, A. Effects of Thyroid Status on Membrane-bound Low Km Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activities in Rat Adipocytes / A. Goswami, I. N. Rosenberg // J. Biol. Chemistry. – 1985 Jan. – Vol. 260, N 1. – P. 82–85.
- Владимиров, Ю. А. Активированная хемилюминисценция и биолюминесценция как инструмент медико-биологических исследований / Ю. А. Владимиров // Соросов. образоват. журн. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 16–23.
- Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.
- Đuračková, Z. Free Radicals and Antioxidants for Non-Experts / Z. Đuračková // Systems biology of free radicals and antioxidants / ed. I. Laher. – Berlin : Springer, 2014. – P. 3–38.
- Чанчаева, Е. А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека / Е. А. Чанчаева, Р. И. Айзман, А. Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50–58.
- Свободно-радикальное окисление и старение / В. Х. Хавинсон [и др.]. – СПб. : Наука, 2003. – 327 с.
- Влияние мелаксена и вальдоксана на активность супероксиддисмутазы и каталазы при экспериментальном гипертиреозе / М. В. Горбенко [и др.] // Химико-фармацевт. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 7–10.
- Biochemical Studies in Experimentally Induced-hyperthyroid Rats Treated with Folic and Ascorbic Acid / T. M. Mohamed [et al.] // J. Biomed. Biotechnol. – 2014. – Vol. 2, N 4. – P. 60–65.
- Лобырева, О. В. Активность антиоксидантных ферментов печени крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции йодсодержащим полисахаридным комплексом / О. В. Лобырева, Г. М. Абдуллина, Ф. Х. Камиллов // Ом. науч. вестн. – 2011. – Т. 104, № 1. – С. 92–94.
- The effect of experimental thyroid dysfunction on markers of oxidative stress in rat pancreas / M. Sajadian [et al.] // Drug. Dev. Res. – 2016 Jun. – Vol. 77, N 4. – P. 199–205.
- Городецкая, И. В. Зависимость изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в миокарде при остром и хроническом стрессе от тиреоидного статуса организма / И. В. Городецкая, Н. А. Кореневская // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2010. – № 4. – С. 38–42.
- Городецкая, И. В. Влияние изменения тиреоидного статуса на ферментативный и неферментативный компоненты антиоксидантной системы организма при действии стрессоров различной природы / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2013. – № 3. – С. 80–83.
- «Тиреотон» как фитокорректор дисфункций митохондрий мозга при экспериментальном гипотиреозе / С. В. Лемза [и др.] // Сибир. мед. журн. – 2015, № 2. – С. 112–115.
- Naazeri, S. Impact of thyroid dysfunction on antioxidant capacity, superoxide dismutase and catalase activity / S. Naazeri, M. Rostamian, M. Hedayati // ZJRMS. – 2014. – Vol. 16, N 1. – P. 51–54.
- Henstridge, D. C. Heat shock proteins and exercise adaptations. Our knowledge thus far and the road still ahead / D. C. Henstridge, M. A. Febbraio, M. Hargreaves // J. Appl. Physiol. – 2016 Mar. – Vol. 120, N 6. – P. 683–691.
- Lindquist, S. The heat-shock proteins / S. Lindquist, E. A. Craig // Annu. Rev. Genet. – 1988. – Vol. 22. – P. 631–677.
- Hightower, L. Molecular chaperones and the heat shock response at Cold Spring Harbor / L. Hightower, L. Hendershot // Cell. Stress Chaperones. – 1997 Mar. – Vol. 2,

- N 1. – P. 1–11.
27. Whitham, M. Heat shock protein 72: release and biological significance during exercise / M. Whitham, M. B. Fortes // *Front. Biosci.* – 2008 Jan. – Vol. 13. – P. 1328–1339.
28. HSP 100/Clp proteins: a common mechanism explains diverse functions / E. C. Schirmer [et al.] // *Trends Biochem. Sci.* – 1996 Aug. – Vol. 21, N 8. – P. 289–296.
29. Козеко, Л. Е. Белки теплового шока 90 кДа: разнообразие, структура и функции / Л. Е. Козеко // *Цитология.* – 2010. – Т. 52, № 11. – С. 893–910.
30. Bansal, P. K. Sgt1 associates with Hsp90: an initial step of assembly of the core kinetochore complex / P. K. Bansal, R. Abdulle, K. Kitagawa // *Mol. Cell. Biol.* – 2004 Sep. – Vol. 24, N 18. – P. 8069–8079.
31. Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1 / J. Zou [et al.] // *Cell.* – 1998 Aug. – Vol. 94, N 4. – P. 471–480.
32. Pratt, W. B. The Hsp90 chaperone machinery regulates signaling by modulating ligand binding clefts / W. B. Pratt, Y. Morishima, Y. Osawa // *J. Biol. Chem.* – 2008 Aug. – Vol. 283, N 34. – P. 22885–22889.
33. Pearl, L. H. The Hsp90 molecular chaperone: an open and shut case for treatment / L. H. Pearl, C. Prodromou, P. Workman // *Biochem. J.* – 2008 Mar. – Vol. 410, N 3. – P. 439–453.
34. Habich, C. Heat shock protein 60: regulatory role on innate immune cells / C. Habich, V. Burkart // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2007 Mar. – Vol. 64, N 6. – P. 742–751.
35. Sun, Y. Small heat shock proteins: molecular structure and chaperone function / Y. Sun, T. H. MacRae // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005 Nov. – Vol. 62, N 21. – P. 2460–2476.
36. Lindner, R. A. The molecular chaperone α -crystallin is in kinetic competition with aggregation to stabilize a monomeric molten-globule form of α -lactalbumin / R. A. Lindner, T. M. Treweek, J. A. Carver // *Biochem. J.* – 2001 Feb. – Vol. 354, pt. 1. – P. 79–87.
37. Protection of neuronal cells from apoptosis by Hsp27 delivered with a herpes simplex virus-based vector / M. J. Wagstaff [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999 Feb. – Vol. 274, N 8. – P. 5061–5069.
38. Maloyan, A. β -Adrenergic signaling and thyroid hormones affect HSP72 expression during heat acclimation / A. Maloyan, M. Horowitz // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93, N 1. – C. 107–115.
39. HSP90B1, a thyroid hormone-responsive heat shock protein gene involved in photoperiodic signaling / G. Graham [et al.] // *Brain. Res. Bull.* – 2009 May. – Vol. 79, N 3/4. – P. 201–207.
40. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. Ю. Малышев [и др.] // *Рос. физиол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 62–67.
41. Евдокимова, О. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации / О. В. Евдокимова, И. В. Городецкая // *Вестн. ВГМУ.* – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 18–25.
42. Jensen, T. J. Modulation of norepinephrine release from sympathetic neurons of the rabbit aorta by prejunctional prostanoid receptors / T. J. Jensen, O. A. Nedergaard // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999 Oct. – Vol. 291, N 1. – P. 7–11.
43. Wendel, T. The effects of prostaglandins E2 and F2 α on synaptosomal accumulation and release of 3H-norepinephrine / T. Wendel, J. W. Strandhoy // *Prostaglandins.* – 1978 Sep. – Vol. 16, N 3. – P. 441–449.
44. Кречко, Т. А. Влияние простагландинов на состояние гемостаза, перекисного окисления липидов и физиологической антиоксидантной системы организма : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.17 / Т. А. Кречко ; Львов. ГМУ. – Львов, 1991. – 24 с.
45. Bone-resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria / K. Klaushofer [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* – 1989 Jun. – Vol. 4, N 3. – P. 305–312.
46. Prostaglandine-E2 and I2 differences in hyperthyroidism before and after medical treatment / E. Kayhan [et al.] // *Turkish J. Surgery.* – 2000. – Vol. 16, N 4. – P. 234–239.
47. Hypothyroidism prolongs corpus luteum function in the pregnant rat / M. B. Hapon [et al.] // *Reproduction.* – 2007 Jan. – Vol. 133, N 1. – P. 197–205.

Поступила 12.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Isaeva ER, Feshchenko MI. Psychological mechanisms of adaptation to a stress at patients with the psychosomatic and bound to a stress neurotic disorders. *Vestn IuUrGU Ser Psikhologiya.* 2010;(27): 91-6. (In Russ.)
2. Bozhko AP, Gorodetskaya IV. Role of albuminous synthesis in realization of tire-tread cardial effects of thyroid hormones at an immobilized stress at rats. *Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova.* 2000;86(3):349-57. (In Russ.)
3. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodinated thyroid hormones on an expression of early genes with-fos and with-jun in a myocardium of rats at a stress. *Ves NAN Belarusi Ser Med Navuk.* 2014;(2):42-7. (In Russ.)
4. Koryt'ko SS, Khmara IM, Salko OB, Antipov VV. Illnesses of endocrine system in Belarus – statistical and demographic comparisons. *Med Novosti.* 2013;(3):42-8. (In Russ.)
5. Cidorenko VN. Role of cyclic nucleotides in a regulation of a tonus of vessels of a placenta at the pregnancy complicated by a gestosis. *Med Zhurn.* 2007;(2):1-6. (In Russ.)
6. Yakovlev AV, Yakovleva OV, Sitdikova GF. Adenilatsiklazny and guanilatsiklazny systems of intracellular secondary intermediaries: ucheb posobie. Kazan, RF: Izd-vo KGU; 2009. 48 p. (In Russ.)
7. Famulski KS, Szymańska G Szymański P, Sarzała MG. Hyperthyroidism affects the activity of a cAMP-dependent protein kinase and protein phosphorylation in heart sarcolemma. *Biomed Biochim Acta.* 1987;46(8-9):S448-51.
8. Rapijko PJ, Malbon CC. Short-term hyperthyroidism modulates adenosine receptors and catalytic activity of adenylate cyclase in adipocytes. *Biochem J.* 1987 Feb;241(3):765-71.
9. Mano T, Iwase K, Sawai Y, Oda N, Nishida Y, Mokuno T, et al. Changes of calmodulin concentration and cyclic

- 3',5'-nucleotide phosphodiesterase activities in cardiac muscle of hyper- and hypothyroid rats. *J Endocrinol.* 1994 Dec;143(3):515-20.
10. Goswami A, Rosenberg IN. Effects of Thyroid Status on Membrane-bound Low Km Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activities in Rat Adipocytes. *J Biol Chemistry.* 1985 Jan;260(1):82-5.
11. Vladimirov YuA. The activated chemoluminescence and bioluminescence as the tool of medicobiological researches. *Sorosov Obrazovat Zhurn.* 2001;7(1):16-23. (In Russ.)
12. Vladimirov YuA, Archakov AI. *Perekisny oxidation of lipids in biological membranes.* Moscow, RF: Nauka; 1972. 252 p. (In Russ.)
13. Ďuračková Z. Free Radicals and Antioxidants for Non-Experts. In: Laher I, ed. *Systems biology of free radicals and antioxidants.* Berlin: Springer; 2014. P. 3-38.
14. Chanchaeva EA, Ayzman RI, Gerasev AD. Modern idea of the antioxidative system of a human body. *Ekologiya Cheloveka.* 2013;(7):50-8. (In Russ.)
15. Khavinson VKh, Barinov VA, Arutyunyan AV, Malinin VV. Free radical oxidation and aging. Saint Petersburg, RF: Nauka; 2003. 327 p. (In Russ.)
16. Gorbenko MV, Popova TN, Shul'gin KK, Popov SS. Influence of a melaksen and valdoksan on activity superoxide dismutases and catalases at an experimental hyperthyroidism. *Khimiko-Farmatsevt Zhurn.* 2013;47(11):7-10. (In Russ.)
17. Mohamed TM, Tousson E, Beltagy DM, Samy El Said A. Biochemical Studies in Experimentally Induced-hyperthyroid Rats Treated with Folic and Ascorbic Acid. *J Biomed Biotechnol.* 2014;2(4):60-5.
18. Lobyreva OV, Abdullina GM, Kamilov FK. Activity of antioxidative enzymes of a liver of rats at an experimental hypothyroidism and its correction by an iodinated polysaccharide complex. *Om Nauch Vestn.* 2011;104(1):92-4. (In Russ.)
19. Sajadian M, Hashemi M, Salimi S, Nakhaee A. The effect of experimental thyroid dysfunction on markers of oxidative stress in rat pancreas. *Drug Dev Res.* 2016 Jun;77(4):199-205. doi: 10.1002/ddr.21312.
20. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Dependence of changes of peroxidative oxidation of lipids and antioxidative activity in a myocardium at acute and chronic stress from the thyroid status of an organism. *Patol Fiziologiya Eksperim Terapii.* 2010;(4):38-42. (In Russ.)
21. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of change of the thyroid status on enzymatic and non-enzymatic components of antioxidative system of an organism at action of stress factors of various nature. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta.* 2013;(3):80-3. (In Russ.)
22. Lemza SV, Khamaeva NA, Toropova AA, Petrov EV. Tireoton as the phytoproofer of dysfunctions of mitochondria of a brain at an experimental hypothyroidism. *Sibir Med Zhurn.* 2015;(2):112-5. (In Russ.)
23. Naazeri S, Rostamian M, Hedayati M. Impact of thyroid dysfunction on antioxidant capacity, superoxide dismutase and catalase activity. *ZJRMS.* 2014;16(1):51-4.
24. Henstridge DC, Febbraio MA, Hargreaves M. Heat shock proteins and exercise adaptations. Our knowledge thus far and the road still ahead. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Mar;120(6):683-91. doi: 10.1152/jappphysiol.00811.2015
25. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet.* 1988;22:631-77. doi: 10.1146/annurev.gen.22.120188.003215
26. Hightower L, Hendershot L. Molecular chaperones and the heat shock response at Cold Spring Harbor. *Cell Stress Chaperones.* 1997 Mar;2(1):1-11.
27. Whitham M, Fortes MB. Heat shock protein 72: release and biological significance during exercise. *Front Biosci.* 2008 Jan;13:1328-39.
28. Schirmer EC, Glover JR, Singer MA, Lindquist S. HSP 100/Clp proteins: a common mechanism explains diverse functions. *Trends Biochem Sci.* 1996 Aug;21(8):289-96.
29. Kozeko LE. Proteins of thermal shock 90 kd: variety, structure and functions. *Tsitologiya.* 2010;52(11):893-910. (In Russ.)
30. Bansal PK, Abdulle R, Kitagawa K. Sgt1 associates with Hsp90: an initial step of assembly of the core kinetochore complex. *Mol Cell Biol.* 2004 Sep;24(18):8069-79.
31. Zou J, Guo Y, Guettouche T, Smith DF, Voellmy R. Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1. *Cell.* 1998 Aug;94(4):471-80.
32. Pratt WB, Morishima Y, Osawa Y. The Hsp90 chaperone machinery regulates signaling by modulating ligand binding clefts. *J Biol Chem.* 2008 Aug;283(34):22885-9. doi: 10.1074/jbc.R800023200
33. Pearl LH, Prodromou C, Workman P. The Hsp90 molecular chaperone: an open and shut case for treatment. *Biochem J.* 2008 Mar;410(3):439-53. doi: 10.1042/BJ20071640
34. Habich C, Burkart V. Heat shock protein 60: regulatory role on innate immune cells. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Mar;64(6):742-51. doi: 10.1007/s00018-007-6413-7
35. Sun Y, MacRae TH. Small heat shock proteins: molecular structure and chaperone function. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Nov;62(21):2460-76. doi: 10.1007/s00018-005-5190-4
36. Lindner RA, Treweek TM, Carver JA. The molecular chaperone α -crystallin is in kinetic competition with aggregation to stabilize a monomeric molten-globule form of α -lactalbumin. *Biochem J.* 2001 Feb;354(Pt 1):79-87.
37. Wagstaff MJ, Collaço-Moraes Y, Smith J, de Belleruche JS, Coffin RS, Latchman DS. Protection of neuronal cells from apoptosis by Hsp27 delivered with a herpes simplex virus-based vector. *J Biol Chem.* 1999 Feb;274(8):5061-9.
38. Maloyan A, Horowitz M. β -Adrenergic signaling and thyroid hormones affect HSP72 expression during heat acclimation. *J Appl Physiol.* 2002;93(1):107-15.
39. Graham G, Sharp PJ, Li Q, Wilson PW, Talbot RT, Downing A, et al. HSP90B1, a thyroid hormone-responsive heat shock protein gene involved in photoperiodic signaling. *Brain Res Bull.* 2009 May;79(3-4):201-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.01.010
40. Malyshev IYu, Golubeva LYu, Bozhko AP, Gorodetskaya IV. The role of the local stress-limiting systems of the myocardium in the cardiac protective effect of small doses of thyroid hormones in immobilization stress in rats. *Ros Fiziol Zhurn.* 2000;(1):62-7. (In Russ.)
41. Evdokimova OV, Gorodetskaya IV. Influence of iodinated thyroid hormones on synthesis of proteins of thermal shock in a brain of rats at a stress and adaptation. *Vestn VGMU.* 2015;14(1):18-25. (In Russ.)
42. Jensen TJ, Nedergaard OA. Modulation of norepinephrine release from sympathetic neurons of the rabbit aorta by prejunctional prostanoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Oct;291(1):7-11.
43. Wendel TJ, Strandhoy W. The effects of prostaglandins

- E2 and F2 α on synaptosomal accumulation and release of 3H-norepinephrine. Prostaglandins. 1978 Sep;16(3):441-9. doi: 10.1016/0090-6980(78)90223-X
44. Krechko TA; L'vov GMU. Influence of Prostaglandins on a condition of a hemostasis, perokisny oxidation of lipids and physiological antioxidant system of an organism: avtoref dis ... kand med nauk: 14.00.17. Lviv, Ukraine; 1991. 24 p. (In Russ.)
45. Klaushofer K, Hoffmann O, Gleispach H, Leis HJ, Czerwenka E, Koller K, et al. Bone-resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria. J Bone Miner Res. 1989 Jun;4(3):305-12. doi: 10.1002/jbmr.5650040304
46. Kayhan E, Ok E, Sozuer E, Kerek M. Prostaglandine-E2 and I2 differences in hyperthyroidism before and after medical treatment. Turkish J Surgery. 2000;16(4):234-9.
47. Hapon MB, Motta AB, Ezquer M, Bonafede M, Jahn GA. Hypothyroidism prolongs corpus luteum function in the pregnant rat. Reproduction. 2007 Jan;133(1):197-205. doi: 10.1530/REP-06-0035

Submitted 12.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor; dean of the Medical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

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.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Medical Faculty. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Irina V. Gorodetskaya.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

ЖЕРУЛИК С.В., ЛУД Н.Г., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 24-36.

CLINICAL IMPLEMENTATION OF POLYCLONAL CATALYTIC ANTIBODIES: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

ZHERULIK S.V., LUD N.G., GENERALOV I.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):24-36.

Резюме.

В статье приведены современные данные об антителах, проявляющих каталитическую (абзимную) активность. Изложены сведения об основных типах ферментативной активности антител, таких как нуклеазная, протеолитическая и оксидоредуктазная. Освещены новейшие теории участия поликлональных абзимов в патогенезе аллергических, аутоиммунных, инфекционных, опухолевых и других патологий. Описана взаимосвязь различных типов абзимной активности с клиническими проявлениями и прогнозом заболеваний. Представлена каталитическая активность иммуноглобулинов классов А, G и М в разных биологических средах, таких как грудное молоко и ротовая жидкость. Проанализированы возможности клинического применения поликлональных абзимов для диагностики заболеваний и создания нового поколения лекарственных препаратов для применения в различных областях медицины, рассмотрены преимущества производства поликлональных препаратов каталитических антител перед моноклональными.

Ключевые слова: абзимы, поликлональные каталитические антитела, аутоантитела, патогенез, лабораторная диагностика заболеваний.

Abstract.

The article presents the modern data on antibodies demonstrating catalytic (abzyme) activity. The main basic types of enzymatic activity of antibodies, such as nuclease, proteolytic and oxidoreductase are described. The newest theories of participation of polyclonal abzymes in the pathogenesis of allergic, autoimmune, infectious, tumor and other pathologies are summarized. The interplay of various types of abzyme activity with clinical manifestations and disease prognosis is described. The catalytic activity of IgA, IgG and IgM in different biological media, such as breast milk and oral fluid is presented as well. The possibilities of clinical use of polyclonal abzymes for differential diagnosis of diseases and the creation of a new generation of drugs for the application in various fields of medicine are analyzed, and the advantages of manufacturing efficient polyclonal preparations of catalytic antibodies in comparison with monoclonal abzymes are discussed.

Key words: abzymes, polyclonal catalytic antibodies, autoantibodies, pathogenesis, laboratory diagnosis of diseases.

Возможность индукции антител (АТ), обладающих каталитической активностью, была предположена Л. Полингом в 1948 году [1].

С 1966 года началось активное изучение поликлональных и моноклональных антител, обладающих каталитической активностью [2,

3]. Получены искусственные антитела, способные катализировать реакции, для которых не существует или пока не найдены естественные ферменты. Первые моноклональные и генно-инженерные каталитические АТ, пригодные для промышленного и медицинского применения,

были получены в 1998-1999 годах [4], а в 2016 году группой А.Г. Габибова предложен роботизированный метод моделирования абзимов к фосфорорганическим отравляющим веществам с помощью квантовой и молекулярной механики, который позволяет быстро и эффективно отбирать каталитические антитела с заданной активностью [5].

Первая публикация по естественным абзимам появилась в 1969 году, когда А.Я. Кульберг обнаружил протеолитическую активность в высокоочищенных кроличьих антителах [6]. К настоящему времени подтверждено, что каталитические антитела могут закономерно возникать в ходе поликлонального иммунного ответа [7].

На данный момент естественные поликлональные антитела описаны при многих патологиях и у здоровых лиц. С одной стороны, эти исследования открывают новые возможности в изучении патогенеза различных заболеваний и в их дифференциальной диагностике. С другой стороны, все более распространенным становится использование поликлональных абзимов как биотехнологических катализаторов.

Поликлональные каталитические антитела при аллергической и аутоиммунной патологии

К.С. Азаренок и соавт. в 1987 г. впервые продемонстрировали появление абзимной активности при аутоиммунной патологии, такой как ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, а также при бактериальных процессах, и выдвинули гипотезу их антиидиотипического происхождения [8].

Поликлональные каталитические иммуноглобулины класса G, способные катализировать реакции, были обнаружены в 1989 году в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой [4].

Впоследствии было определено, что протеолитическая активность антител обнаруживает прямую корреляцию со степенью дисфункции дыхательных путей у больных, а иммунизация VIP-абзимами приводит к индукции у экспериментальных животных бронхиальной астмы, при которой дисфункция дыхательных путей обусловлена каталитической активностью циркулирующих в крови VIP-абзимов [9]. В 2015 году появилось сообщение о наличии у пациентов с atopической бронхиальной астмой ДНКазной абзимной активности, которая положительно кор-

релировала со степенью тяжести заболевания. Аутоантитела у пациентов, страдающих тяжелыми формами бронхиальной астмы, были специфичны к одноцепочечной ДНК, а у пациентов с легкой формой астмы гетерогенны: как к одноцепочечной, так и к двуцепочечной ДНК. Учитывая все эти факты, абзимы можно рассматривать как серологические маркеры аутоиммунных процессов и их активность может служить в качестве дополнительного критерия для диагностики астмы даже на ранних стадиях и помочь в оценке эффективности лечения [10].

В 1991 году также появились публикации о поликлональных иммуноглобулинах класса G с активностью ДНКазы при системной красной волчанке [11], а 1994 – IgG с РНКазной активностью при той же патологии [12].

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях происходит активация множества клонов В-лимфоцитов, что характеризуется спонтанной генерацией первичных АТ к белкам, нуклеиновым кислотам и их комплексам с последующим образованием вторичных АТ к первичным и т.д. Многие из этих АТ обладают абзимной активностью. Наиболее изученной активностью при системной красной волчанке (СКВ) является ДНКазная. Однако, как выяснилось, данные абзимы обладают не только нуклеазной, но и цитотоксической активностью [13].

При сравнительном исследовании механизмов цитотоксичности ДНК-абзимов, полученных от больных СКВ и аутоиммунных мышей, на клетках линий L929, HL-60, Raji и K-562 установлено, что данные АТ способны проникать в клетку-мишень и клеточное ядро, вызывая при этом межнуклеосомную фрагментацию ДНК и гибель клетки, что характерно для апоптоза [14].

Для доказательства последовательного вовлечения ДНК-абзимов в различные стадии апоптоза были проведены эксперименты с двойным окрашиванием обработанных ДНК-абзимами клеток-мишеней стадие-специфическими индикаторами апоптоза – мечеными аннексином и йодидом пропидия.

Динамика изменений активности ДНК-гидролизующих абзимов не только отражает их участие в патогенезе, но и может являться маркером системных аутоиммунных заболеваний. При сравнительном исследовании каталитических и цитотоксических свойств ДНК-абзимов, выделенных из сыворотки крови больных СКВ, установлено, что у больных с I степенью актив-

ности процесса, у которых отсутствуют тяжелые органические поражения, преобладает моносимптомность, а состояние иммунной функции сохраняется в пределах нормы, выявлена низкая каталитическая активность и минимальный цитотоксический потенциал. В группе с высокой каталитической активностью и выраженными цитотоксическими свойствами, наоборот, доминируют пациенты с III степенью активности заболевания с лихорадочным синдромом, полисерозитами и поражениями ЦНС [9]. ДНКазная активность положительно коррелирует с симптомами почечной дисфункции, что указывает на ее возможное участие в поражении почек при СКВ. Подтверждает это и ее положительная взаимосвязь с длительностью процесса [13]. Антитела к ДНК больных системной красной волчанкой в период ремиссии заболевания не оказывают значимого воздействия на мононуклеарные клетки здоровых лиц *in vitro* [15].

Ревматоидный артрит (РА) также является важным объектом исследования в абзимологии. При анализе корреляций абзимной активности с симптомами поражения почек при РА выявлено, что уровень лейкоцитов, белка мочи и мочевины сыворотки обратно связаны с уровнем БАПНА-амидазной абзимной активности. Это представляется важным, т.к. амилоидоз почек является одним из наиболее тяжелых осложнений длительно протекающего ревматоидного артрита. Отсюда не исключается определенная защитная роль абзимов в этом процессе [13]. При РА ДНК-абзимы проявляли в отношении субстратной ДНК и клеток-мишеней заметно меньшую по сравнению с таковой при СКВ каталитическую активность и цитотоксичность, соответственно обнаруживаясь с наибольшей частотой у больных с высокой степенью активности, медленно прогрессирующим и длительным течением РА, II-III степенью активности заболевания и в особенности ранним развитием висцеральной (внесуставной) патологии [16].

Наиболее отчетливо различия в уровнях ДНКазной абзимной активности проявляются при заболеваниях щитовидной железы, что позволило использовать этот критерий для их дополнительной дифференциальной диагностики (в частности при установлении диагноза аутоиммунного тиреоидита (АИТ)). Оказалось, что обнаружение ДНКазной активности IgG свыше 0,049-0,05 Ед позволяет дифференцировать АИТ от других заболеваний щитовидной железы. Разработанный

критерий было предложено использовать в качестве дополнительного при установлении этого диагноза. Его применение обосновано не только при отсутствии возможности морфологической верификации заболевания биопсией щитовидной железы, но и при противоречивости результатов данного исследования [13].

Характер изменений каталитической активности при АИТ также может быть связан с иммунной атакой аутоантител против двух типов аутоантигенов – тиреопероксидазы, и тиреоглобулина [17]. Доказан факт эффективной элиминации из кровотока тиреоглобулина посредством его протеолитического гидролиза – на фоне абзимотерапии наблюдалось заметное снижение активности заболевания и улучшение состояния пациента, в чем была продемонстрирована клиническая значимость таких абзимов [9]. Тиреоглобулин-гидролизующие абзимы не только минимизируют аутоиммунный ответ на этот аутоантиген, но и предотвращают отложение в тканях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при тиреоидите [18].

В последнее время псориаз представляют как прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, в течение которого наблюдаются выраженные иммунопатологические сдвиги. При псориазе имеют место значительные нарушения в оксидантной и противооксидантной системе: в 2007 году появились сообщения о повышении функциональной активности Mn-супероксиддисмутазы (СОД), а также Cu, Zn-СОД в фибробластах кожи, пораженной псориазическим процессом, высоких уровнях сывороточной каталазной активности в крови пациентов, снижении уровней СОД и глутатионпероксидазы в эритроцитах, а также каталазной активности в эритроцитах. Супероксиддисмутазная активность ИГ, выявленная у больных псориазом, на порядок превышает донорские уровни. Как выяснилось, наибольшие уровни ДНКазной и СОД активности характерны для больных псориазической ониходистрофией с поражением кожи, но без суставного синдрома. Антитела, обладающие СОД активностью, могут являться акцептором свободных кислородных радикалов и осуществлять торможение перекисного окисления липидов и белков, следовательно, они способны защищать клетку от свободно радикального повреждения. Надо полагать, что при псориазе СОД активность, разрушающая избыточное количество супероксида, имеет протективное значение [19, 20].

У больных с хронически рецидивирующими увеитами в стадии обострения и у больных с риском развития симпатической офтальмии выявлен рост ДНКазной абзимной активности, который говорит в пользу активного участия ДНК-абзимов в патогенезе аутоиммунного воспаления и их возможного использования в качестве прогностического критерия развития симпатической офтальмии, с одной стороны, и предвестников обострения при рецидивирующих увеитах, - с другой [10, 21].

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, главная роль в патогенезе которого отводится разрушению миелин-протеолипидной оболочки аксонов посредством воспаления, связанного с аутоиммунными реакциями. Хотя ведущую роль в патогенезе РС играют Т-клеточные механизмы, нормальное функционирование В-клеток является необходимым условием развития заболевания. Современные данные, полученные на моделях животных и в клинических исследованиях, показывают, что ключевая роль в иммунопатогенезе РС принадлежит аутоантителам против миелиновых аутоантигенов, которые вовлечены в антителоопосредованную демиелинизацию и аутоантителам против поверхностного белка олигодендроцитов-предшественников, которые блокируют ремиелинизацию, разрушая эти клетки. Высокоочищенные IgG, выделенные из сыворотки крови больных РС (но не здоровых лиц), катализируют гидролиз основного белка миелина человека (hMBP). Новые ключи к пониманию патогенеза MS появились после клонирования репертуара IgG непосредственно из активных областей демиелинизированной бляшки и из В-клеток, выделенных из спинномозговой жидкости пациентов с РС [22]. АТ-протеазы при РС встречаются с наибольшей частотой и максимальной активностью у больных с прогрессивными типами (в активных стадиях) и в меньшей степени с ремитирующим типом (в стадии обострения) течения заболевания. Обнаруженные колебания активности и распространенности АТ-протеаз в популяции больных рассеянным склерозом позволяют говорить об ассоциативности такого рода серологических маркеров с масштабом демиелинизации нервных волокон. Активность также коррелирует с оценкой состояния по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Полученные данные указывают на существенную роль АТ-протеаз в па-

тогенезе рассеянного склероза [23].

При изучении аутоиммунного миокардита (АМ) и различных вариантов его течения также были выявлены каталитически активные антитела. Уровень связывающих ДНК аутоАТ у пациентов были повышены в два раза по сравнению со здоровыми лицами. Более чем у 1/3 больных выявилась ДНК-гидролизующая и цитотоксическая активность [21]. В исследованиях определяли содержание в сыворотках антикардиомиозиновых (анти-КМ – протабзимов) и анти-ДНК (ДНК-абзимов) аутоантител у пациентов со злокачественным АМ, доброкачественным АМ и миокардиосклерозом. Наибольшая протеолитическая и ДНКазная абзимная активность была выявлена у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Подобные данные позволяют рассматривать абзимную активность аутоАТ в качестве критерия, помогающего определять стадию, клинические варианты течения и тяжесть АМ, а также сформулировать прогноз заболевания и его возможные исходы [24].

Аналогичные данные были получены и при характеристике сывороток крови и абзимов больных вирусным миокардитом. Пациенты, в крови которых содержались абзимы, отличались большей (более полутора лет) продолжительностью заболевания и значительно более редким выявлением экстракардиальных очагов инфекции, что свидетельствовало о переходе инфильтративной фазы воспаления в фазу фиброза. Анти-ДНК аутоАТ, а также ДНК- и, в особенности протеолитические абзимы, доминировали у пациентов в фазе обострения, при которой уровень каталитической активности абзимов возрастал в 2-12 раз, что коррелировало с динамикой клинической картины миокардита. Зависимость между тяжестью и фазой миокардита и уровнями аутоАТ различной специфичности могут быть дополнительными иммунодиагностическими и иммунопрогностическими критериями в мониторинге пациентов с вирусными миокардитами [25].

Патологическое воздействие липидокисляющих антихламидийных антител было выявлено у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Данные абзимы увеличивают концентрацию малонового диальдегида в сыворотке. При сравнительном изучении лекарственного воздействия на абзимы препаратов из группы статинов – розувастатина и антиоксиданта ликопина было показано, что, несмотря на положительное влияние терапии розувастатином на липидный обмен

больных ИБС, его действия на интенсивность перекисного окисления липидов и активность липидокисляющих антител практически не отмечалось. Однако антиоксидантная активность липопина нейтрализовала патогенное влияние липидокисляющих антихламидийных абзимов [26].

Сахарный диабет 1 типа является еще одним аутоиммунным заболеванием, в патогенезе и клинических проявлениях играет роль каталитическая активность антител. Было выявлено, что ДНКазная активность IgG у больных СД 1 типа в 5,5 раз выше, по сравнению со здоровыми лицами. Иная картина была выявлена при оценке протеолитической (БАПНА-амидазной) активности фракций IgG: при СД 1 типа она снижена. Как нуклеазная, так и протеолитическая активность F(ab)2-фрагментов была значительно выше, чем у Fab- и Fc-фрагментов. При повреждениях печени, сопровождающих СД 1 типа, количество Fab- или F(ab)2-фрагментов может существенно возрастать, тогда как у здоровых лиц в кровотоке обнаруживаются лишь их следовые количества. При СД 1 типа наличие только ДНКазной активности аутоантител, возможно, обусловлено внутриклеточной локализацией идентифицированных к настоящему времени аутоантигенов поджелудочной железы [17].

В 2002 году получены данные о наличии у пациентов с миастенией с тимомами IgG, обладающих активностью креатинфосфокиназы, которая в 2 раза превосходила активность в контрольной группе [27].

Из приведенных данных следует, что различная каталитическая активность поликлональных иммуноглобулинов может играть существенную роль в изучении патогенеза системных аутоиммунных заболеваний, а также использоваться в диагностике и стать потенциальным инструментом в разработке терапии данной группы заболеваний.

Поликлональные каталитические антитела при инфекционных заболеваниях

Некоторые вирусные заболевания, такие как ВИЧ и вирусный гепатит, не являются аутоиммунными, однако сопровождаются гуморальными и клеточными аутоиммунными реакциями с образованием органо- и ткане-специфичных антител.

Например, было показано, что интактный IgG и изолированные легкие цепи поликлональ-

ных антител, выделенных из сыворотки крови пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, эффективно гидролизуют ДНК в широком диапазоне pH (5.0-9.5). У пациентов со СПИДом были обнаружены абзимы, которые гидролизуют как обратную транскриптазу ВИЧ, так и ауто-белки, такие как сывороточный альбумин. Можно предположить, что в ходе СПИДа иммунная система сначала подавляет вирус, а затем вырабатывает все большее количество АТ против аутоантигенов, как при некоторых аутоиммунных вирусных заболеваниях. Нельзя исключить, что ДНК-гидролизующие АТ могут также проявлять цитотоксическую активность и участвовать в патогенезе СПИДа [28].

ВИЧ-инфекция требует связывания поверхностного гликопротеина ВИЧ gp120 с рецептором CD4. Было показано, что как моноклональные IgG, так и IgM обладают пептидазной активностью против gp120 [29, 30]. Длительная ВИЧ-инфекция у пациентов, которые не прогрессируют до СПИДа, связана с умеренным увеличением каталитических секреторных IgA (sIgA) к gp120 [30]. Эта активность также была обнаружена у sIgA у лиц без предшествующей ВИЧ-инфекции, что указывает на их роль в резистентности к инфекции [29]. Гликопротеин оболочки ВИЧ gp41, который опосредует слияние вирусных мембран с клетками-хозяевами, является еще одной мишенью для развития каталитических антител [31].

Кровь больных вирусным гепатитом С (ВГС) также содержит ДНК-гидролизующие IgG. Относительная активность поликлональных абзимов больных ВГС в среднем ниже, чем в случае СКВ, рассеянного склероза и некоторых других типичных аутоиммунных заболеваний, но сопоставима с таковыми в случае бактериальных инфекций и клещевого энцефалита [32, 33].

При бактериальных инфекциях происходит интенсивная стимуляция иммунной системы компонентами грамотрицательных и грамположительных бактерий, что сопровождается массивным выбросом цитокинов. Это приводит к поликлональной стимуляции лимфоидных клонов, включая клетки, продуцирующие абзимы. Каталазная абзимная активность при сальмонеллезах, шигеллезах, хламидийной инфекции, гнойных бактериальных инфекциях достоверно превышает уровень активности здоровых лиц. Супероксиддисмутазная активность в сравнении с контрольной группой достоверно возрастает при сальмонеллезах и гнойных бактериальных

инфекциях. Предполагается, что нарастание оксидоредуктазной активности АТ при острых кишечных инфекциях (ОКИ) способствует более эффективной элиминации возбудителей. Протеолитическая абзимная активность, возрастающая при шигеллезах, сальмонеллезах, гнойной бактериальной инфекции и урогенитальном хламидиозе и имеющая отрицательную корреляцию с длительностью инфекции и уровнем СОЭ, свидетельствует в пользу защитного действия протеолитических АТ [34]. Повышенный уровень ДНКазной активности абзимов выявлен при гнойной бактериальной инфекции.

У хирургических пациентов с гнойно-воспалительными процессами в сравнении с пациентами без гнойных осложнений показано наличие у препаратов поликлональных иммуноглобулинов класса G эскулиназной активности и способности IgG разрушать бактериальную биопленку [35].

Сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Оказалось, что присутствие в плазме пациентов IgG с гидролитической активностью сериновой протеазы имеет прямую положительную связь с выживаемостью при сепсисе: активность IgG у выживших пациентов значительно выше, чем у пациентов, погибших от сепсиса. Наблюдалась обратная связь между маркерами тяжести ДВС-синдрома и гидролитической активностью IgG. Кроме того, IgG, выделенные из сыворотки крови выживших пациентов, гидролизировали фактор VIII, что указывает на то, что у некоторых пациентов каталитические АТ могут участвовать в контроле диссеминированного микрососудистого тромбоза [36].

Появились данные, что активность природных каталитических антител к микробным детерминантам коррелирует с резистентностью к инфекции. В последнее время существует значительный интерес к использованию опосредованного антителами катализатора против микробных антигенов для защиты от инфекции.

Поликлональные препараты IgG расщепляют секретируемый *Staphylococcus aureus* вирулентный фактор внеклеточный фибриноген-связывающий белок (Efb) [37]. Секреция уреазы *Helicobacter pylori* необходима для колонизации кишечника и приводит к нейтрализации кислотности желудка. Показано, что каталитическое моноклональное антитело UA15 расщепляет уреазу *H. pylori* и уменьшает число колониеобразующих единиц на грамм ткани желудка у инфицирован-

ных мышей [38]. Один из факторов вирулентности патогенного гриба *Cryptococcus neoformans*, полисахаридная капсула, также является целью для некоторых антител, которые, как было обнаружено, обладают каталитической активностью.

Эти исследования с антителами к *S. aureus*, *H. pylori*, *C. neoformans* и ВИЧ-антигенам позволяют предположить, что антителоопосредованный катализ может играть роль в естественном гуморальном ответе на инфекцию.

Поликлональные каталитические антитела при опухолевой патологии

На опухолевые антигены развиваются как гуморальный ответ с появлением антител, так и клеточный с накоплением специфически реагирующих Т-киллеров. Противоопухолевые антитела не только защищают организм от злокачественных новообразований, но и могут оказывать содействие ее росту в связи с эффектом усиления. При изучении ДНКазной абзимной активности при раке толстого кишечника, желудка, легкого, щитовидной железы были зарегистрированы невысокие уровни активности. Однако они отличались в зависимости от патологии, что позволяет предположить различное участие иммунных механизмов при этих видах опухоли [13]. Значительная БАПНА-амидазная активность выявлена при раке желудка. Учитывая, что протеазы играют ведущую роль в опухолевой инвазии и метастазировании, не исключается возможное участие абзимов с протеолитической активностью в этих процессах.

Несколько исследований выявили каталитическую активность (расщепление ДНК, хромогенных амидных субстратов и природные олигопептиды) в белках Бенс-Джонса, которые представляют собой агрегаты моноклональных легких цепей, продуцируемых неопластическими плазматическими клетками и обычно встречающиеся в моче пациентов с множественной миеломой или макроглобулинемией Вальденстрема. Почечная недостаточность является распространенным осложнением этих видов онкологических заболеваний, и считается, что это связано с цитотоксичностью агрегатов белков Бенс-Джонса. Исследования показали корреляцию каталитической активности белков Бенс-Джонса с повреждением почек у пациентов с множественной миеломой, а также показали, что ингибирование каталитического эффекта приводит к снижению

цитотоксичности *in vitro* [39]. Эти результаты показывают, что каталитическая активность ВЈР играет прямую роль в повреждении почек.

ДНК-гидролизующая активность была обнаружена при различных лимфопролиферативных заболеваниях. В частности это показано для лимфомы маргинальной зоны, хронического лимфоидного лейкоза, лимфомы мантийной зоны, фолликулярной лимфомы. Согласно полученным данным ДНК-абзимы продуцируются преимущественно при пролиферации низкодифференцированных В-клеток. Аутоиммунные нарушения, связанные с лимфопролиферацией, существенно увеличивают возможность образования ДНК-абзимов (66% пациентов с пролиферацией В-клеток и аутоиммунными проявлениями обнаруживали ДНК-абзимы). Также анти-ДНК аутоантитела из сывороток пациентов с хроническим лимфолейкозом проявляли цитотоксичность по отношению к линии опухолевых клеток L929 и HL-60 и кросс-реактивность с белками ядерного матрикса [40]. Каталитическая и цитотоксическая активность этих АТ заслуживают детального исследования, поскольку они могут не только играть важную роль в развитии болезни, но и изменить традиционный взгляд на функцию АТ.

Поликлональные каталитические антитела в различных биологических средах

Грудное молоко содержит различные типы антител (IgG, IgM, IgA и sIgA), из которых sIgA является основным компонентом (>85-90%) [40]. Часть IgG молока может быть синтезирована местными специфическими клетками молочной железы, часть - перенесена из крови матери. Таким образом, происхождение каталитических IgG и sIgA грудного молока может быть различным, и в настоящее время представляет интерес сравнение IgG и sIgA, поскольку полученные результаты могут объяснить, как возникают абзимы молока и какие функции они могут выполнять у здоровых лиц и при патологии [42].

В грудном молоке были обнаружены ИГ класса А и G с ДНКазной, РНКазной, АТФазной и амилолитической и липазной активностями. Интересно, что удельная активность IgG и sIgA из человеческого молока в 2-3 раза выше, чем IgG, выделенных из крови беременных женщин, и приблизительно в 10 раз выше, чем у онкологических больных [43]. Относительная нуклеазная

каталитическая активность антител из крови беременных женщин может варьировать в широких пределах, и динамика изменения активности АТ во время беременности имеет индивидуальный характер для каждой женщины. В то же время имеет место тенденция к повышению активности в первом и/или третьем триместрах беременности. Относительная абзимная активность крови значительно увеличивается после родов с началом лактации.

Что касается изучения взаимосвязи между уровнями абзимной активности грудного молока и патологией молочных желез, была обнаружена обратная зависимость между частотой развития опухолей молочной железы и РНКазной активностью антител в грудном молоке [41].

Активность sIgA изучается и в ротовой жидкости здоровых лиц и пациентов с патологией периодонта. Обнаружена собственная ДНКазная, пероксидазная, каталазная, катепсиноподобная и эластазная активности IgA ротовой полости, которые коррелируют со степенью активности хронического периодонтита [44].

Поликлональные каталитические антитела при прочих патологиях

Поликлональные IgG из сыворотки пациентов с шизофренией имеют высокое сродство к ДНК и обладают активностью ДНКазы. Кроме того, легкие цепи IgG от пациентов с шизофренией имеют сходство с легкими цепями иммуноглобулинов пациентов с СКВ, но отличаются от здоровых доноров. Поэтому нельзя исключать, что абзимы с ДНКазной активностью также могут иметь значение в развитии шизофрении [45].

Имеются данные о возникновении АТ, вызывающих сайт-специфический протеолиз фактора свертывания VIII у пациентов с гемофилией А, получавших для лечения инфузии донорского фактора VIII [46]. Подобные абзимы продемонстрировали функциональную значимость для инактивации фактора VIII, что необходимо учитывать при лечении данного заболевания коагулянтами.

В целом проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что абзимная активность ИГ, обнаруживаемая *in vivo*, является не столько единичным случайным процессом, периодически возникающим в иммунной системе, сколько достаточно распространенным иммунологическим явлением.

В свою очередь, практическое применение этого явления оказывается многообразным. С одной стороны, оно открывает новые возможности в изучении патогенеза аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний и в их дифференциальной диагностике. С другой стороны, все более распространенным становится использование поликлональных абзимов как биотехнологических катализаторов. Недавние эксперименты по иммунизации лабораторных животных гаптенами показали, что при гипериммунизации у большинства животных возникают высокоэффективные каталитические АТ, превращающие гаптен [44]. Их ферментативная активность не уступает моноклональным абзимам, катализирующим эту же реакцию. Кроме того, АТ, выделенные от разных животных, обладали весьма сходными каталитическими характеристиками. Такое направление представляется перспективным и экономически более выгодным в сравнении с гибридомной технологией для моноклональных каталитических АТ [47].

Одним из достижений прикладной абзимологии является создание искусственных каталитических антител, способных связывать и разрушать циркулирующие в крови токсины (кокаин, фосфорорганические соединения, пестициды) [48, 49].

Еще одно важное направление касается создания нового поколения лекарственных средств для таргетной противоопухолевой химиотерапии с активацией лекарственного предшественника в пораженной ткани. Активация пролекарств каталитическими антителами, конъюгированными с противоопухолевыми антителами, называемая антитело-направленной абзимной пролекарственной терапией (antibody-directed abzyme prodrug therapy – ADAPT), была предложена в качестве стратегии для сайт-специфических систем доставки лекарств для противоопухолевых препаратов. Доставка абзимов достигается путем создания биспецифического антитела состоящего из моновалентного каталитического антитела и моновалентного антиген-связывающего антитела. Созданные путем иммунизации аналогом переходного состояния пиридоксаль фосфоната каталитические антитела гидролизуют несколько противораковых и противовоспалительных пролекарств с профрагментом витамина В₆. Было обнаружено, что подобные пролекарства эффективно ингибируют рост линии клеток рака шейки матки человека (HeLa) [50, 51].

Хороших результатов в лечении глиобластом конъюгатом этопозид-абзим добились американские специалисты, продемонстрировавшие выраженный клинический эффект уже к концу первого месяца проактивационной абзимотерапии [52]. В еще одном исследовании создание абзимного пролекарства привело *in vitro* к гибели клеток карциномы толстого кишечника человека вследствие гидролиза предшественника цитостатического препарата с высвобождением его активной формы – азотистого иприта [50]. Абзимы с заданным дизайном могут стать основой для конструирования широкого спектра биоинженерных лекарственных средств, способных узнавать опухолевую ткань-мишень и избирательно ее разрушать, оставляя здоровые клетки интактными.

Аналогичный принцип был использован при создании нового класса препаратов на основе протабзимов для лечения ВИЧ-инфицированных лиц. При использовании каталитических антител, чья каталитическая активность направлена против семейства быстромутирующих вирусных белков серии *gr*, отмечено эффективное снижение вирусной нагрузки и формирование противовирусного каталитического иммунитета. Расщепление *gr120* в организме пациента позволит преодолеть иммунологическую мимикрию вируса, нарушить упаковку поверхностного антигена, экспонировать его константные эпитопы и обеспечить возможность ликвидации инфекции ВИЧ непосредственно иммунной системой пациента [17].

Группой Nifumi и соавт. [53] была создана однородная молекула легкой цепи каталитического антитела 23D4 (23D4m), молекулой-мишенью которой является домен HA2 вируса гриппа. Было показано, что 23D4m могут эффективно подавлять заражение вирусом у мышей. Поэтому созданное антитело может быть потенциальным средством профилактики и лечения вируса гриппа.

И еще одна область клинической медицины – диабетология – оказалась вовлеченной в процесс разработок нового поколения инсулиновых препаратов на основе протеолитических абзимов, присутствие которых в составе лекарственного средства может внести весомый вклад в решение проблемы контролируемого поступления инсулина к тканям [54].

Не исключена также возможность использования достижений современной абзимологии в лечении наследственных энзимопатий путем замещения дефектного фермента соответствующей

фармакоконструкцией на основе аналога абзима в случае классической абзимотерапии или кодирующим абзим геном в случае интервенционной генотерапии.

АТ-протеазы могут быть использованы для создания новой терапевтической методики – сайт-специфического гидролиза стратегических объектов-мишеней с проявлением при необходимости цитотоксических свойств. Меняя специфичность АТ-протеаз при рассеянном склерозе, возможно снижать масштабы демиелинизации и стимулировать ремиелинизацию в рамках лекарственной терапии [55].

Все приведенные примеры представляют собой искусственно созданные моноклональные антитела. Однако поликлональные каталитические антитела обладают многими преимуществами. Они дешевы и просты в изготовлении. Большие количества (десятки граммов) каталитических антител могут быть получены от лабораторных животных. Хотя часто утверждается, что теоретически возможно производить неограниченное количество моноклональных IgG, только у очень немногих лабораторий есть ресурсы и опыт для генерации граммов моноклональных каталитических антител. Стоимость производства 10 г поликлональных антител почти в три раза меньше 10 мг моноклональных антител. При этом не происходит потери АТ-продуцирующих клонов в процессе селекции [56]. Наиболее реальной для практического применения является разработка новых схем и методов проведения традиционной иммунизации с целью получения абзимно-активных поликлональных антител. Одной из первых работ в этом направлении стало исследование Gallacher G. с соавт. [57]. Ими в течение двух лет осуществлялась программа по иммунизации овец гаптенами, конъюгированными с гемоцианином виноградной улитки. У всех животных, иммунизированных гаптенем, содержащим гидрофосфат, были обнаружены каталитические АТ.

Заключение

Таким образом, поликлональные каталитические АТ могут стать более дешевой альтернативой моноклональным абзимам.

Сегодня можно говорить о тех перспективах, которые открываются в различных областях современной медицины в связи с получившим развитие этапом прикладных разработок на осно-

ве каталитических антител. А факт того, что не существует принципиальных ограничений создания самых разнообразных антительных биокатализаторов, подтверждает, что уже в ближайшем будущем спектр нозологий, охватываемый исследованиями и практическими результатами в области клинической абзимологии, будет значительно расширен.

Литература

1. Pauling, L. Molecular Architecture and Biological Reactions / L. Pauling // Chem. Eng. News. – 1946. – Vol. 24, N 10. – P. 1375–1377.
2. Slobin, L. I. Preparation and some properties of antibodies with specificity toward p-Nitrophenyl esters / L. I. Slobin // Biochemistry. – 1966. – Vol. 5, N 9. – P. 2836–2844.
3. Tramontano, A. Catalytic antibodies / A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner // Science. – 1986 Dec. – Vol. 234, N 4783. – P. 1566–1570.
4. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody / S. Paul [et al.] // Science. – 1989 Jun. – Vol. 244, N 4909. – P. 1158–1162.
5. Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites / I. V. Smirnov [et al.] // Sci. Adv. – 2016 Oct. – Vol. 2, N 10. – P. e1501695.
6. О протеолитической активности в препаратах очищенного иммуноглобулина G и антител кролика / А. Я. Кульберг [и др.] // Биохимия. – 1969. – Т. 34, № 6. – С. 1178–1183.
7. Антиидиотипические и природные каталитически активные антитела / А. М. Шустер [и др.] // Молекуляр. биология. – 1991. – Т. 25, № 3. – С. 593–602.
8. Некоторые аспекты иммунного ответа на гиалуронидазу как фактор агрессии микроорганизмов / И. И. Генералов [и др.] // Актуальные вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных болезней. – Л., 1987. – С. 10–16.
9. Сучков, С. В. Каталитические антитела и их значение для практической медицины / С. В. Сучков // Альм. клин. медицины. – 2003. – № 6. – С. 387–391.
10. Role of autoantibody in the pathogenesis of patients with atopic bronchial asthma / C. Vodounon [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 1–16.
11. DNA-hydrolyzing autoantibodies / A. M. Shuster [et al.] // Science. – 1992 May. – Vol. 256, N 5057. – P. 665–667.
12. Бунева, В. Н. Взаимодействие каталитически активных антител с олигорибонуклеотидами / В. Н. Бунева, О. А. Андриевская, И. В. Романникова // Молекуляр. биология. – 1994. – Т. 28, № 4. – С. 739–743.
13. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск : ВГМУ, 2000. – 152 с.
14. Сучков, С. В. ДНК-абзимы и механизмы цитотоксичности при системной красной волчанке / С. В. Сучков, А. Г. Габиев, Н. В. Гнучев // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 47–51.
15. Сабирзянова, А. З. Цитотоксичность и генотоксичность антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте при системной красной волчанке и ревматоидном артрите / А. З. Сабирзянова, Т. А. Невзорова // Рос. имму-

- нол. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 428–436.
16. Волкова, М. В. Нуклеазная активность поликлональных иммуноглобулинов класса G у пациентов с ранним ревматоидным артритом / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 12–18.
17. Пивень, Н. В. Патогенетическая роль аутоантител-абзимов при органоспецифической аутоиммунной патологии / Н. В. Пивень, А. И. Бураковский, Л. Н. Лухверчик // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2/3. – С. 145–150.
18. Достижения и перспективы клинической абзимологии / С. В. Сучков [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 23–30.
19. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis / K. Baz [et al.] // Yonsei Med. J. – 2003 Dec. – Vol. 44, N 6. – P. 987–990.
20. Каталитическая активность IgG при изолированном кожном псориазе, псориатической ониходистрофии и артропатическом псориазе / Е. В. Кундер [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 56–61.
21. Каталитические аутоантитела – новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии / К. А. Мальцев [и др.] // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 11. – С. 70–75.
22. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis / R. A. Williamson [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001 Feb. – Vol. 98, N 4. – P. 1793–1798.
23. Антитела в патогенезе демиелинизирующих заболеваний аутоиммунной природы / Р. И. Сепиашвили [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 20–30.
24. Каталитические аутоантитела при аутоиммунном миокардите: клиническая и патогенетическая значимость / Е. В. Калинина [др.] // Терапевт. архив. – 2005. – Т. 77, № 9. – С. 65–70.
25. Возможная патогенетическая и клиническая значимость аутоантител при вирусных миокардитах / Н. Н. Кекенадзе [и др.] // Кардиоваскулярн. терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 4-S. – С. 156.
26. Значение определения липидокисляющих каталитических антител у больных ишемической болезнью сердца / Н. Е. Чалык [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 8. – С. 7–8.
27. Lantsova, V. B. Immunobiochemical characteristics of IgG antibodies in myasthenia / V. B. Lantsova, E. K. Sepp // Bull. Exp. Biol. Med. – 2002 Jun. – Vol. 133, N 6. – P. 588–590.
28. Многообразие интеграз-гидролизующих IgG и IgM антител из крови ВИЧ-инфицированных больных / С. В. Баранова [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т. 74, № 12. – С. 1615–1628.
29. Characterization of gp120 hydrolysis by IgA antibodies from humans without HIV-infection / S. Planque [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2007 Dec. – Vol. 23, N 12. – P. 1541–1554.
30. Catalytic antibodies to HIV: physiological role and potential clinical utility / S. Planque [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2008 Jun. – Vol. 7, N 6. – P. 473–479.
31. Uda, T. Super catalytic antibody and antigenase / T. Uda, E. Hifumi // J. Biosci. Bioeng. – 2004. – Vol. 97, N 3. – P. 143–152.
32. Ферментативная активность препаратов IgG при вирусных гепатитах / И. В. Жильцов [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1998. – № 4. – С. 73–77.
33. Чебодаев, А. К. ДНК-гидролизующие антитела из крови больных вирусным гепатитом С / А. К. Чебодаев, В. Н. Бунева, Г. А. Невинский // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 41–55.
34. Каталитическая активность иммуноглобулинов класса G у больных острыми кишечными инфекциями / А. М. Моисеева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 63–69.
35. Окулич, В. К. Абзимная активность иммуноглобулинов при хирургической инфекции / В. К. Окулич // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 6. – С. 568–578.
36. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // PNAS. – 2005 Mar. – Vol. 102, N 11. – P. 4109–4113.
37. Constitutive production of catalytic antibodies to a Staphylococcus aureus virulence factor and effect of infection / E. L. Brown [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012 Mar. – Vol. 287, N 13. – P. 9940–9951.
38. Catalytic features and eradication ability of antibody light-chain UA15-L against Helicobacter pylori / E. Hifumi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008 Jan. – Vol. 283, N 2. – P. 899–907.
39. Pathogenicity of catalytic antibodies: catalytic activity of Bence Jones proteins from myeloma patients with renal impairment can elicit cytotoxic effects / K. Matsuura [et al.] // Biol. Chem. – 2006 May. – Vol. 387, N 5. – P. 543–548.
40. Autoantibodies to nuclear antigens: correlation between cytotoxicity and DNA-hydrolyzing activity / A. V. Kozyr [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000 Jan-Mar. – Vol. 83, N 1/3. – P. 255–268.
41. Ramaswamy, H. Purification and characterization of a high molecular weight ribonuclease from human milk / H. Ramaswamy, C. V. Swamy, M. R. Das // J. Biol. Chem. – 1993 Feb. – Vol. 268, N 6. – P. 4181–4187.
42. Breast feeding: overview and breast milk immunology / L. A. Hanson [et al.] // Acta Paediatr. Jpn. – 1994 Oct. – Vol. 36, N 5. – P. 557–561.
43. DNA- and RNA-hydrolysing antibodies in human milk and their possible biological role / T. G. Kanyshkova [et al.] // Mol. Biol. – 1997. – Vol. 31. – P. 1082–1091.
44. Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов класса A / И. И. Генералов [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 42–47.
45. DNA-hydrolysing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia / E. A. Ermakov [et al.] // Open. Biol. – 2015 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 150064.
46. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Nat. Med. – 1999 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 1044–1047.
47. Генералов, И. И. Комплексная оценка абзимной активности поликлональных IgG при аутоиммунных, вирусных и онкологических заболеваниях / И. И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 3. – С. 7–12.
48. Landry, D. W. Anti-cocaine catalytic antibodies – a novel approach to the problem of addiction / D. W. Landry, G. X. Yang // J. Addict. Dis. – 1997. – Vol. 16, N 3. – P. 1–17.

49. Catalytic antibody therapy against the insecticide carbaryl / J. Wang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002 Mar. – Vol. 291, N 3. – P. 605–610.
50. Nishi, Y. Enzyme/abzyme prodrug activation systems: potential use in clinical oncology / Y. Nishi // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9, N 26. – P. 2113–2130.
51. Sharma, S. K. Translating antibody directed enzyme prodrug therapy (ADEPT) and prospects for combination / S. K. Sharma, K. D. Bagshawe // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2017 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 1–13.
52. In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy / D. Shabat [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 7528–7533.
53. Biochemical features and antiviral activity of a monomeric catalytic antibody light-chain 23D4 against influenza A virus / E. Hifumi [et al.] // *FASEB J.* – 2015 Jun. – Vol. 29, N 9. – P. 2347–2358.
54. Synthesis of an organoinsulin molecule that can be activated by antibody catalysis / D. S. Worrall [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001 Nov. – Vol. 98, N 24. – P. 13514–13518.
55. Феномен специфичности и функциональности антителоопосредованного протеолиза и его роль в механизмах демиелинизации / Н. Д. Рузина [и др.] // *Молекуляр. медицина.* – 2010. – № 2. – С. 27–39.
56. Polyclonal catalytic antibodies / E. L. Ostler [et al.] // *J. Immunol. Methods.* – 2002 Nov. – Vol. 269, N 1/2. – P. 111–124.
57. Catalytic antibody activity elicited by active immunisation. Evidence for natural variation involving preferential stabilization of the transition state / G. Gallacher [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1993 May. – Vol. 214, N 1. – P. 197–207.

Поступила 09.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Pauling L. Molecular Architecture and Biological Reactions. *Chem Eng News.* 1946;24(10):1375-7. doi: 10.1021/cen-v024n010.p1375
2. Slobin LI. Preparation and some properties of antibodies with specificity toward p-Nitrophenyl esters. *Biochemistry.* 1966;5(9):2836-44. doi: 10.1021/bi00873a009
3. Tramontano A, Janda KD, Lerner RA. Catalytic antibodies. *Science.* 1986 Dec;234(4783):1566-70.
4. Paul S, Volle DJ, Beach CM, Johnson DR, Powell MJ, Massey RJ. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody. *Science.* 1989 Jun;244(4909):1158-62.
5. Smirnov IV, Golovin AV, Chatziefthimiou SD, Stepanova AV, Peng Y, Zolotareva OI, et al. Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites. *Sci Adv.* 2016 Oct; 2(10): e1501695. doi: 10.1126/sciadv.1501695
6. Kul'berg AY, Docheva YuV, Tarkhanov IA, Spivak VA. About proteolytic activity in drugs of the cleaned immunoglobulin of G and antibodies of a rabbit. *Biokhimiia.* 1969;34(6):1178-83. (In Russ.)
7. Shuster AM, Gololobov GV, Kvashuk OA, Gabibov AG. Idiotypic and natural catalytically active antibodies. *Molekuliari Biologiya.* 1991;25(3):593-602. (In Russ.)
8. Generalov II, Azarenok KS, Dotsenko EA, Okulich VK. Some aspects of an immune response on Hyaluronidase as a factor of aggression of microorganisms. V: Aktual'nye voprosy patogeneza i terapii infektsionnykh i parazitarnykh boleznei. Leningrad, RF; 1987. P. 10-6. (In Russ.)
9. Suchkov SV. Catalytic antibodies and their value for applied medicine. *Al'm Klin Meditsiny.* 2003;(6):387-91. (In Russ.)
10. Vodounon CA, Abramova ZI, Chabi CB, Kurbanov RA, Reshetnikova DI, Skibo YV, et al. Role of autoantibody in the pathogenesis of patients with atopic bronchial asthma. *J Immunol.* 2015;8(1):1-16. doi: 10.3923/rji.2015.1.16
11. Shuster AM, Gololobov GV, Kvashuk OA, Bogomolova AE, Smirnov IV, Gabibov AG. DNA-hydrolyzing autoantibodies. *Science.* 1992 May;256(5057):665-7.
12. Buneva VN, Andrievska OA, Romannikova IV. Interaction of catalytically active antibodies with oligoribonucleotides. *Molekuliari Biologiya.* 1994;28(4):739-43. (In Russ.)
13. Generalov II. Abzymny activity of immunoglobulins. Vitebsk, RB: VGMU; 2000. 152 p. (In Russ.)
14. Suchkov SV, Gabibov AG, Gnuchev NV. DNK-abzimy and cytotoxicity mechanisms at a systemic lupus erythematosus. *Immunologiya.* 2001;(4):47-51. (In Russ.)
15. Sabirzyanova AZ, Nevzorova TA. Cytotoxicity and genotoxicity of antibodies to native deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ros Immunol Zhurn.* 2013;7(4):428-36. (In Russ.)
16. Volkova MV, Kunder EV, Generalov II. Nuclear activity of polyclonal immunoglobulin G in patients with early rheumatoid arthritis. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2012;(1):12-8. (In Russ.)
17. Piven' NV, Burakovskiy AI, Lukhverchik LN. Pathogenetic role of autoantitelabzim at organospetsificheskoy autoimmune pathology. *Med Immunologiya.* 2011;13(2-3):145-50. (In Russ.)
18. Suchkov SV, Alekberova ZS, Khitrov AN, Shogenov ZS, Voskresenskaya OV, Gnuchev NV, i dr. Achievements and prospects of a clinical abzymologiya. *Med Immunologiya.* 2006;8(1):23-30. (In Russ.)
19. Baz K, Cimen MY, Kokturk A, Yazici AC, Eskandari G, Ikizoglu G, et al. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J.* 2003 Dec;44(6):987-90. doi: 10.3349/ymj.2003.44.6.987
20. Kunder EV, Litvyakov AM, Zykova OS, Generalov II, Volkova MV. The catalytic activity of IgG with isolated cutaneous psoriasis, psoriatic onychodystrophy and arthropathic psoriasis. *Vestn VGMU.* 2007;6(2):56-61. (In Russ.)
21. Mal'tsev KA, Khitroe AI, Vvedenskaya OYu, Ponomarenko NA, Isaeva MA, Kimova MV, i dr. Catalytic autoantibodies – the new molecular tool in a cardiology and an ophthalmology. *Terapevt Arkhiv.* 2006;78(11):70-5. (In Russ.)
22. Williamson RA, Burgoon MP, Owens GP, Ghausi O, Leclerc E, Firme L, et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb;98(4):1793-

8. doi: 10.1073/pnas.031567598
23. Sepiashvili RI, Salafet OV, Kimova MV, Kalinina EV, Martynov LA, Neuhaus O, i dr. Antibodies in a pathogenesis of demyelinating diseases of the autoimmune nature. *Allergologiya Immunologiya*. 2010;11(1):20-30. (In Russ.)
24. Kalinina EV, Ponamarenko NA, Durov OM, Peleev FN, Vorob'yev II, Kekenadze NN, i dr. Catalytic autoantibodies at an autoimmune myocarditis: clinical and pathogenetic importance. *Terapevt Arkhiv*. 2005;77(9):65-70. (In Russ.)
25. Kekenadze NN, Kalinina EV, Shogenov ZS, Paleev FN, Zemtsova ME, Gabibov AG, i dr. The possible pathogenetic and clinical importance of autoantibodies at virus myocardites. *Kardiovaskuliarni Terapiia Profilaktika*. 2005;4(4-S):156. (In Russ.)
26. Chalyk NE, Dovgalevskiy PYa, Klochkov VA, Anisimova OM, Il'in AA, Petyaev I. Value of definition the lipidokislyayushchikh of catalytic antibodies at patients with coronary heart disease. *Klin Lab Diagnostika*. 2009;(8):7-8. (In Russ.)
27. Lantsova VB, Sepp EK. Immunobiochemical characteristics of IgG antibodies in myasthenia. *Bull Exp Biol Med*. 2002 Jun;133(6):588-90.
28. Baranova SV, Buneva VN, Kharitonova MA, Sizyakina LP, Zakharova OD, Nevinskiy GA. Variety of the integraza-hydrolyzing IgG and IgM of antibodies from a blood of HIV-positive patients. *Biokhimiia*. 2011;74(12):1615-28. (In Russ.)
29. Planque S, Mitsuda Y, Taguchi H, Salas M, Morris MK, Nishiyama Y, et al. Characterization of gp120 hydrolysis by IgA antibodies from humans without HIV-infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1541-54. doi: 10.1089/aid.2007.0081
30. Planque S, Nishiyama Y, Taguchi H, Salas M, Hanson C, Paul S. Catalytic antibodies to HIV: physiological role and potential clinical utility. *Autoimmun Rev*. 2008 Jun;7(6):473-9. doi: 10.1016/j.autrev.2008.04.002
31. Uda T, Hifumi E. Super catalytic antibody and antigenase. *J Biosci Bioeng*. 2004;97(3):143-52. doi: 10.1016/S1389-1723(04)70183-8
32. Zhil'tsov IV, Generalov II, Dotsenko ML, Matveev AA. Enzymatic activity of the drugs IgG at a viral hepatitis. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 1998;(4):73-7. (In Russ.)
33. Chebodaev AK, Buneva VN, Nevinskiy GA. The DNA-hydrolyzing antibodies from a blood of patients with a viral hepatitis With. *Ros Immunol Zhurn*. 2015;9(1):41-55. (In Russ.)
34. Moiseeva AM, Zhil'tsov IV, Piskun DV, Generalov II, Semenov VM. Catalytic activity of immunoglobulins of a class G at patients with acute intestinal infections. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2007;(4):63-9. (In Russ.)
35. Okulich VK. Abzimny activity of immunoglobulins at a surgical infection. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(6):568-78. (In Russ.)
36. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV, Hayon-Sonsino D, Thorenoor N, Charpentier J, et al. Mallet High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis. *PNAS*. 2005 Mar;102(11):4109-13. doi: 10.1073/pnas.0500586102
37. Brown EL, Nishiyama Y, Dunkle JW, Aggarwal S, Planque S, Watanabe K, et al. Constitutive production of catalytic antibodies to a *Staphylococcus aureus* virulence factor and effect of infection. *J Biol Chem*. 2012 Mar;287(13):9940-51. doi: 10.1074/jbc.M111.330043
38. Hifumi E, Morihara F, Hattuchi K, Okuda T, Nishizono A, Uda T. Catalytic features and eradication ability of antibody light-chain UA15-L against *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2008 Jan;283(2):899-907. doi: 10.1074/jbc.M705674200
39. Matsuura K, Ohara K, Munakata H, Hifumi E, Uda T. Pathogenicity of catalytic antibodies: catalytic activity of Bence Jones proteins from myeloma patients with renal impairment can elicit cytotoxic effects. *Biol Chem*. 2006 May;387(5):543-8. doi: 10.1515/BC.2006.070
40. Kozyr AV, Kolesnikov AV, Zelenova NA, Savshchenko LP, Mikhailap SV, Bulina ME, et al. Autoantibodies to nuclear antigens: correlation between cytotoxicity and DNA-hydrolyzing activity. *Appl Biochem Biotechnol*. 2000 Jan-Mar;83(1-3):255-68.
41. Ramaswamy H, Swamy CV, Das MR. Purification and characterization of a high molecular weight ribonuclease from human milk. *J Biol Chem*. 1993 Feb;268(6):4181-7.
42. Hanson LA, Hahn-Zoric M, Berndes M, Ashraf R, Herias V, Jalil F, et al. Breast feeding: overview and breast milk immunology. *Acta Paediatr Jpn*. 1994 Oct;36(5):557-61.
43. Kanyshkova TG, Semenov DV, Vlasov AV, Khlimankov D, Baranovskii G, Shipitsyn MV, et al. DNA- and RNA-hydrolysing antibodies in human milk and their possible biological role. *Mol. Biol*. 1997;31:1082-91.
44. Generalov II, Korotina OL, Tikhonova SF, Generalova AG, Zheleznyak NV. Abzimny activity of polyclonal immunoglobulins of a class A. *Vestn VGMU*. 2014;13(4):42-7. (In Russ.)
45. Ermakov EA, Smirnova LP, Parkhomenko TA, Dmitrenok PS, Krotenko NM, Fattakhov NS, et al. DNA-hydrolysing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia. *Open Biol*. 2015 Sep;5(9):150064. doi: 10.1098/rsob.150064
46. Lacroix-Desmazes S, Moreau A, Sooryanarayana, Bonnemain C, Stieltjes N, Pashov A, et al. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med*. 1999 Sep;5(9):1044-7.
47. Generalov II. Complex assessment of abzimny activity of polyclonal IgG at autoimmune, viral and oncologic diseases. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2000;(3):7-12. (In Russ.)
48. Landry DW, Yang GX. Anti-cocaine catalytic antibodies – a novel approach to the problem of addiction. *J Addict Dis*. 1997;16(3):1-17. doi: 10.1300/J069v16n03_01
49. Wang J, Han Y, Liang S, Wilkinson MF. Catalytic antibody therapy against the insecticide carbaryl. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar;291(3):605-10. doi: 10.1006/bbrc.2002.6484
50. Nishi Y. Enzyme/abzyme prodrug activation systems: potential use in clinical oncology. *Curr Pharm Des*. 2003;9(26):2113-30.
51. Sharma SK, Bagshawe KD. Translating antibody directed enzyme prodrug therapy (ADEPT) and prospects for combination. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jan;17(1):1-13.
52. Shabat D, Lode HN, Pertl U, Reisfeld RA, Rader C, Lerner RA, et al. In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*.

- 2001;98(13):7528-33. doi: 10.1073/pnas.131187998
53. Hifumi E, Arakawa M, Matsumoto S, Yamamoto T, Katayama Y, Uda T. Biochemical features and antiviral activity of a monomeric catalytic antibody light-chain 23D4 against influenza A virus. FASEB J. 2015 Jun;29(6):2347-58. doi: 10.1096/fj.14-264275
54. Worrall DS, McDunn JE, List B, Reichart D, Hevener A, Gustafson T. Synthesis of an organoinsulin molecule that can be activated by antibody catalysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Nov;98(24):13514-8. doi: 10.1073/pnas.241516698
55. Ruzina ND, Ponomarenko NA, Belogurov AA, Friboulet A, Kimova MV, Misikov VK, i dr. Phenomenon of specificity and functionality of an antiteloposredovanny proteolysis and its role in demyelination mechanisms. Molekuliar Meditsina. 2010;(2):27-39. (In Russ.)
56. Ostler EL, Resmini M, Brocklehurst K, Gallacher G. Polyclonal catalytic antibodies. J Immunol Methods. 2002 Nov;269(1-2):111-24.
57. Gallacher G, Jackson CS, Searcey M, Goel R, Mellor GW, Smith CZ, et al. Catalytic antibody activity elicited by active immunisation. Evidence for natural variation involving preferential stabilization of the transition state. Eur J Biochem. 1993 May;214(1):197-207.

Submitted 09.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Жерулик С.В. – аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Information about authors:

Zherulik S.V. – postgraduate of the Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК. E-mail: polozkaya@tut.by – Жерулик Софья Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: polozkaya@tut.by – Sophia V. Zherulik.

РЕСВЕРАТРОЛ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ШЕМЕТ Ю.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 37-47.

RESVERATROL PREVENTS THE DISTURBANCES IN THE BEHAVIOR OF RATS WHICH HAVE UNDERGONE PRENATAL STRESS

BELYAEVA L.E., FEDCHENKO A.N., LAZUKO S.S., LIGETSKAYA I.V., SHEMET Y.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):37-47.

Резюме.

Цель – изучить влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне хронического стресса, на поведение, моторно-координационные функции, а также болевую чувствительность их потомства в различные возрастные периоды.

Материал и методы. Беспородные беременные крысы *Rattus Muridae* (n=32) были распределены по группам «контроль» (n=16) и «стресс» (n=16). Для моделирования хронического непредсказуемого стресса во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение 1-х суток). В каждой из групп выделяли подгруппу животных (n=8), которым в течение беременности внутрижелудочно ежедневно вводили ресвератрол в растворе 0,5% карбоксиметилцеллюлозы из расчета 10 мг/кг, и подгруппу крыс (n=8), которым в течение беременности ежедневно внутрижелудочно вводили 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы. У потомства (n=77) в 1-месячном и 3-месячном возрасте исследовали поведение в тесте «открытое поле», болевую чувствительность и моторно-координационные функции.

Результаты. Под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу, у их потомства повышалась сниженная двигательная активность и снижалась тревожность, выявляемые в тесте «открытое поле». Ресвератрол, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал снижению повышенной чувствительности к вызывающим боль тепловым стимулам и восстанавливал нарушенные моторно-координационные функции у их потомства. Эффекты от введения ресвератрола беременным крысам сохранялись у их потомства вплоть до 3-месячного возраста.

Закключение. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса предотвращает нарушения поведения их потомства.

Ключевые слова: ресвератрол, пренатальный стресс, тест «открытое поле», болевая чувствительность, моторно-координационные функции.

Abstract.

Objectives. To investigate the influence of resveratrol on the behavior, motor-coordination functions and also pain sensitivity of rats born from mothers which have undergone chronic stress during their pregnancy.

Material and methods. The experiments were carried out on 32 mongrel pregnant *Rattus Muridae* rats subdivided into the groups «control» (n=16) and «stress» (n=16). To reproduce chronic unpredictable stress these rats were deprived of food during one day with the provision of free access to water on the 2nd, the 9th and the 16th days of pregnancy; they were fixed for 20 minutes in a vertical position in the plastic box filled with water ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$) to the neck level on the 4th and the 11th days; the imitation of a predator presence (contact with *Felis* excrements during one day) was performed on the 6th and the

13th days of pregnancy. In each group there was a subgroup of animals (n=8) receiving resveratrol (10 mg/kg) in the solution of 0,5% carboxymethylcellulose via oral gavage daily and a subgroup of rats (n=8) receiving the equivalent volume of 0,5% carboxymethylcellulose solution alone during the whole period of pregnancy. The offspring's behavior at the age of 1 month and 3 months was studied in the «open field» test, their physical endurance and pain sensitivity were investigated as well.

Results. Under the influence of resveratrol, administered to pregnant rats during chronic stress, the reduced motor activity of their offspring increased and their anxiety decreased. Resveratrol given to pregnant rats during stress contributed to the reduction of hypersensitivity to thermal stimuli causing pain and the restoration of the damaged motor-coordination functions in their offspring. The effects of the resveratrol administration to pregnant rats were stable, as they persisted in their offspring up to the age of 3 months.

Conclusions. The administration of resveratrol to pregnant rats during chronic stress prevents the impairment of their offspring behavior.

Key words: resveratrol, prenatal stress, «open field» test, algesia, motor-coordination functions.

Ранее нами было установлено, что хронический стресс, воспроизводимый посредством воздействия нескольких стрессоров в разные дни беременности на организм крыс, приводит к снижению двигательной и исследовательской активности, повышению тревожности, нарушению моторно-координационных функций и повышению чувствительности к болевым стимулам у их потомства как в 1-месячном, так и в 3-месячном возрасте [1]. Так как воздействие стрессоров на организм беременных трудно прогнозируемо, особую актуальность приобретает поиск способов минимизации последствий влияния пренатального стресса на здоровье потомков. В этом смысле особенно привлекательно оценить целесообразность использования нутрицевтиков – веществ, содержащихся в пищевых продуктах, которые обладают доказанной биологической активностью и используются для профилактики и лечения различных форм патологии. Одним из таких веществ может быть полифенол ресвератрол, вещество растительного происхождения, являющееся фитоалексином и содержащееся в кожуре, косточках, деревянистых ножках и веточках красного винограда, чернике, голубике, черной смородине, гранатах, арахисе и других продуктах растительного происхождения [2, 3]. Спектр благоприятных эффектов ресвератрола весьма обширен и включает антиоксидантный, противовоспалительный, противоопухолевый, кардиопротекторный и нейропротекторный эффекты [4]. Более того, ресвератрол повышает активность и экспрессию гистоновой деацетилазы сиртуина 1 [5, 6], а, следовательно, способен вмешиваться в эпигенетические механизмы регуляции активности целого ряда генов. Именно это обстоятельство объяснило наш выбор ресвератрола для предупреждения негативных последствий пренатального стресса, так как в основе

механизмов возникновения многих из них лежат именно эпигенетические механизмы [7, 8]. Цель исследования – изучить влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне хронического стресса, на поведение, моторно-координационные функции, а также болевую чувствительность их потомства в различные возрастные периоды.

Материал и методы

Для получения потомства были отобраны по 32 беспородные самки и беспородных самца *Rattus Muridae*, которые находились в стандартных условиях вивария и получали стандартный рацион питания. Самцов и самок высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали две группы: 1-группа «контроль» (16 самок), 2 - группа «стресс» (16 самок). Крыс группы «стресс» во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни беременности воспроизводили имобилизационный стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника, обеспечивая контакт крыс с экскрементами *Felis* в течение одних суток. Половине беременных самок в каждой группе вводили ресвератрол (Sigma, USA, 10 мг/кг) в одно и то же время утром натошак в течение всего периода беременности, причем для повышения биодоступности ресвератрола его добавляли в 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы, как это было рекомендовано S. Das [9]. Другой

половине беременных крыс каждой группы вводили эквивалентный объем 0,5% карбоксиметилцеллюлозы. Поведение потомства крыс исследовали в тесте «открытое поле» в возрасте 1 и 3 месяцев в течение 3 минут в утренние часы в затененной комнате с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0. Двигательную активность исследуемых животных оценивали по дистанции их перемещения в центральной зоне и на периферии поля, по процентному соотношению продолжительности нахождения крыс в разных зонах, а также по длительности замирания в центральной, периферической зонах и общему времени замирания. Об исследовательской активности животных судили по количеству вертикальных стоек, а об эмоциональности животных – по количеству болюсов. Для оценки моторно-координационной функции и выносливости потомство крыс в возрасте 1 и 3 месяцев помещали на вращающийся со скоростью 30-35 об/мин валик ротарода, предварительно адаптировав животных в течение 7 дней. Моторно-координационную функцию оценивали по времени, в течение которого крысы удерживались на вращающемся валике ротарода. Болевую чувствительность потомства в возрасте 1 и 3 месяцев изучали с помощью прибора Panlab Harvard LE7106. Крысу фиксировали в пластиковом пенале, хвост располагали под сфокусированным источником тепла от галогенной лампы (50 Вт – 12 В) различной интенсивности. При возникновении дискомфорта крыса внезапно подергивала хвостом, что автоматически останавливало стимуляцию и таймер для измерения времени реакции животного. Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде Me (15%; 85%), проводили с помощью программы «Statistica 10.0», с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Введение ресвератрола беременным крысам контрольной группы приводило к следующим изменениям поведения их 1-месячного потомства-самок в тесте «открытое поле»: статистически значимо (на 5,9% по сравнению с таковым у самок аналогичного возраста, матери которых не получали ресвератрол во время беременности) уменьшалось время пребывания этих крыс в периферической зоне поля, выраженное в

% от всего времени исследования, а время пребывания этих крыс в центральной зоне поля, наоборот, возрастало в 4,5 раза (табл. 1). К 3-месячному возрасту различия, характеризующие поведение потомства-самок, родившегося у контрольных крыс, получавших и не получавших ресвератрол, полностью исчезали. У 1-месячных и 3-месячных самцов-потомства контрольной группы, матери которых получали ресвератрол во время беременности, показатели, характеризующие поведение их в тесте «открытое поле», статистически значимо не отличались от таковых, выявленных у самцов-потомства соответствующего возраста, родившегося у контрольных крыс, которым ресвератрол во время беременности не вводили (табл. 2).

У потомства-самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, в 1-месячном возрасте показатели, характеризующие их поведение в тесте «открытое поле», не отличались от таковых у контрольного потомства-самок аналогичного возраста, однако уже к 3-месячному возрасту у них изменялось соотношение продолжительности пребывания в периферической и центральной зонах поля (табл. 1). Так, продолжительность их пребывания в периферической зоне статистически значимо увеличилась на 6,6%, а дистанция их перемещения в этой зоне – на 10,9% (сравнение с показателями группы «потомство-стресс-самки» 3-месячного возраста); в центральную зону поля эти крысы практически не выходили и не передвигались в ней. Количество вертикальных стоек у крыс этой группы в 2,1 раза было ниже такового у контрольного потомства-самок аналогичного возраста. Эти данные свидетельствуют о пассивности и низкой исследовательской активности 3-месячных крыс-самок, перенесших пренатальный стресс.

Введение ресвератрола беременным крысам группы «стресс» привело к тому, что у их 1-месячного потомства-самок сократились время пребывания в периферической зоне поля и дистанция перемещения в этой зоне на 5,1 и 10,0%, соответственно (сравнение с показателями группы «потомство-стресс-самки» аналогичного возраста (табл. 1). Напротив, под влиянием ресвератрола у пренатально стрессированных 1-месячных самок увеличивались продолжительность их пребывания в центральной зоне поля и дистанция перемещения в центральной зоне поля в 6,1 и 8,8 раза, соответственно, по сравнению с

Таблица 1 – Влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне действия стрессоров, на характер изменения поведенческой активности их потомства-самок в тесте «открытое поле»

Показатели	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	98,37 (96,12; 99,57)	92,59* (92,10; 95,93)	99,01 (98,04; 100,00)	93,97* [#] (89,60; 95,36)	93,84 (88,77; 96,77)	93,05 (92,61; 96,75)	100,00* (98,51; 100,00)	96,05 [#] (82,90; 98,37)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	1,64 (0,43; 3,88)	7,41* (4,07; 7,90)	0,99 (0,00; 1,96)	6,04* [#] (4,64; 10,40)	6,17 (3,23; 11,23)	6,96 (3,25; 7,39)	0,00* (0,00; 1,49)	3,95 [#] (1,46; 17,10)
Дистанция в периферической зоне, %	96,58 (91,23; 99,31)	93,77 (90,07; 98,67)	98,75 (96,42; 100,00)	88,88* [#] (72,37; 95,92)	90,19 (82,95; 94,06)	89,56 (86,07; 92,87)	100,00* (95,68; 100,00)	90,61 [#] (79,61; 97,69)
Дистанция в центральной зоне, %	2,41 (0,00; 8,77)	6,23 (1,33; 9,93)	1,26 (0,00; 3,58)	11,13* [#] (4,08; 27,63)	9,82 (5,94; 17,05)	10,44 (7,13; 13,93)	0,00* (0,00; 4,32)	7,92 [#] (2,31; 20,39)
Длительность замирания в периферической зоне, %	47,69 (33,35; 57,62)	40,43 (33,87; 59,42)	47,19 (36,26; 54,49)	45,36 (36,60; 57,03)	49,92 (22,11; 69,01)	51,50 (46,90; 75,77)	60,85 (33,15; 82,71)	44,89 (14,29; 67,53)
Длительность замирания в центральной зоне, %	0,00 (0,00; 0,27)	0,00 (0,00; 5,36)	0,00 (0,00; 0,07)	0,09 (0,00; 1,62)	1,17 (0,00; 8,58)	0,52 (0,20; 3,14)	0,00* (0,00; 0,37)	0,43 [#] (0,00; 6,63)
Общая длительность замирания, %	47,83 (33,35; 57,62)	40,43 (33,87; 64,78)	48,27 (36,33; 54,49)	46,66 (36,60; 57,57)	50,58 (22,11; 77,59)	53,17 (47,10; 78,56)	60,85 (33,15; 82,71)	44,99 (17,93; 70,01)
Количество болюсов	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 3,00)
Количество вертикальных стоек	15,00 (5,00; 16,00)	12,50 (10,00; 22,00)	11,50 (8,00; 16,00)	13,50 (10,00; 18,00)	10,50 (7,00; 15,00)	8,50 (5,00; 12,00)	5,00* (2,00; 8,00)	8,00 [#] (6,00; 17,00)

Примечание: * $p \leq 0,05$ – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; $\#p \leq 0,05$ – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

Таблица 2 – Влияние ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне действия стрессоров, на характер изменения поведенческой активности их потомства-самцов в тесте «открытое поле»

Показатели	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	97,78 (96,39; 99,42)	97,58 (96,30; 99,77)	98,16 (93,57; 99,94)	96,13 *, # (94,59; 97,67)	94,24 (89,94; 98,70)	98,34 (93,92; 99,29)	99,52* (98,35; 100,00)	94,12# (88,22; 95,96)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	2,22 (0,58; 3,61)	2,42 (0,23; 3,70)	1,46 (0,06; 6,43)	3,88 *, # (2,33; 5,41)	5,77 (1,30; 10,06)	1,66 (0,71; 4,19)	0,48* (0,00; 1,65)	5,89# (4,04; 11,78)
Дистанция в периферической зоне, %	94,81 (90,83; 99,06)	96,41 (87,47; 98,66)	96,61 (86,64; 99,65)	94,17 (88,93; 96,11)	82,79 (65,99; 92,54)	91,95 (83,53; 95,11)	98,24* (76,30; 100,00)	88,57# (79,54; 93,99)
Дистанция в центральной зоне, %	5,19 (0,94; 9,17)	3,59 (1,34; 12,53)	2,49 (0,35; 13,36)	5,84 (3,89; 11,07)	17,21 (7,46; 34,01)	6,43 (4,89; 10,53)	1,76* (0,00; 23,70)	11,44# (6,01; 20,46)
Длительность замирания в периферической зоне, %	39,53 (21,68; 57,55)	43,02 (24,60; 57,81)	60,19* (37,62; 64,99)	51,79 (42,93; 75,33)	40,12 (16,67; 74,06)	68,25 (35,49; 80,73)	74,26* (61,65; 93,03)	46,21# (19,10; 77,51)
Длительность замирания в центральной зоне, %	0,00 (0,00; 1,33)	0,00 (0,00; 1,09)	0,07 (0,00; 1,39)	0,69 (0,00; 1,83)	0,04 (0,00; 2,01)	0,26 (0,00; 1,27)	0,00 (0,00; 0,61)	0,83 (0,00; 6,33)
Общая длительность замирания, %	39,53 (21,68; 58,18)	43,02 (37,03; 58,90)	60,35* (37,66; 68,05)	52,77 (43,01; 76,31)	41,12 (16,67; 77,69)	69,52 (51,45; 88,26)	74,31* (61,65; 93,91)	46,31# (19,10; 81,17)
Количество болюсов	0,00 (0,00; 4,00)	0,00 (0,00; 3,00)	1,00 (0,00; 3,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 5,00)	0,00 (0,00; 3,00)	0,50 (0,00; 3,00)	1,50 (0,00; 6,00)
Количество вертикальных стоек	12,00 (9,00; 13,00)	12,00 (11,00; 14,00)	12,00 (8,00; 13,00)	14,50 (9,00; 18,00)	7,00 (3,00; 10,00)	4,00 (2,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)	5,50 (3,00; 10,00)

Примечание: * $p \leq 0,05$ – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; # $p \leq 0,05$ – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

показателями, полученными у самок этого же возраста, родившихся у крыс группы «стресс». Сходный характер изменения показателей, характеризующих поведение пренатально стрессированных крыс в условиях введения их матерям ресвератрола во время беременности, выявлялся и у 3-месячных самок. Под действием ресвератрола изменялось соотношение продолжительности пребывания пренатально стрессированных самок в центральной и периферической зонах поля, а также дистанция перемещения в этих зонах: в периферической зоне продолжительность пребывания снизилась на 3,9%; дистанция перемещения – на 9,4%; статистически значимо увеличились продолжительность пребывания в центральной зоне поля, дистанция перемещения в ней и продолжительность замирания крыс в этой зоне поля; количество вертикальных стоек под влиянием ресвератрола увеличилось в 1,6 раза (сравнение с соответствующими показателями группы «потомство-самки-стресс», табл. 1). Следовательно, в условиях применения ресвератрола самки, перенесшие пренатальный стресс, становились менее тревожными и более активными, причем такие эффекты оказались достаточно стойкими и сохранились у них вплоть до 3-месячного возраста.

У 1-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, увеличивались длительность замирания в периферической зоне поля и общая длительность замирания на 52,3 и 52,7%, соответственно, по сравнению с такими показателями группы «потомство-контроль-самцы» аналогичного возраста (табл. 2). В 3-месячном возрасте у пренатально стрессированных самцов увеличивались процентные соотношения длительности пребывания в периферической зоне поля и дистанция перемещения в ней на 5,6 и 18,7%, соответственно; напротив, уменьшались процентные соотношения времени пребывания таких крыс в центральной зоне поля и дистанция перемещения в ней в 12,0 и 9,8 раза, соответственно; увеличивалась длительность замирания в периферической зоне поля и общая длительность замирания в 1,9 и 1,8 раза, соответственно (сравнение с показателями группы «потомство-контроль-самцы»). Следовательно, пренатально стрессированные самцы оказались менее активными и характеризовались большим уровнем тревожности.

Под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, нарушения поведения

их потомства-самцов были выражены в гораздо меньшей степени. Так, в 1-месячном возрасте в группе самцов «потомство «стресс+ресвератрол» статистически значимо сокращалась продолжительность пребывания крыс в периферической зоне поля, при этом пренатально стрессированные самцы начинали активно выходить в центральную зону поля. Процентное соотношение времени их пребывания в центральной зоне поля в 2,7 раза превысило показатель, полученный у пренатально стрессированных самцов, матери которых не получали ресвератрол во время беременности. Более того, этот показатель превысил таковой, обнаруженный в группе «1-месячное потомство-контроль», на 74,8%. К 3-месячному возрасту «следы» воздействия ресвератрола не исчезали. Под его влиянием у крыс-самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, уменьшались процентные соотношения продолжительности пребывания в периферической зоне поля и дистанции перемещения на 5,4 и 9,8%, соответственно, при уменьшении длительности замирания в этой зоне и общей длительности замирания в 1,6 раза (сравнение с показателями группы «3-месячное потомство-стресс-самцы»); продолжительность пребывания крыс в центральной зоне поля и дистанция перемещения в ней, наоборот, возрастали в 12,3 и 6,5 раз, соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что введение ресвератрола беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу во время беременности, предупреждает появление у их половозрелого потомства-самцов повышенного уровня тревожности и повышает активность такого потомства.

Имеются многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие способность ресвератрола изменять поведение экспериментальных животных. Так, при однократном внутрибрюшинном введении самцам крыс линии Вистар транс-ресвератрола в дозе 10 или 20 мг/кг за 30 мин. до выполнения теста принудительного плавания в тесте было выявлено статистически значимое уменьшение времени иммобилизации крыс при их сохраненной двигательной активности [10], что свидетельствует об антидепрессантном действии ресвератрола. Сходное действие ресвератрола было также показано у крыс-самцов линии Вистар, которых подвергали «хроническому непредсказуемому стрессу» в течение 4 недель, хотя при этом использовались более высокие дозы ресвератрола – 80 мг/

кг/внутрибрюшинно в течение всего времени моделирования стресса. Ресвератрол уменьшал выраженность постстрессорных нарушений, изменяя степень предпочтения крысами сахарозы, снижая время иммобилизации крыс и увеличивая их двигательную активность; кроме того, под его влиянием снижалась интенсивность перекисного окисления липидов и увеличивалась активность супероксиддисмутазы. Помимо этого, в гиппокампе самцов, перенесших стресс, ресвератрол увеличивал сниженную степень фосфорилирования протеинкиназы Akt и увеличивал экспрессию mTOR [11], являющейся «сенсором» нутритивного статуса клеток и вовлеченной в регуляцию многочисленных нейрональных сигнальных путей, нарушение которых является важным патогенетическим механизмом целого ряда психоэмоциональных и неврологических расстройств. На этой же модели «хронического непредсказуемого стресса» было показано, что 35-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 20 мг/кг способствовало улучшению сниженных после стресса параметров, характеризующих пространственное обучение крыс; кроме того, ресвератрол способствовал снижению повышенных концентраций провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 [12]. Антиапоптотическое действие ресвератрола при хроническом иммобилизационном стрессе было также показано группой Wang X. и соавт. Эти исследователи обнаружили, что внутрибрюшинное введение ресвератрола крысам в дозе 80 мг/кг в течение 3 недель способствует увеличению экспрессии в нейронах гиппокампа BDNF, сниженной после иммобилизационного стресса, а также способствует увеличению содержания в этих нейронах мРНК белка Bcl-2, относящегося к группе антиапоптотических белков семейства Bcl [13]. Ресвератрол также снижал выраженность реактивного ответа астроглии на повреждение нейронов в области зубчатой извилины гиппокампа и уменьшал снижение содержания основного белка миелина в левом полушарии, уменьшал выраженность образования АФК в суспензии клеток мозга экспериментальных животных и предотвращал развитие дисфункции митохондрий этих клеток. На организменном уровне ресвератрол снижал выраженность тревожности и неophobia 90-дневных крыс с экспериментальной ишемией/реперфузией мозга, что выявлялось в тестах «открытое поле» и при использовании лабиринта в виде «пластины с отверстиями», а также восста-

навливал рабочую память экспериментальных животных [14]. Таким образом, доказана способность ресвератрола корректировать психоневрологические расстройства. Однако особенностью нашего эксперимента было изучение «следов» действия ресвератрола у потомства, матери которых получали этот полифенол во время беременности в относительно низких дозах. Полученные нами данные о способности ресвератрола предупреждать негативные эффекты пренатального стресса на поведение их потомства в тесте «открытое поле» в 1-месячном и 3-месячном возрасте свидетельствуют, по-видимому, о его эпигенетическом действии [15] и способности восстанавливать нарушенный дисбаланс между возбуждающими и тормозными процессами в нейронах центральной нервной системы, а также восстанавливать процессы синаптической пластичности в развивающемся мозге пренатально стрессированных крыс.

Введение ресвератрола беременным крысам контрольной группы не привело к статистически значимому изменению продолжительности пребывания их потомства-самок на вращающемся валике ротарода. Продолжительность пребывания на вращающемся валике ротарода 1-месячных самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, была в 4,8 раза ниже, чем у самок аналогичного возраста, родившихся у контрольных крыс (табл. 3), причем эти различия исчезали к 3-месячному возрасту. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса способствовало тому, что время пребывания их 1-месячного потомства-самок на вращающемся валике ротарода возрастало в 3,3 раза и не отличалось от такого показателя, обнаруженного у потомства-самок контрольных крыс.

У самцов, перенесших пренатальный стресс, напротив, уменьшение продолжительности пребывания на вращающемся валике ротарода в 4 раза было зарегистрировано лишь в 3-месячном возрасте (сравнение с показателем группы «потомство-самцы-контроль»). Время пребывания 3-месячных самцов группы «потомство-стресс+ресвератрол» на вращающемся валике ротарода возрастало в 6,3 раза, по сравнению с аналогичным показателем, зарегистрированным в группе пренатально стрессированных 3-месячных самцов, матери которых не получали ресвератрол во время беременности. Следовательно, введение ресвератрола в организм беременных

Таблица 3 – Время пребывания (сек.) потомства крыс, перенесших стресс в пренатальном периоде, на вращающемся валике ротарода в возрасте 1 и 3 месяцев

Пол животных	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль»	Потомство «Контроль+ресвератрол»	Потомство «Стресс»	Потомство «Стресс+ресвератрол»	Потомство «Контроль»	Потомство «Контроль+ресвератрол»	Потомство «Стресс»	Потомство «Стресс+ресвератрол»
самки	14,50 (4,00; 20,00) (n=10)	18,50 (10,00; 21,00) (n=8)	3,00 * (1,00; 11,00) (n=10)	10,00 # (6,00; 15,00) (n=10)	7,50 (0,00; 14,00) (n=10)	16,00 (7,00; 26,00) (n=8)	6,50 (1,00; 18,00) (n=10)	8,00 (1,00; 19,00) (n=10)
самцы	9,00 (4,00; 16,00) (n=10)	13,00 (1,00; 31,00) (n=9)	4,00 (0,00; 15,00) (n=10)	6,50 (4,00; 13,00) (n=10)	6,00 (3,00; 16,00) (n=10)	14,00 (0,00; 27,00) (n=9)	1,50 * (0,00; 4,00) (n=10)	9,50 # (1,00; 16,00) (n=10)

Примечание: * $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; # $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

Таблица 4 – Продолжительность неподвижного контакта хвоста крыс-самок, перенесших пренатальный стресс, с источником теплового излучения различной интенсивности, вызывающего дискомфорт, сек.

Фокус теплового излучения	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ресвератрол» (n=8)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ресвератрол» (n=10)
Фокус 30	11,91 (7,82; 14,03)	11,21 (8,75; 12,67)	6,18 * (4,91; 9,69)	10,07 # (9,10; 10,89)	10,17 (8,05; 12,27)	10,51 (5,95; 18,89)	9,37 (8,12; 10,47)	9,55 (7,62; 11,75)
Фокус 60	3,45 (2,93; 7,82)	3,99 (2,90; 5,07)	2,76 * (1,89; 3,35)	3,79 # (2,61; 4,68)	4,49 (3,77; 4,98)	6,10 (3,78; 8,17)	3,02 * (2,49; 3,28)	5,98* # (4,95; 7,90)

Примечание: * $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; # $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

крыс на фоне хронического стресса предупреждало снижение физической выносливости и нарушение моторно-координационных функций их потомства.

Время неподвижного контакта хвоста с источником как низкоинтенсивного, так и высокоинтенсивного теплового излучения, вызывающего дискомфорт, у 1-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, было снижено на 48,1 и 20%, соответственно, по сравнению с таковым, зарегистрированным у 1-месячных самок-потомства контрольных крыс (табл. 4). В 3-месячном возрасте у пренатально стрессированных самок

уменьшалась продолжительность неподвижного контакта хвоста только с источником высокоинтенсивного излучения на 32,7%, по сравнению с продолжительностью такого контакта у контрольного потомства-самок аналогичного возраста. Под влиянием ресвератрола продолжительность неподвижного контакта хвоста у пренатально стрессированных самок статистически значимо возрастала в 1-месячном возрасте – на 62,9 и 37,3% при низкоинтенсивном и высокоинтенсивном тепловом излучении, соответственно, а в 3-месячном возрасте – в 1,9 раза при высокоинтенсивном тепловом излучении (сравнение со

временем неподвижного контакта хвоста крыс с источником вызывающего дискомфорт теплового излучения у самок группы «потомство-стресс»).

У 1-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, время неподвижного контакта хвоста с источником низкоинтенсивного и высокоинтенсивного теплового излучения также было снижено на 24,8 и 42,1%, соответственно, по сравнению с временем, зарегистрированным у 1-месячных самцов, родившихся у контрольных крыс (табл. 5). В 3-месячном возрасте у самцов группы «потомство-стресс» эти показатели также были значительно (в 1,4 и 1,8 раза) меньше при действии дискомфортного низкоинтенсивного и высокоинтенсивного теплового излучения, соответственно. Введение ресвератрола в организм беременных крыс на фоне моделирования у них стресса приводило к тому, что время неподвижного контакта хвоста с источником теплового излучения значительно возрастало и статистически значимо не отличалось от контрольных показателей.

Таким образом, уменьшение времени, в течение которого потомство крыс, подвергавшихся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, не реагировало на действие дискомфортного для них теплового излучения, свидетельствует о повышении их чувствительности к действию эпикритической боли. Эти результаты косвенно указывают на возможные морфологические и функциональные изменения структур, вовлеченных в передачу болевых импульсов от поверхностных рецепторов кожи.

Нами выявлена способность ресвератрола, вводимого беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, снижать повышенную болевую чувствительность у их потомства. Это согласуется с результатами исследований, свидетельствующих о способности ресвератрола повышать порог чувствительности к висцеральной боли и тепловому излучению, вызывающему дискомфорт [16]. Вообще же, ресвератрол способен изменять активность практически всех компонентов ноцицептивной системы [17]. Таким образом, полифенол ресвератрол может быть использован для предотвращения нарушений поведения, обусловленных пренатальным стрессом.

Заключение

Результаты исследования, выполненного нами, позволяют сделать следующие выводы:

1. Ресвератрол, вводимый беременным крысам, подвергавшимся хроническому стрессу, предупреждает нарушения поведения их потомства, что характеризуется повышением активности и снижением тревожности у пренатально стрессированных животных, выявляемых в тесте «открытое поле» в 1-месячном и 3-месячном возрасте.

2. Введение ресвератрола беременным крысам на фоне хронического стресса способствует снижению повышенной чувствительности к болевым стимулам у их потомства.

Таблица 5 – Продолжительность неподвижного контакта хвоста крыс-самцов, перенесших пренатальный стресс, с источником теплового излучения различной интенсивности, вызывающего дискомфорт, сек.

Фокус теплового излучения	Группы крыс							
	1-месячное потомство				3-месячное потомство			
	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)	Потомство «Контроль» (n=10)	Потомство «Контроль+ ресвератрол» (n=9)	Потомство «Стресс» (n=10)	Потомство «Стресс+ ресвератрол» (n=10)
Фокус 30	12,33 (8,70; 13,90)	10,41 (8,62; 14,60)	9,27 * (6,29; 10,91)	10,68 (8,39; 14,19)	10,81 (9,75; 11,28)	11,66 (8,68; 20,00)	7,95 * (5,75; 11,08)	10,26# (9,55; 10,82)
Фокус 60	3,78 (2,73; 5,81)	3,71 (2,40; 6,13)	2,19 * (1,80; 2,71)	4,25# (2,54; 4,66)	5,56 (4,58; 7,15)	5,05 (3,85; 8,65)	3,17 * (2,14; 4,03)	5,17# (4,85; 6,48)

Примечание: * $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-контроль» соответствующего возраста; # $p < 0,05$ – сравнение с группой «потомство-стресс» соответствующего возраста.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь 2.29 на 2016-2017 гг. «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».

Литература

1. Хронический непредсказуемый стресс у беременных крыс и здоровье их потомства / Л. Е. Беляева [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 852–863.
2. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries / S. Skrovankova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015 Oct. – Vol. 16, N 10. – P. 24673–24706.
3. Dohadwala, M. M. Grapes and cardiovascular disease / M. M. Dohadwala, J. A. Vita // J. Nutr. – 2009 Sep. – Vol. 139, N 9. – P. 1788S–1793S.
4. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans / J. Gambini [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2015. – Vol. 2015. – P. 837042.
5. Xia, N. Resveratrol and endothelial nitric oxide / N. Xia, U. Förstermann, H. Li // Molecules. – 2014 Oct. – Vol. 19, N 10. – P. 16102–16121.
6. Metabolic stress induces cognitive disturbances and inflammation in aged mice: protective role of resveratrol / V. Palomera-Avalos [et al.] // Rejuvenation Res. – 2017 Jun. – Vol. 20, N 3. – P. 202–217.
7. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice / E. Dong [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2015 Mar. – Vol. 77, N 6. – P. 589–596.
8. Louey, S. The prenatal environment and later cardiovascular

- disease / S. Louey, K. L. Thornburg // Early Hum. Dev. – 2005 Sep. – Vol. 81, N 9. – P. 745–751.
9. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol / S. Das [et al.] // Pharm. Res. – 2008 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. 2593–2600.
10. The effects of resveratrol on rat behaviour in the forced swim test / J. Samardzic [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2013 Sep-Oct. – Vol. 141, N 9/10. – P. 582–585.
11. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex / S. Liu [et al.] // Behav. Brain Res. – 2016 Apr. – Vol. 302. – P. 191–199.
12. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir [et al.] // Physiol. Behav. – 2015 Jan. – Vol. 138. – P. 297–304.
13. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats / X. Wang [et al.] // Brain Res. Bull. – 2016 Jul. – Vol. 125. – P. 134–143.
14. Pretreatment with resveratrol prevents neuronal injury and cognitive deficits induced by perinatal hypoxia-ischemia in rats / O. Arteaga [et al.] // PLOS One. – 2015 Nov. – Vol. 10, N 11. – P. e0142424.
15. Trans-resveratrol enriched maternal diet protects the immature hippocampus from perinatal asphyxia in rats / S. Isac [et al.] // Neurosci. Lett. – 2017 Jul. – Vol. 653. – P. 308–313.
16. Analgesic and anti-inflammatory activities of resveratrol through classic models in mice and rats / G. Wang [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5197567.
17. Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol / M. Takeda [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016 Oct. – Vol. 17, N 10.

Поступила 21.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. Chronic unpredictable stress at pregnant rats and health of their posterity. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2016;102(7):852-63. (In Russ.)
2. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. Int J Mol Sci. 2015 Oct;16(10):24673-706. doi: 10.3390/ijms161024673.
3. Dohadwala MM, Vita JA. Grapes and cardiovascular disease. J Nutr. 2009 Sep;139(9):1788S-93S. doi: 10.3945/jn.109.107474.
4. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:837042. doi: 10.1155/2015/837042.
5. Xia N, Förstermann U, Li H. Resveratrol and endothelial nitric oxide. Molecules. 2014 Oct;19(10):16102-21. doi:

- 10.3390/molecules191016102.
6. Palomera-Ávalos V, Griñán-Ferré C, Izquierdo V, Camins A, Sanfeliu C, Pallàs M. Metabolic stress induces cognitive disturbances and inflammation in aged mice: protective role of resveratrol. Rejuvenation Res. 2017 Jun;20(3):202-217. doi: 10.1089/rej.2016.1885.
7. Dong E, Dzitoyeva SG, Matrisciano F, Tueting P, Grayson DR, Guidotti A. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. Biol Psychiatry. 2015 Mar;77(6):589-96. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.012.
8. Louey S, Thornburg KL. The prenatal environment and later cardiovascular disease. Early Hum Dev. 2005 Sep;81(9):745-51.
9. Das S, Lin HS, Ho PC, Ng KY. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol. Pharm Res. 2008 Nov;25(11):2593-600. doi: 10.1007/s11095-008-9677-1.
10. Samardzic J, Jadzić D, Radovanović M, Jancić J, Obradović DI, Gojković-Bukarica L, et al. The effects of resveratrol on

- rat behaviour in the forced swim test. *Sap Arh Celok Lek.* 2013 Sep-Oct;141(9-10):582-5.
11. Liu S, Li T, Liu H, Wang X, Bo S, Xie Y, Bai X, et al. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2016 Apr;302:191-9. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.037.
 12. Yazir Y, Utkan T, Gacar N, Aricioglu F. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav.* 2015 Jan;138:297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010.
 13. Wang X, Xie Y, Zhang T, Bo S, Bai X, Liu H, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:134-43. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.06.014.
 14. Arteaga O, Revuelta M, Urigüen L, Álvarez A, Montalvo H, Hilario E. Pretreatment with resveratrol prevents neuronal injury and cognitive deficits induced by perinatal hypoxia-ischemia in rats. *PLoS One.* 2015 Nov;10(11):e0142424. doi: 10.1371/journal.pone.0142424.
 15. Isac S, Panaitescu AM, Spataru A, Iesanu M, Totan A, Udriste A, et al. Trans-resveratrol enriched maternal diet protects the immature hippocampus from perinatal asphyxia in rats. *Neurosci Lett.* 2017 Jul;653:308-313. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.003.
 16. Wang G, Hu Z, Song X, Cui Q, Fu Q, Jia R, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of resveratrol through classic models in mice and rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:5197567. doi: 10.1155/2017/5197567.
 17. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, Kubota Y, Shimazu Y. Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct;17(10). doi:10.3390/ijms17101702

Submitted 21.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Федченко А.Н. – м.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лигецкая И.В. – м.б.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Шемет Ю.Н. – студент 4-го курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Fedchenko A.N. – Master of Medical Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Ligetskaya I.V. – Master of Biological Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Shemet Y.N. – the fourth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕПСИСА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

ЖИЛИНСКИЙ Е.В.^{1,2}

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 48-57.

THE COMPLEX METHOD OF MEDICAL SEPSIS PROPHYLAXIS IN SEVERELY BURNED PATIENTS

ZHYLINSKI Y.V.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):48-57.

Резюме.

Гиперметаболический синдром у тяжело обожженных пациентов приводит ко вторичному иммунодефициту, снижению скорости эпителизации ран и транслокации микроорганизмов в кишечнике, тем самым способствуя развитию сепсиса. Несмотря на множество подходов к коррекции гиперметаболизма, цели лечения остаются не достигнутыми.

Цель исследования – оценить эффективность метода комплексной медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни.

Материалы и методы. Проводилось когортное исследование тяжело обожженных пациентов (индекс тяжести поражения свыше 30 единиц) с высокой вероятностью сепсиса. Комплексный метод профилактики сепсиса путём коррекции гиперметаболического синдрома ожоговой болезни включал временное закрытие ран трупной кожей с методикой предотвращения раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глютамином и β -блокаторы.

Результаты. Комплексный метод профилактики сепсиса увеличил срок существования кожного аллодермотрансплантата без отторжения в 2,14 раза ($p<0,001$). Используемый метод способствовал росту альбумина в 1,25 раза ($p<0,001$), сывороточного белка в 1,15 раза ($p=0,001$) и IgG в 1,48 раза ($p=0,020$), уменьшал долю нейтрофилов в 1,26 раза ($p=0,001$), уровень С-реактивного белка в 2,26 раза ($p=0,021$) и уровень прокальцитонина в 6,55 раза ($p=0,005$). Применение метода предотвращения раннего отторжения кожного аллотрансплантата, энтерального питания дипептинизированным глютамином, β -блокаторов привело к снижению доли пациентов с сепсисом в 1,97 раза ($p=0,004$), летальности в 2,17 раза ($p=0,044$).

Закключение. Комплексный метод медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни, включающий в себя мероприятия по предотвращению раннего отторжения кожного аллодермотрансплантата, энтеральное питание препаратами защищенного глютамина, β -блокаторы, уменьшал долю пациентов с сепсисом в 1,97 раза и увеличивал эффективность лечения тяжело обожженных пациентов в 1,31 раза.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, сепсис, профилактика, аллопластика, энтеральное питание, β -блокаторы.

Abstract.

The hypermetabolic syndrome in severely burnt patients leads to secondary immunodeficiency, the decrease in wounds epithelialization, and translocation of microorganisms in the intestine, thereby contributing to the development of sepsis. Despite many approaches to the correction of hypermetabolism the goals of treatment remain unreached.

Objectives. To develop a method for the prevention of sepsis in a burn disease by correcting the hypermetabolic syndrome and to evaluate its efficacy.

Material and methods. A cohort study of severely burnt patients with a high probability of sepsis was conducted. The

complex method of preventing sepsis by correcting the hypermetabolic syndrome of a burn disease included the temporary closure of wounds with the cadaveric skin, with the technique of preventing early rejection of an allograft, enteral feeding with the preparations of protected glutamine and β -blockers.

Results. The complex method of preventing sepsis 2,14 times ($p < 0,001$) increased the lifetime of the skin allograft without rejection. The applied method 1,25 time ($p < 0,001$) contributed to the increase of albumin, serum protein – 1,15 time ($p = 0,001$) and IgG – 1,48 time ($p = 0,020$), 1,26 time ($p = 0,001$) reduced the proportion of neutrophils, the value of C-reactive protein – 2,26 times ($p = 0,021$) and the level of procalcitonin – 6,55 times ($p = 0,005$). The use of the method of preventing early rejection of the skin allograft, enteral feeding with glutamine, β -blockers led to 1,97 time ($p = 0,004$) decrease in the proportion of patients with sepsis, lethality – 2,17 times ($p = 0,044$).

Conclusions. The complex method of preventing sepsis in case of a burn disease, including the prevention of early skin allograft rejection, enteral feeding with the preparations of protected glutamine, beta-blockers, resulted in 1,97-fold reduction in the proportion of patients with sepsis, and 1,31 time increased the effectiveness of treatment of severely burnt patients.

Key words: burn disease, sepsis, prophylaxis, skin alloplasty, enteral feeding, β -blockers.

По данным ВОЗ, летальность от ожоговых повреждений занимает 3-е место среди всех внешних причин смерти вместе с отравлениями и случаями суицидов. В Республике Беларусь каждый год регистрируется около 27000 случаев ожоговой травмы, 9000 пострадавших требуется стационарное лечение. Наиболее опасным осложнением ожоговой болезни является ожоговый сепсис [1, 2]. Частота сепсиса у тяжело обожженных пациентов достигает 42,5% с летальностью 65% и выше. Успехи, достигнутые в области инфузионной терапии, нутритивной поддержки, искусственной вентиляции легких, хирургического лечения ожоговых ран, не только привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с фатальной травмой, но и способствовали росту инфекционных осложнений. Ежегодный прирост частоты случаев сепсиса достигает 8,7% [3].

Санация возможных очагов инфекции, использование абактериальных сред и индивидуального ухода, иммунопрофилактика, антибиотикопрофилактика недостаточно эффективны в профилактике сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью [3]. Выполнение обширных некрэктомий с одномоментной аутодермопластикой на площади свыше 10% п.т. не всегда возможно, а в ряде случаев приводит к увеличению случаев раннего сепсиса [4]. Данные обстоятельства требуют разработки эффективных методов профилактики сепсиса с учетом патогенеза ожоговой болезни.

Ожоговая болезнь сопровождается развитием гиперметаболического синдрома, который включает в себя гипердинамические изменения системы кровообращения, гипервентиляцию, нарушения утилизации глюкозы, катаболизм белков и липидов. Смысл развития гиперметаболи-

ческого синдрома – обеспечение достаточного количества энергии и пластического материала для поддержания основных органов и систем при ожоговой болезни. Гиперметаболический синдром у тяжело обожженных пациентов приводит ко вторичному иммунодефициту, снижению скорости эпителизации ран, гипостатической пневмонии, транслокации микроорганизмов в кишечнике, тем самым способствуя развитию сепсиса [5-8]. Коррекция гиперметаболического синдрома в целях профилактики сепсиса у тяжело обожженных пациентов на данный момент изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить эффективность метода комплексной медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни.

Материал и методы

Нами был применен комплексный метод медицинской профилактики сепсиса, включающий в себя временное закрытие ран трупной кожей с мероприятиями по предотвращению раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глутамином и β -блокаторы (метопролол 75-200 мг/сут). Аллодермотрансплантация выполнялась после некрэктомии и на гранулирующих ранах. Для предотвращения раннего отторжения кожный аллотрансплантат дважды отмывали в 0,9% водном растворе натрия хлорида, далее обрабатывали в течение 12-18 мин в растворе с концентрацией озона 12-18 мкг/мл. Перед укладыванием озонированного аллодермотрансплантата ожоговые раны после санации и/или некрэктомии также обрабатывали озоновым раствором с концентрацией 12-18 мкг/мл. На рану после аллопластики

накладывали атравматическую и адсорбирующую повязки (заявка на патент на изобретение Республики Беларусь от 21.07.2016 №а20160279 «Способ подготовки кожного трансплантата и раневой поверхности при выполнении свободной кожной пластики» (рис. 1). Тяжело обожжённым пациентам проводилась комплексная нутритивная поддержка, состоящая из парентерального питания растворами глюкозы и аминокислот, жировыми эмульсиями и энтерального питания. Энтеральное питание проводилось по назокишечному зонду при помощи инфузомата-нутримата или в виде сиппинга. Назокишечный зонд устанавливали эндоскопически в тонкую кишку за связку Трейца. В комплексный метод профилактики сепсиса было включено энтеральное питание препаратами, содержащими дипептид глутамина – Reptomen AF®. В качестве β-блокатора применялся метопролол в дозе 75-200 мг/сут энтерально под контролем частоты сердечных сокращений.

по биомедицинской этике БГМУ (26.12.2014, протокол №5), информированное согласие пациента (родственников) на участие в исследовании содержит сведения согласно Закону «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах СНГ» (принят Межпарламентской Ассамблеей СНГ 18.10.2005 №26-10). Критерии включения пациентов в исследование: индекс тяжести поражения (ИТП) 30 и более единиц, возраст старше 18 лет, наличие необходимого объема обследования. Критерии исключения: несогласие пациента или его родственников на участие в исследовании, смерть в период ожогового шока, неразглашение данных в связи с тайной следствия. Тяжело обожжённые пациенты, которым применяли комплексный метод профилактики сепсиса, вошли в основную группу, пациенты, получавшие только стандартное лечение, сформировали группу сравнения. В основную группу вошли 26 тяжело обожженных пациентов,



А



Б



В

Рисунок 1 – Методика предотвращения раннего отторжения аллодермотрансплантата:

А – обработка кожного аллотрансплантата в растворе озона, Б – наложение атравматической и адсорбирующей повязок, В – фиксированный кожный аллотрансплантат, 7-е послеоперационные сутки.

Для анализа эффективности комплексного метода медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни проведено когортное проспективное контролируемое исследование с участием тяжело обожженных пациентов Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска в течение 2015 г. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., одобрено Комитетом

в группу сравнения – 24 пациента. Группы пациентов были равнозначны по возрастному и половому составу, полученной ожоговой травме. Характеристики групп приведены в таблице 1.

У тяжело обожжённых пациентов анализировались следующие физикальные показатели: среднее артериальное давление (СрАД), максимальная частота сердечных сокращений в течение суток (ЧСС), частота дыхания (ЧД), и лабораторные показатели – уровни сывороточного белка, альбумина, С реактивного белка

Таблица 1 – Возрастно-половые показатели и характеристики травмы пациентов двух групп, Me(Q₁/Q₃) или %, n=50

Характеристика	Основная группа, n=26	Группа сравнения, n=24	U (χ^2), p
Возраст, годы	50(38,5 / 60,25)	49(38,5 / 62,25) лет	U=294,0, p=0,731
Соотношение мужчин / женщин	3,3/1	3/1	$\chi^2=0,03$, p=1,000
Площадь ожогов, % п.т.	30(25 / 35)	32(17,25 / 41,25)	U=309,0, p=0,961
Площадь глубоких ожогов, % п.т.	15(10 / 28,75)	12(10 / 25)	U=288,0, p=0,648
Доля пациентов с ожогом пламенем, %	93,3	91,7	$\chi^2=0,14$, p=1,000
Доля пациентов с термоингаляционной травмой, %	72,9	79,2	$\chi^2=0,04$, p=1,000
Индекс тяжести поражения, ед.	75,5 (60 / 116,5)	73 (52,5 / 110)	U=293,5, p=0,727
Вероятность сепсиса	0,858 (0,661 / 0,976)	0,723 (0,628 / 0,980)	U=286,0, p=0,620

Таблица 2 – Критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации для диагностики сепсиса при термической травме, 2013 г.

Критерии воспалительного ответа	Подтверждающие инфекцию признаки
Гипертермия (более 39,0 °С) или гипотермия (менее 36,5 °С); Тахикардия (более 110 ударов в минуту); Тахипноэ (более 25 дыхательных движений в минуту); Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); Гипергликемия при отсутствии сахарного диабета более 12 ммоль/л; Невозможность продолжения энтерального кормления более 24 ч; Лейкоциты более 15 000/мкл или менее 5 000/мкл; Гипернатриемия более 155 ммоль/л; Нарушение ментального статуса; Прокальцитонин более 0,05 нг/мл	Ответ на антибиотикотерапию Гемокультура
Минимальное количество признаков	
6 и более критериев	1 и более признаков

(СРБ), прокальцитонина (ПКТ), иммуноглобулин G (IgG). Измерение жизненно важных физиологических параметров пациентов осуществлялось медицинскими мониторами MM18И (ОАО «Интеграл», Беларусь. Биохимические анализы крови выполнялись на анализаторе «AU-680», (Beckman Coulter, США) с электрофоретической системой «SAS-1Plus/SAS-2». Прокальцитонин определяли иммунофлуоресцентным методом на анализаторе «Triage® MeterPro» (Biosite Diagnostics, США). Бактериологическое исследование раневого отделяемого и крови с родовой идентификацией осуществлялось на анализаторе Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция). Для оценки микробной колонизации ран определяли число колоний, выросших в первичном посеве, для каждого вида бактерий из расчёта на 1 см³ раневого отделяемого или фрагмента раны (КОЕ/см³). Для удобства расчетов и предоставления данных значения микробной обсеменённости пе-

реводили в десятичные логарифмы (lg КОЕ/см³). Физикальные и лабораторные показатели оценивали за день до операции, на 2, 3, 5, 7 и 9-е сутки после неё.

Также оценивали стоимость лечения, долю пациентов с сепсисом и летальность в исследуемых группах. Стоимость лечения пациента включала в себя затраты на медикаменты, заработную плату медицинскому персоналу, инструментальные и лабораторные исследования, услуги по пребыванию пациентов (питание, прачечная, услуги ЖКХ), амортизацию аппаратного обеспечения и расходные материалы к ним, расходы на стерилизацию и дезинфекцию и др. Для диагностики сепсиса использовали критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (табл. 2). Сепсис выставлялся при наличии минимум 6 из 11 положительных предварительных критериев и 1 и более подтверждающего инфекцию признака

(гемокультура или положительный ответ на антибиотикотерапию) [3].

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 10 и SPSS 16.0. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного промежутка – $Me(Q1/Q3)$, качественные – в виде долей (%). Различия между количественными признаками в различных группах выявлялись при помощи критерия Манна-Уитни (U), в одной группе – при помощи критерия Вилкоксона (T), между качественными признаками – при помощи χ^2 (с расчетом критерия Фишера). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$ [9].

Результаты

При применении метода комплексной профилактики сепсиса срок начала отторжения кожного аллодермотрансплантата от момента аллопластики у тяжело обожжённых пациентов основной группы составил 15 (10/17,75) дней с момент выполнения аллопластики, в группе сравнения – 7 (6,75/9) дней. Предоперационная подготовка кожного аллодермотрансплантата и раневого ложа озоновым раствором увеличивала срок существования кожного аллогraftа в 2,14 ($U=121,5$, $p < 0,001$) (рис. 2). Методика предотвра-

щения раннего отторжения кожного аллогraftа способствовала снижению микробной колонизации ран. До выполнения аллопластики микробная обсеменённость ран в группах пациентов составила 5 (5-6) lg КОЕ/см³, на 9-е сутки после операции в группе сравнения – 5(5-6) lg КОЕ/см³, в основной группе – 1 (0-4,5) lg КОЕ/см³ ($U=129,0$, $p < 0,001$).

При анализе максимальной частоты сердцебиения (ЧСС) в течение суток было отмечено, что до аллопластики максимальные ЧСС в группах пациентов не отличались ($U=221,5$, $p=0,081$): в основной группе – 102 (99,25/111) мин⁻¹, в группе сравнения – 105 (103/112) мин⁻¹. На 9-е сутки после аллопластики максимальная ЧСС в основной группе была 87 (84/96) мин⁻¹, а в группе сравнения – 108 (80/130) мин⁻¹. Использование метода комплексной профилактики сепсиса снижало максимальную ЧСС в течение суток в 1,24 раза ($U=196,0$, $p=0,025$) в сравнении со стандартным лечением и в 1,17 раза в сравнении с дооперационным значением ($T=29,0$, $p < 0,001$).

Также комплексный метод медицинской профилактики сепсиса приводил к уменьшению доли пациентов с артериальной гипертензией (среднее артериальное давление (СрАД) более 105 мм рт.ст.). До аллопластики доля пациентов с СрАД > 105 мм рт.ст. в основной группе соста-



А



Б

Рисунок 2 – Тяжело обожжённые пациенты с фиксированными кожными аллотрансплантатами после подготовки озоновым раствором: А – Пациент С., 32 года, с фиксированными аллотрансплантатами более 17 суток после подготовки озоновым раствором, Б – пациентка Х., 76 лет, с фиксированными аллотрансплантатами более 28 суток после подготовки озоновым раствором.

вила 15,4%, в группе сравнения – 12,5% ($\chi^2=0,09$, $p=1,000$). На 9-е сутки после операции в основной группе доля пациентов с артериальной гипертензией уменьшилась в 4,13 раза до уровня 3,8% ($\chi^2=1,99$, $p=0,350$) и была ниже в 6,58 раза, чем в группе сравнения, где таких пациентов было 25% ($\chi^2=4,64$, $p=0,045$).

До аллопластики частота дыханий в группах пациентов не отличались ($U=238,5$, $p=0,132$): в основной группе – 20 (18/21) мин⁻¹, в группе сравнения – 20 (19/21) мин⁻¹. При комплексной профилактики сепсиса частота дыхания на 9-е сутки после операции составила 16 (16/20) мин⁻¹, при стандартном лечении – 22 (18/23) мин⁻¹ ($U=182,5$, $p=0,006$). В основной группе пациентов ЧД была в 1,38 раза ниже на 9-е сутки после аллопластики, чем в группе сравнения.

Для анализа влияния метода комплексной профилактики сепсиса на уровень катаболизма были оценены значения общего белка и альбумина в сыворотке крови на 9-е сутки после операции в группах пациентов. Общий белок до аллопластики у пациентов основной группы был равен 56,9 (52,7/56,9) г/л, в группе сравнения – 56,8 (44,9/62,9) г/л ($U=301,0$, $p=0,838$). На 9-е сутки после операции значения сывороточного белка при использовании комплексной профилактики сепсиса составили 60,5 (57,3/64,3) г/л, при стандартном лечении – 52,7 (47,0/53,4) г/л. В основной группе на 9-е послеоперационные сутки уровень общего белка был в 1,06 раза выше, чем до операции ($T=38,0$, $p<0,001$), и в 1,15 раза выше, чем в группе сравнения ($U=137,0$, $p=0,001$). Значения альбумина в 2 группах до выполнения аллопластики достоверно не отличались ($U=308,5$, $p=0,954$): в основной группе – 31,5 (26,4/32,6) г/л, в группе сравнения – 31,0 (29,0/32,8) г/л. На 9-е сутки после аллопластики в основной группе уровень альбумина составил 33,7 (29,2/38,1) г/л и был в 1,25 раза выше, чем в группе сравнения, где значения альбумина равнялись 27,0 (26,4/28,7) г/л ($U=95,0$, $p<0,001$). В основной группе значения альбумина были на 9-е сутки после аллопластики были в 1,07 раза больше, чем до операции ($T=45,0$, $p=0,001$).

Для оценки воспалительного синдрома в группах пациентов анализировали долю нейтрофилов, уровни прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). До аллопластики доли нейтрофилов не отличались в группах пациентов ($U=290,0$, $p=0,676$): в основной – 81,2 (76,7-83,9) %, в группе сравнения – 81,4 (75,4/84,1) %. На 9-е сутки

после аллопластики в основной группе доля нейтрофилов равнялось 71,7 (60,8/80,4) %, в группе сравнения – 90,5 (79,1/91,5) %. Применение комплексной профилактики сепсиса привело к снижению доли нейтрофилов на 9-е послеоперационные сутки в 1,26 раза ($U=135,0$, $p=0,001$).

Значения СРБ в группах пациентов до аллопластики не отличались ($U=239,0$, $p=0,159$): в основной группе – 179,1 (133,4/203,2) мг/л, в группе сравнения – 173,4 (121,6/181,7) мг/л. В основной группе пациентов при комплексной профилактики сепсиса значения СРБ снижались: на 9-е сутки уровень СРБ составил 90,2 (18,0/195,5) мг/л и был ниже в 2,00 раза ($p=0,008$), чем до аллопластики. В группе сравнения уровень СРБ на 9-й день составил 204,3 (68,7/250,5) мг/л. Т.е. использование комплексной профилактики сепсиса привело к снижению уровня СРБ в 2,26 раза в сравнении со стандартным лечением к 9-м суткам после аллопластики ($U=193,0$, $p=0,021$) (рис. 3).

За день до аллопластики значения прокальцитонина в группе сравнения было 0,75 (0,58/1,32) нг/мл, в основной группе – 0,63 (0,48/1,25) нг/мл ($U=278,5$, $p=0,522$). При проведении комплексной медицинской профилактики сепсиса на 9-е сутки уровень прокальцитонина составил 0,21 (0,14/1,36) нг/мл и был в 2,98 раза ниже, чем до операции ($T=98,0$, $p=0,049$). В группе сравнения при проведении стандартного лечения к 9-м суткам после операции отмечен рост прокальцитонина до 1,38 (0,27/3,45) нг/мл. Использование комплексной профилактики сепсиса приводила к снижению уровня прокальцитонина в 6,55 раза ($U=168,0$, $p=0,005$) в сравнении со стандартным лечением.

Уровни иммуноглобулина G (IgG) до выполнения аллопластики в основной группе составили 9,24 (6,79/11,34) г/л, в группе сравнения – 9,23 (7,98/10,42) г/л ($U=307,5$, $p=0,938$). В основной группе после аллопластики наблюдался рост значений IgG: значения IgG на 9-е сутки составили 13,56 (11,10/14,99) г/л и были в 1,47 раза выше, чем за день до аллопластики ($T=21,0$, $p<0,001$). В группе сравнения значения IgG на 9-е сутки после аллопластики были равны 9,17 (7,09/12,91) г/л и были в 1,48 раза ниже, чем при проведении комплексной профилактики сепсиса ($U=191,5$, $p=0,020$).

При применении метода комплексной профилактики сепсиса, включающего в себя методику предотвращения раннего отторжения кожного аллотрансплантата, энтеральное питание с дипеп-

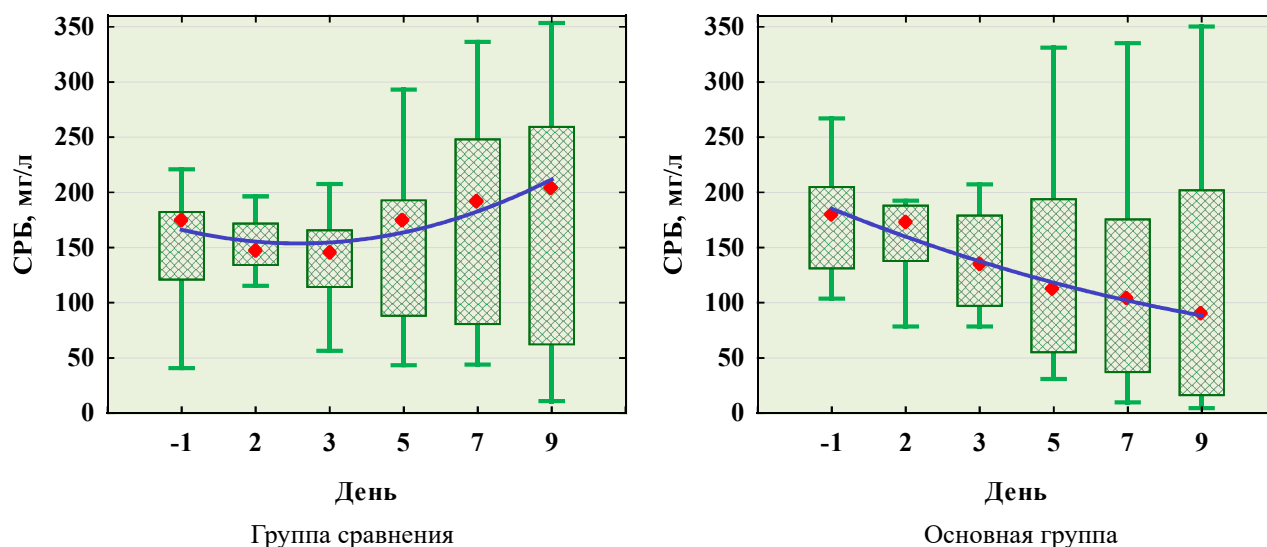


Рисунок 3 – Динамика значений СРБ в группах, мг/л, n=50.

тидом глутамина, β -блокаторы, сепсис развился у 42,3% пациентов основной группы при ожидаемой доли пациентов с сепсисом согласно чувствительности прогностической модели 84,6% [10]. Сепсис был диагностирован у 83,3% пациентов группы сравнения при ожидаемой доли пациентов с сепсисом – 87,5% [10]. Метод комплексной профилактики сепсиса снизил долю пациентов с сепсисом в 1,97 раза в сравнении со стандартным лечением ($\chi^2=8,92$, $p=0,004$) и 2,00 раза в сравнении с ожидаемым уровнем ($\chi^2=6,47$, $p=0,023$). В основной группе пациентов летальность составила 26,9%, в группе сравнения – 58,3%. При использовании комплексной профилактики сепсиса летальность была в 2,17 раза ниже, чем при стандартном лечении ($\chi^2=5,05$, $p=0,044$). Стоимость лечения одного пациента в основной группе составила 15834,6 (9681,6/25487,0) денонмированных белорусских рублей (2015 г.), в группе сравнения – 12188,1 (6270,3/23703,6) денонмированных белорусских рублей (2015 г.). Затраты/эффективность на 1 выжившего пациента в основной группе составил 27997,5 денонмированных белорусских рубл./выживший, в группе сравнения – 36793,3 денонмированных белорусских рубл./выживший. Применение метода комплексной профилактики сепсиса привело к росту эффективности лечения тяжело обожжённых пациентов в 1,31 раза.

Обсуждение

Выброс катехоламинов, глюкокортико-

стероидов, глюкогона, цитокинов, эндотоксина, компонентов системы комплемента, радикалов кислорода, оксида азота и дофамина при ожоговой болезни приводят к нарушению белкового, углеводного и липидного обмена [5, 6]. Метаболический ответ на тяжелую ожоговую травму состоит из 2 фаз. Первая фаза развивается в течение первых 48 часов с момента травмы и называется «фазой оттока». Она характеризуется снижением сердечного выброса, развитием толерантности к глюкозе и гипергликемией. «Фазу оттока» в течение 5 дней с момента травмы сменяет «фаза прилива». «Фаза прилива» ассоциирована с гипердинамическим режимом кровообращения, гипервентиляцией, лихорадкой и называется гиперметаболическим синдромом [7]. Смысл развития гиперметаболизма – обеспечить достаточное количество энергии и пластического материала для поддержания основных органов и систем при ожоговой болезни. Увеличение продолжительности и выраженности гиперметаболического синдрома приводит к развитию инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности [5]. Коррекция гиперметаболического синдрома достигается следующими способами: энтеральным питанием, ранней некрэктомией с временным и постоянным закрытием ран и фармакологическим воздействием.

При гиперметаболическом синдроме расход энергии в покое при наличии ран составляет 140% от нормы. Аминокислоты мышечных белков становятся основным источником энергии у тяжело обожжённых пациентов, что приводит к

значительной потери сухой массы тела. Снижение сухой массы тела связано с возникновением инфекционных осложнений, снижением скорости эпителизации ран, увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нарушением кашлевого рефлекса, поздней активизацией. При потере 10% сухой массы тела развивается вторичный иммунодефицит, при потере 20% сухой массы снижается скорость эпителизации ран, при потере 30% сухой массы тела возникают гипостатические пневмонии, при потере 40% – смерть [5, 6]. При развитии сепсиса скорость катаболизма возрастает на 40% и более в сравнении с пациентами с аналогичной площадью ожогов, т.е. возникает «патологический круг»: чем выше уровень катаболизма, тем вероятнее возникновение сепсиса, при развитии сепсиса уровень катаболизма возрастает. Также катехоламины, выбрасываемые при ожоговой болезни, нарушают транспорт глюкозы в мышечные и жировые клетки путем блокирования трансмембранного переносчика GLUT-4, что ведет к периферической инсулинорезистентности [11].

Нутритивная поддержка предпочтительно должна быть комплексной с преимущественно энтеральным путем доставки (через назогастральный или назоюнальный зонд). Оптимально нутритивная поддержка должна быть начата в течение первых 12 часов с момента травмы, что позволяет снизить гиперметаболизм у тяжело обожженных пациентов. Также энтеральное питание уменьшает частоту бактериемии, улучшает перистальтику, способствует быстрой доставке нутриентов к печени [12]. Питание должно состоять из смесей, богатых глюкозой и аминокислотами, с умеренным содержанием отдельных ненасыщенных жирных кислот. Основным источником энергии у тяжело обожженных пациентов являются глюкоза и аминокислоты [13]. Среди аминокислот предпочтительно использовать аланин и глутамин, которые преобразуются в орнитоновом цикле в пируват и являются источником энергии. Но «незащищенный» глутамин повреждает мембраны энтероцитов и приводит к эрозиям слизистой кишечника, усиливая микробную трансплокацию [14]. Избыточное содержание в энтеральных смесях полиненасыщенных жирных кислот способствует выработке PGE_2 , потенцируя тем самым воспалительный ответ и гиперметаболизм. В связи с этим преимущество в энтеральном питании тяжело обожженных пациентов необходимо отдавать продуктам с высо-

ким содержанием мононенасыщенных жирных кислот животного происхождения.

β -адреноблокаторы являются эффективными средствами антикатаболической терапии у пациентов с ожоговой болезнью. Они обладают выраженным противовоспалительным и антистрессовым действием. β -блокаторы уменьшают распад мышечных белков [15], улучшают гликозный статус за счет снижения периферической инсулинорезистентности. Применение β -блокаторов не всегда возможно из-за гипотензии и не всегда удастся компенсировать тахикардию в рамках терапевтического диапазона [15].

Некрэктомия с закрытием ран временным покрытием или аутокожей значительно снижает воспалительный и стрессовый ответ при ожоговой болезни [16]. Хирургическое лечение пациентов с обширными ожогами требует этапного подхода с учетом контролируемого хирургического повреждения и времени, необходимого для эпителизации донорских участков. Аллодермотрансплантация является одним из способов хирургического лечения ожогов и используется при дефиците донорских ресурсов, тяжелом состоянии обожженных пациентов, отсутствии готовности ран к аутодермотрансплантации. Аллокожа уменьшает персперационные раневые потери, болевой синдром, способствует эпителизации и развитию грануляции [17]. Результаты лечения тяжело обожженных пациентов в свою очередь во многом зависят от времени существования пересаженной аллокожи без отторжения. Под ранним отторжением кожного аллотрансплантата понимаются первичная гибель кожного трансплантата без/с выраженной воспалительной реакции и постепенный лизис ранее прижившегося трансплантата. При отторжении аллотрансплантата происходит инвазия микроорганизмов в более глубокий слой раны, т.о. профилактика отторжения аллогенной кожи является профилактикой инвазивной раневой инфекции и сепсиса. Увеличение времени существования аллокожи без отторжения способствует стабилизации состояния пациента, образованию грануляции и эпителизации поверхностных ожоговых ран, приводит к снижению летальности. Обработка аллодермотрансплантата озонированными средами приводит к коагуляции антигенов кожи, а воздействие на раневое ложе угнетает функциональную активность нейтрофилов. При введении озонированных растворов под ожоговый струп в раневом отделяемом преобладают макрофаги и

профиброциты, раньше образуются зрелые грануляции [18].

Предложенный способ подготовки кожного трансплантата и раневой поверхности при выполнении свободной кожной пластики не только увеличивал срок существования кожного аллотрансплантата без отторжения, но и снижал микробную обсеменённость ран после аллопластики. Разработанный комплексный метод медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни позволял более эффективно улучшать нутритивный статус тяжело обожжённых пациентов, что проявилось ростом уровней альбумина и белка. Применение β -блокаторов, снижение болевого синдрома за счет временного закрытия ран уменьшили выраженность гипердинамического синдрома (снижение ЧСС, уменьшения доли пациентов артериальной гипертензии) и гипервентиляции (снижения частоты дыхания). Разработанный метод профилактики сепсиса оказывает воздействие на патофизиологические механизмы развития сепсиса, обусловленные ожоговой травмой и оказанием помощи, - уменьшает микробную транслокацию в кишечнике и частоту инвазивной раневой инфекции. Таким образом, комплексный метод медицинской профилактики сепсиса более эффективно снижает катаболизм и гипердинамический ответ системы кровообращения, воспалительный ответ (уменьшение доли нейтрофилов, значений СРБ и ПКТ), уменьшает проявления иммунодефицита (рост значений IgG), тем самым снижает вероятность развития сепсиса.

Заключение

Применение комплексного метода медицинской профилактики сепсиса при ожоговой болезни, включающего в себя временное закрытие ран трупной кожей с предотвращением раннего отторжения аллотрансплантата, энтеральное питание препаратами с защищённым глутамином и β -блокаторы, снизило долю пациентов с сепсисом среди тяжело обожжённых в 1,97 раза ($\chi^2=8,92$, $p=0,004$) и летальность в 2,17 раза ($\chi^2=5,05$, $p=0,044$), привело к росту эффективности лечения в 1,31 раза. Данный метод может быть рекомендован для снижения частоты сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью.

Литература

- Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой / Е. В. Жилинский [и др.] // Мед. новости. – 2014. – № 11. – С. 87–91.
- Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature / E. A. Mann [et al.] // Shock. – 2012 Jan. – № 1. – P. 4–16.
- Диагностика сепсиса и других инфекционных осложнений у пациентов с ожоговой болезнью / Е. В. Жилинский [и др.] // Экстрен. медицина. – 2015. – № 3. – С. 100–111.
- Жилинский, Е. В. Кожная пластика аутодермографтами и аллодермографтами в лечении тяжело обожжённых пациентов / Е. В. Жилинский, Л. М. Мазолевский, Н. А. Кустинская // Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябин. обл. – 2014. – № 3. – С. 15–20.
- Pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke [et al.] // Ann. Surg. – 2008 Sep. – Vol. 248, N 3. – P. 387–401.
- McCowan, K. C. Stress-induced hyperglycemia / K. C. McCowan, A. Malhotra, B. R. Bistrian // Crit. Care Clin. – 2001 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 107–124.
- Cree, M. G. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism / M. G. Cree, R. R. Wolfe // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008 Jan. – Vol. 294, N 1. – P. E1–E9.
- Persistence of muscle catabolism after severe burn / D. W. Hart [et al.] // Surgery. – 2000 Aug. – Vol. 128, N 2. – P. 312–319.
- Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 165 с.
- Жилинский, Е. В. Прогнозирование сепсиса при ожоговой болезни с учетом специфических показателей / Е. В. Жилинский // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 79–84.
- Hunt, D. G. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport / D. G. Hunt, J. L. Ivy // J. Appl. Physiol. – 2002 Nov. – Vol. 93, N 5. – P. 1638–1643.
- Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding / H. Mochizuki [et al.] // Ann. Surg. – 1984 Sep. – Vol. 200, N 3. – P. 297–310.
- Effects of enteral supplementation with glutamine on mitochondria respiratory function of intestinal epithelium in burned rats / X. Peng [et al.] // Zhongguo Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue. – 2004 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 93–96.
- Wischmeyer, P. E. The glutamine story: where are we now? / P. E. Wischmeyer // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006 Apr. – Vol. 12, N 2. – P. 142–148.
- Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns / D. N. Herndon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001 Oct. – Vol. 345, N 17. – P. 1223–1229.
- Orgill, D. P. Excision and skin grafting of thermal burns / D. P. Orgill // N. Engl. J. Med. – 2009 Feb. – Vol. 360, N 9. – P. 893–901.
- Treatment of extensive burns by means of skin allografts / M. Stella [et al.] // Burns. – 2007 Feb. – Vol. 33, N 1. – P. S152.
- Экспериментальное изучение влияния озонированного раствора на течение раневого процесса при глубоких ожогах / Е. В. Чеглаков [и др.] // Комбустиология. – 2005. – № 22/23. – С. 63–66.

Поступила 04.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Zhilinskiy EV, Chasnoy' ACh, Alekseev SA, Doroshenko GV. The analysis of lethality, the major prognostic factors and complications among patients with a burn trauma. *Med Novosti*. 2014;(11):87-91. (In Russ.)
2. Mann EA, Baun MM, Meininger JC, Wade CE. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. *Shock*. 2012 Jan;37(1):4-16. doi: 10.1097/SHK.0b013e318237d6bf.
3. Zhilinskiy EV, Chasnoy' ACh, Alekseev SA, Tsvetkova NV. Diagnostics of a sepsis and other infectious complications at patients with a burn disease. *Ekstren Meditsina*. 2015;(3):100-11. (In Russ.)
4. Zhilinskiy EV, Mazolevskiy LM, Kustinskaya NA. Dermal plasty of an autodermograftama and allodermograftama in treatment of hard burned patients. *Vestn Soveta Molodykh Uchenykh Spetsialistov Cheliab Obl*. 2014;(3):15-20. (In Russ.)
5. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008 Sep;248(3):387-401. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181856241
6. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001 Jan;17(1):107-24.
7. Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Jan;294(1):E1-9. doi: 10.1152/ajpendo.00562.2007
8. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000 Aug;128(2):312-9.
9. Petri A, Sebin K. Evident medical statistics. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 165 p. (In Russ.)
10. Zhilinskiy EV. Forecasting of a sepsis at a burn disease taking into account specific indicators. *Vestn VGMU*. 2017;16(2):79-84. (In Russ.)
11. Hunt DG, Ivy JL. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport. *J Appl Physiol*. 2002 Nov;93(5):1638-43. doi: 10.1152/japplphysiol.00445.2002
12. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L, Brackett KA, Joffe SN, Alexander JW. Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg*. 1984 Sep;200(3):297-310.
13. Peng X, Chen RC, Wang P, You ZY, Wang SL. Effects of enteral supplementation with glutamine on mitochondria respiratory function of intestinal epithelium in burned rats. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004 Feb;16(2):93-6.
14. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care*. 2006 Apr;12(2):142-8. doi: 10.1097/01.ccx.0000216582.87674.a4
15. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001 Oct;345(17):1223-9. doi: 10.1056/NEJMoa010342
16. Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. *N Engl J Med*. 2009 Feb;360(9):893-901. doi: 10.1056/NEJMct0804451
17. Stella M, Rizzo D, Bollero D, Capocelli R, Primiceri C, Castagnoli C. Treatment of extensive burns by means of skin allografts. *Burns*. 2007 Feb;33(1):S152.
18. Cheglakov EV, Soloshenko VV, Nosenko VM, Mikhaylichenko VYu. Experimental studying of influence of the ozonized solution on a current of a wound process at deep combustions. *Kombustologiya*. 2005;(22-23):63-6. (In Russ.)

Submitted 04.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Жилинский Е.В. – врач-хирург ожогового отделения, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, аспирант заочной формы обучения кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Zhyilinski Y.V. – surgeon of the burns department, Minsk City Clinical Emergency Hospital, post-graduate of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220024, г. Минск, ул. Кижеватого, 58, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи. E-mail: e.zhyilinski@list.ru – Жилинский Евгений Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220024, Minsk, 58 Kizhevato str., Minsk City Clinical Emergency Hospital. E-mail: e.zhyilinski@list.ru E-mail: e.zhyilinski@list.ru – Yauhen V. Zhyilinski.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДЕКСА ТРАНСМУРАЛЬНОЙ ДИСПЕРСИИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫМИ ХОРДАМИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ТОМЧИК Н.В., ЛЯЛИКОВ С.А.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 58-65.

USING AN INDEX OF TRANSMURAL REPOLARIZATION DISPERSION FOR THE DIAGNOSIS OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH LEFT VENTRICULAR FALSE TENDONS

ТОМЧУК Н.В., ЛЯЛИКАУ С.А.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):58-65.

Резюме.

Цель работы – определить прогностическое значение индекса трансмуральной дисперсии реполяризации у детей с аномально расположенными хордами левого желудочка и оценить вклад этого показателя для диагностики нарушений сердечного ритма.

Материалы и методы. Было обследовано 159 детей в возрасте 0-17 лет.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у детей с сочетанными аномально расположенными хордами левого желудочка значение индекса трансмуральной дисперсии реполяризации выше по сравнению с пациентами с изолированным характером микростигмы ($p < 0,03$). Риск наличия гемодинамически значимых атриовентрикулярных блокад на фоне данной сердечной аномалии выше ($p < 0,0001$) у детей младшего возраста, при низких значениях интервала Tpeak-Tend (Tp-e) и высоких показателях \sqrt{RR} ; Tp-e/QT; PQ; QT; QTp. Вероятность регистрации гемодинамически значимой синоаурикулярной блокады ($p < 0,001$) выше у мальчиков, преждевременно родившихся, при повышении показателей \sqrt{RR} и Tp-e/QTc, увеличении длительности интервалов QTc, QTp. Наибольший риск наличия частой наджелудочковой экстрасистолы ($p < 0,05$) имеют девочки при укорочении интервалов Tp-e и QTp и повышении показателя Tp-e/QT на электрокардиограмме.

Ключевые слова: прогноз, аномально расположенные хорды левого желудочка, индекс трансмуральной дисперсии реполяризации, аритмии.

Abstract.

Objectives. To determine the prognostic value of the transmural dispersion repolarization index in children with left ventricular false tendons and to evaluate the contribution of this indicator to the diagnosis of cardiac arrhythmias.

Material and methods. 159 children aged 0-17 years have been examined.

Results. It has been found that the transmural dispersion repolarization index is higher in children with the combination of minor cardiac abnormalities and left ventricular false tendons compared to patients with the isolated character of microstigma ($p < 0,03$).

The risk to develop hemodynamically significant atrioventricular blocks is higher ($p < 0,0001$) in toddlers with left ventricular false tendons, at low values of Tpeak-Tend interval (Tp-e) and high indices of \sqrt{RR} ; Tp-e /QT; PQ; QT; QTP. The probability of detecting hemodynamically significant sinoatrial blocks ($p < 0,001$) is higher in boys born prematurely, in children with the increasing of \sqrt{RR} and Tp-e/QTc indices, increased duration of QTc, QTp intervals. The girls with the reduction of Tp-e and QTp intervals and increase of Tp-e/QT index on an electrocardiogram have the greatest risk of the

presence of frequent supraventricular extrasystole ($p < 0,05$).

Key words: prognostication, left ventricular false tendons, index of transmural dispersion repolarization, arrhythmias.

Исследования последних лет убедительно доказали необходимость изучения нарушений сердечного ритма на фоне структурных микро-стигм, что обусловлено высокой распространенностью этой патологии в детской популяции [1, 2], снижением качества жизни ребенка и высоким риском формирования сердечно-сосудистой патологии в более старшем возрасте [1, 3]. В настоящее время ведется поиск критериев «аритмогенности» у пациентов с малыми сердечными аномалиями (МАС) [3-6]. В связи с появлением работ, посвященных изучению собственной гетерогенности миокарда желудочков и электрофизиологических свойств эпи-, эндокардиальных и М клеток, обсуждается возможность использования стандартной электрокардиографии, недорогого и неинвазивного метода диагностики, для оценки риска аритмогенеза [7].

Установлено, что различия во временном ходе реполяризации трех типов клеток миокарда соответствуют зубцу Т на электрокардиограмме. Причиной электрической нестабильности миокарда является негомогенность процессов реполяризации в миокарде, представленная на электрокардиограмме расширенным зубцом Т. Асинхронная реполяризация клеток миокарда создает условия для возникновения дополнительных очагов возбуждения, что служит фоном для развития аритмий, в том числе и внезапной сердечной смерти [7, 8].

Исследования, посвященные нарушению реполяризации желудочков у пациентов на фоне аномально расположенных хорд левого желудочка (АРХЛЖ), единичны. Так, М. Nakagawa и соавторы [9] указывают на более высокие показатели скорректированного интервала QT у пациентов с АРХЛЖ, по сравнению с пациентами без сердечных микростигм, высказывают предположение о предрасположенности этих людей к гемодинамически значимым аритмиям. По мнению Я. С. Григорян [2], у 39,3% пациентов с аномально расположенными хордами встречаются нарушения реполяризации.

Для характеристики процессов реполяризации в миокарде кардиологами используются: интервал QT, скорректированный QT (QTc), предиктивный QTr, дисперсия интервала QT. В на-

стоящее время появляются работы, где исследователи для анализа предлагают использовать индекс трансмуральной дисперсии реполяризации и в частности интервал Tpeak-Tend (Tp-e) [2, 8]. Индексы отношения Tp-e к продолжительности интервала QT (Tp-e/QT) и к QTc (Tp-e/QTc) рекомендуются использовать в качестве показателя для оценки риска желудочкового аритмогенеза [8].

Следует отметить, что сообщения об аритмогенной роли гетерогенности желудочковой реполяризации у детей с аномально расположенными хордами левого желудочка отсутствуют. В настоящее время проблема нарушения реполяризации у детей на фоне сердечных микростигм остается малоизученной.

Цель работы – определить прогностическое значение индекса трансмуральной дисперсии реполяризации у детей с малыми аномалиями сердца и оценить вклад этого показателя для диагностики нарушений сердечного ритма.

Материал и методы

Было обследовано 159 детей в возрасте 0-17 лет, из них мальчиков 92 (57,86%), девочек 67 (42,14%). Медиана (Me) возраста обследуемых детей была равна 14,0 годам, интерквартильный размах (Q_{25} - Q_{75}) – 10-15 лет.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст менее 18 лет, верифицированные при эхокардиографическом исследовании АРХЛЖ, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Критериями невключения пациентов в основную группу были: наличие верифицированного врожденного порока сердца, острые инфекционные и обострения хронических заболеваний, признаки сердечной недостаточности, прием лекарственных средств, влияющих на длительность QT.

Критериями включения в группу сравнения являлись: отсутствие изменений при ЭхоКГ и клинических жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Всем детям было проведено комплексное

обследование, а именно: клинический осмотр, сбор анамнеза, в т.ч акушерского, изучение наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, антропометрия с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и площади поверхности тела, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ). Все пациенты были разделены на следующие группы:

1-я группа – 114 детей с верифицированным диагнозом «изолированные АРХЛЖ», Ме возраста пациентов составила 13 лет, (Q_{25} - Q_{75}) – 10 – 15 лет;

2-я группа – 30 детей с сочетанными АРХЛЖ, Ме возраста обследуемых – 14 лет, (Q_{25} - Q_{75}) – 12-15 лет;

3-я группа (сравнения) – 15 детей, у которых отсутствовали изменения при ЭхоКГ и клинические жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы. Ме возраста пациентов составила 14 лет, (Q_{25} - Q_{75}) – 9-15 лет.

ЭКГ регистрировали на многоканальных электрокардиографах «Schiller AT-104 PC» (детям в возрасте до 5 лет) и «Интекард 3-сигма» (детям 5-17 лет) в положении лежа. Рассчитывали основные показатели ЭКГ в ручном режиме. Для оценки реполяризации желудочков использовали следующие параметры: интервал QT, скорректированный QT (QT_c), предиктивный QT (QT_p), дисперсия QT (dQT), интервал Tr-e, Tr-e/ QT , Tr-e/ QT_c [3]. Интервал Tr-e определяли как расстояние от точки пересечения с изолинией перпендикуляра, опущенного от вершины зубца T, до окончания зубца T [8].

ЭхоКГ проводили на ультразвуковой системе «Siemens Akuson X 300». Исследовали размеры полостей сердца, клапанный аппарат, а также следующие показатели: УО – ударный объем (мл), КСР – конечно систолический размер левого желудочка (см), КДР – конечно диастолический размер левого желудочка (см), ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (см), ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (см), КДО – конечно-диастолический объем (мл), КСО – конечно-систолический объем (мл), ФИ – фракция изгнания (%), ФУ – фракция укорочения (%).

Эхокардиографическими критериями АРХЛЖ являлось визуализированное линейное эхопозитивное образование, соединяющее свободные стенки желудочка между собой или с межжелудочковой перегородкой, не имеющее связи с митральным клапаном полученное в 2-х

взаимно перпендикулярных плоскостях в режиме М- и В-сканирования сердца.

ХМ проводилось аппаратом «КР-01», Кардиан, Беларусь, с регистрацией 3 каналов ЭКГ. За частую наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС) принимали экстрасистолию свыше 5000 за сутки (критерий О.В. Горлицкой) [10]. Гемодинамически значимой считали синоатриальную (СА) блокаду II степени с паузами ритма свыше 1800 мс и брадикардию ниже минимальных возрастных значений [3, 5, 10]. Прогностически неблагоприятной была атриовентрикулярная (АВ) блокада II степени с паузами ритма свыше 1800 мс и АВ блокада III степени [3, 10].

Для анализа результатов использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0. (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные в работе представлены в формате: Ме (Q_{25} - Q_{75}) – медиана (нижняя квартиль-верхняя квартиль). Наличие статистически значимого различия количественного признака в нескольких несвязанных группах определялись с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывали доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона (Clopper-Pearson interval). Построение математических моделей проводилось с помощью дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей, характеризующих реполяризацию желудочков у детей с аномально расположенными хордами левого желудочка, представлен на рисунке 1.

Выявлено, что у детей с сочетанными АРХЛЖ достоверно чаще по сравнению с детьми с изолированными АРХЛЖ регистрировался $QT > 450$ мс (16,67% (95% ДИ 5,64-34,72) и 3,51% (95% ДИ 0,96-8,74) соответственно; $p = 0,02$). У детей с изолированными и сочетанными АРХЛЖ продолжительность интервалов QT была статистически значимо выше, чем у детей из группы сравнения ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). Выявлено, что у детей с сочетанными АРХЛЖ значение показателей: Tr-e, Tr-e/ QT , Tr-e/ QT_c , статистически значимо выше, чем у детей с изолированными АРХЛЖ ($p < 0,03$ во всех случаях сравнений). Вместе с тем, результаты ЭКГ показали высокую продолжительность Tr-e у детей с сочетанными АРХЛЖ, чем у детей в группе сравнения ($p = 0,02$).

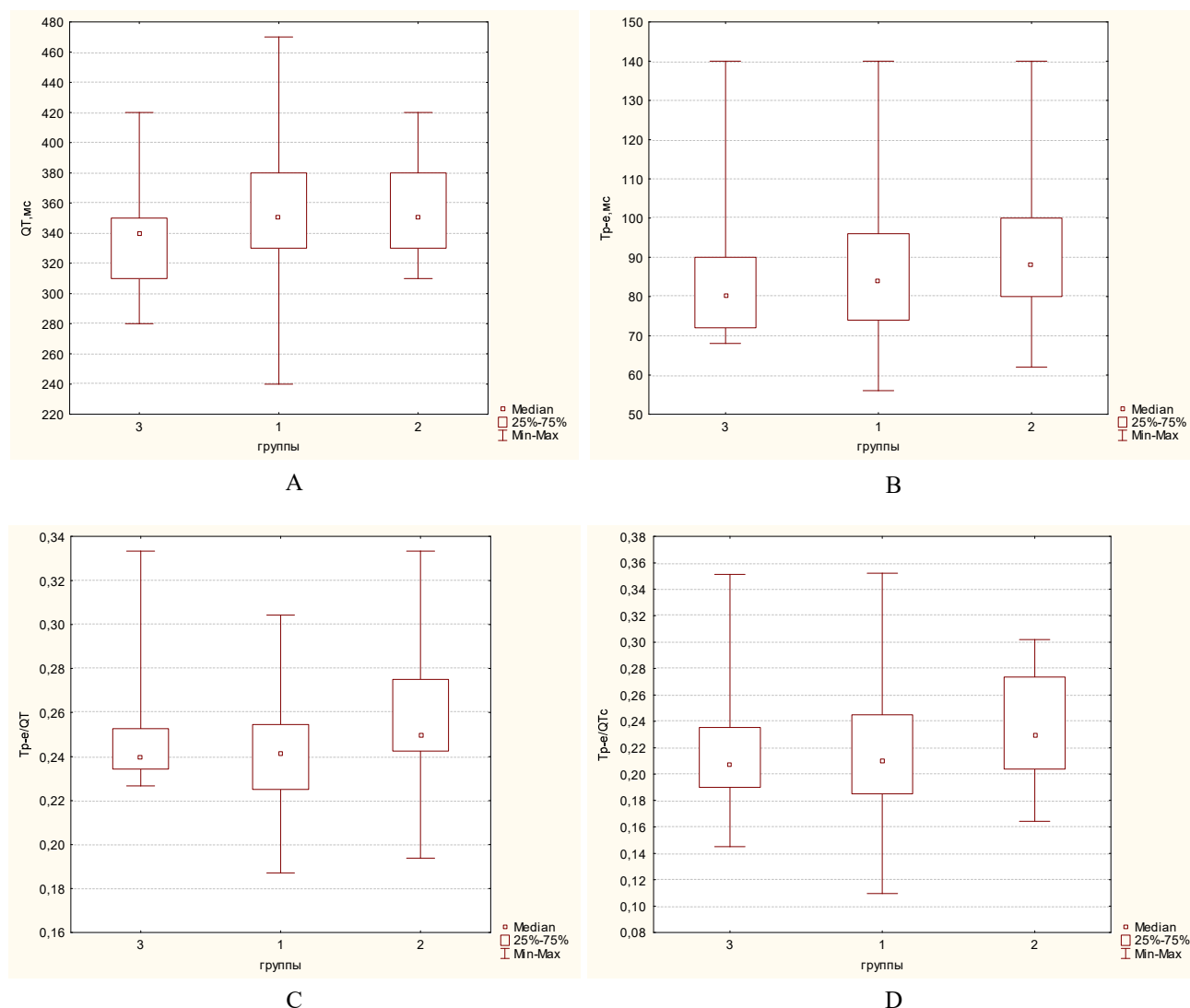


Рисунок 1 – Значение показателей, характеризующих реполяризацию желудочков: А - Значение интервала QT в исследуемых группах; В - Значение интервала Tr-e в исследуемых группах; С - Значение показателя Tr-e/QT в исследуемых группах; D - Значение показателя Tr-e/QTc в исследуемых группах.

С целью выявления у детей с APXЛЖ ассоциации между индексом трансмуральной дисперсии реполяризации и сердечными аритмиями, а также наиболее информативных признаков, значимо влияющих на прогноз их развития, был применен дискриминантный анализ. В исходную совокупность дискриминантных переменных были включены следующие 20 показателей: пол, возраст, площадь поверхности тела, ИМТ, наследственность по отцовской линии и материнской линии, течение беременности и родов, длительность интервалов ЭКГ (RR, PQ, QRS, QT, QTc, QTp, dQT, Tr-e) и показателей: \sqrt{RR} , отношение амплитуды зубца R к амплитуде зубца S в отведении V1 (R/S), Tr-e/QT, Tr-e/QTc. В качестве группирующей был принят показатель «раз-

витие аритмий», принимающий значение «да» / «нет».

При прогнозировании наличия АВ блокад при холтеровском мониторингировании у детей на фоне APXЛЖ методом Backward stepwise установлено, что существенно связаны с зависимой переменной 7 признаков, 4 из которых характеризовали процессы реполяризации. Наибольшей дискриминационной способностью данной модели обладают такие независимые переменные, как возраст ребенка, \sqrt{RR} , PQ, QT, QTp (табл. 1).

Дискриминантная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса – 0,7557, $F=4,8941$, $p<0,0001$. Доля общего количества правильно классифицируемых случаев в данной модели составила 80,70%, чув-

Таблица 1 – Статистическая характеристика показателей прогностической модели наличия АВ блокад при холтеровском мониторировании у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Wilks' Lambda	Patrial Lambda	F	p	Toler
Возраст	0,8101	0,9329	7,6247	0,006	0,8456
\sqrt{RR}	0,8023	0,9420	6,5310	0,01	0,3298
Интервал PQ	0,8747	0,8640	16,6842	0,0000	0,7827
Интервал QT	0,7911	0,9553	4,9542	0,02	0,0031
Интервал Тр-е	0,7765	0,9733	2,9075	0,0910	0,0024
Тр-е/QT	0,7796	0,9693	3,3573	0,0697	0,0072
Интервал QTр	0,8098	0,9332	7,5871	0,006	0,0124

Таблица 2 – Канонические коэффициенты для независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза наличия АВ блокад у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
Возраст	-18,0926	-18,3358	0,2432
\sqrt{RR}	757,2352	769,9912	-12,756
Интервал PQ	1,3288	1,3752	-0,0464
Интервал QT	121,9009	122,2174	-0,3165
Интервал Тр-е	-254,2656	-254,8970	0,6314
Тр-е/QT	87332,9742	87570,3104	-237,3362
Интервал QTр	178,7815	179,3714	-0,5899
Константа	-34487,1834	34703,1094	215,926

ствительность – 82,29%, специфичность – 72,22%.

Выраженность связи признаков с наличием гемодинамически значимых АВ блокад при холтеровском мониторировании у детей с АРХЛЖ иллюстрирует величина канонических коэффициентов дискриминантной функции. Чем больше величина абсолютной разницы между коэффициентами конкретной переменной (k=1-я функция – 2-я функция), тем весомее вклад соответствующего признака для прогноза. Знак перед k указывает на направленность связи (табл. 2).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что риск наличия гемодинамически значимых АВ блокад при холтеровском мониторировании выше у детей младшего возраста при снижении интервала Тр-е и повышении показателей \sqrt{RR} и Тр-е/QT, увеличении длительности интервалов PQ, QT, QTр. Установленный фактор риска развития АВ блокад, такой как удлинение интервала QT на фоне снижения продолжительности Тр-е, можно объяснить удлинением сегмента ST у этих детей.

Для выявления взаимосвязи между индексом трансмуральной дисперсии реполяризации и развитием гемодинамически значимых СА

блокад, а также определения наиболее значимых факторов аритмиогенеза у детей с АРХЛЖ был проведен дискриминантный анализ. Выявлены 6 независимых признаков, значимо влияющих на прогноз, из них 3 характеризовали процессы реполяризации желудочков. Дискриминантная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса - 0,8197, F=3,9239, p<0,001 (табл. 3). Доля общего количества правильно классифицируемых случаев в данной модели составила 83,33%, чувствительность – 85,71%, специфичность – 68,75%.

Прогностическую ценность признаков в данной модели иллюстрируют коэффициенты дискриминантной функции, которые представлены в таблице 4.

Учитывая знаки перед коэффициентом k, можно сделать вывод, что больший риск регистрации гемодинамически значимой СА блокады у мальчиков, преждевременно родившихся, при повышении показателей \sqrt{RR} и Тр-е/QTс, увеличении длительности интервалов QTс, QTр. Таким образом, выявленные независимые факторы развития СА блокад у детей с АРХЛЖ позволяют

Таблица 3 – Статистическая характеристика показателей модели прогноза СА блокад при холтеровском мониторингировании у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Wilks' Lambda	Patrial Lambda	F	p	Toler
Пол	0,8636	0,9490	5,7492	0,01	0,8763
Течение родов	0,8571	0,9563	4,8838	0,02	0,9481
\sqrt{RR}	0,8430	0,9722	3,0531	0,0834	0,1432
QTc	0,8650	0,9475	5,9237	0,01	0,3683
Tr-e/QTc	0,84398	0,9713	3,1625	0,078	0,2402
QTr	0,8577	0,9557	4,9624	0,02	0,1422

Таблица 4 – Канонические коэффициенты для независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза наличия СА блокад у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
Пол	-2,0108	-3,6011	1,5903
Течение родов	-27,0466	-24,4748	-2,5718
\sqrt{RR}	1428,9130	1442,4384	-13,5254
QTc	2,8873	2,9220	-0,0347
Tr-e/QTc	1130,0514	1155,2586	-25,2072
QTr	14,3249	14,4686	-0,1437
Константа	-2375,1247	-226,0780	-2149,0467

оптимально проводить стратификацию риска нарушений проводимости и отбор потенциальных кандидатов для углубленного кардиологического обследования.

В настоящее время имеются убедительные данные о прогностической значимости НЖЭС в оценке риска фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий [11]. Кроме того, известно, что течение ишемической болезни сердца у пациентов на фоне МАС чаще осложняется фибрилляцией предсердий [1]. Вызывает настороженность и тот факт, что согласно исследованию ATRIA (Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation) риск развития ФП увеличивается [11]. По данным ряда исследователей, распространенность экстрасистолии у детей с АРХЛЖ составляет 78-90%. Выявление ранних факторов взаимосвязанных с возникновением частой НЖЭС у детей с АРХЛЖ позволит начать профилактические мероприятия в детском возрасте.

С целью отбора факторов, ассоциированных с развитием частой НЖЭС, был проведен дискриминантный анализ. В качестве группирующей переменной взят показатель наличия частой НЖЭС при холтеровском мониторингировании. Методом Backward stepwise было выявлено 4 значи-

мо влияющих признака на прогноз, 3 из которых характеризуют процессы реполяризации. Дискриминантная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса - 0,9183, $F=2,4227$, $p<0,05$. Доля общего количества правильно классифицируемых случаев в данной модели составила 72,80%, чувствительность - 73,07%, специфичность - 70,00% (табл. 5).

Рассчитанные коэффициенты дискриминантной функции в данной модели демонстрируют прогностическую ценность конкретных признаков. Полученные результаты указывают на то, что наибольший риск наличия частой НЖЭС у девочек при укорочении интервалов Tr-e и QTr и повышении показателя Tr-e/QT на электрокардиограмме (табл 6).

При оценке взаимосвязи индекса трансмуральной дисперсии реполяризации и развитием частой желудочковой экстрасистолии у детей с АРХЛЖ статистически приемлемой модели не было получено.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют взаимосвязь показателей, характеризующих процессы реполяризации, с наличием гемодинамически значимых аритмий у детей с АРХЛЖ. Необходимо отметить, что индекс трансмуральной дисперсии ре-

Таблица 5 – Статистическая характеристика показателей прогностической модели наличия частой НЖЭС при холтеровском мониторингировании у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Wilks' Lambda	Patrial Lambda	F	p	Toler
Пол	0,9626	0,9540	5,2527	0,02	0,8995
Тр-е	0,9487	0,9679	3,6062	0,0602	0,0127
Тр-е/QT	0,9414	0,9755	2,7339	0,1011	0,0317
QTr	0,9482	0,9684	3,5541	0,0620	0,0405

Таблица 6 – Канонические коэффициенты для независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза наличия частой НЖЭС у детей с АРХЛЖ

Независимые переменные	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
Пол	-4,1338	-2,4062	-1,7276
Тр-е	29,6018	29,2492	0,3526
Тр-е/QT	-10398,3081	-10280,1055	-118,2026
QTr	23,3122	23,0493	0,2629
Константа	-1712,4457	-1676,2708	-36,1749

поляризации и предиктивный интервал QT вошли во все прогностические модели, что может свидетельствовать о значимости интерпретации этих показателей для верификации аритмий.

Полученные результаты о повышении значения интервала Тр-е у детей с АРХЛЖ согласуются с исследованиями О. Can Yontar (2014) [8], С. Antzelevitch (2007) [12], I. Topilski (2007) [13]. По мнению этих исследователей, индекс трансмуральной дисперсии реполяризации представляет потенциальную ценность в прогнозировании риска развития аритмий, в том числе жизнеугрожающих, у пациентов с сердечными микроистмиями.

Заключение

1. Интервал QT продолжительностью более 450 мс чаще регистрируется у детей с сочетанными АРХЛЖ по сравнению с детьми с изолированными АРХЛЖ ($p=0,02$). Значение индекса трансмуральной дисперсии реполяризации выше у детей с сочетанными АРХЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими изолированные АРХЛЖ ($p<0,03$).

2. Риск наличия гемодинамической значимой атриовентрикулярной блокады ($p<0,0001$) на фоне АРХЛЖ выше у детей младшего возраста, при низких значениях интервала Тр-е и высоких показателях \sqrt{RR} ; Тр-е/QT; PQ; QT; QTr.

3. Вероятность регистрации гемодинамически значимой синоаурикулярной блокады ($p<0,001$) выше у мальчиков, преждевременно родившихся,

при повышении показателей \sqrt{RR} и Тр-е/QTс, увеличении длительности интервалов QTс, QTr.

4. Наибольший риск наличия частой наджелудочковой экстрасистолии ($p<0,05$) имеют девочки при укорочении интервалов Тр-е и QTr и повышении показателя Тр-е/QT на электрокардиограмме.

Литература

1. Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков / Э. С. Домбьялова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 2. – С. 79–83.
2. Григорян, Я. С. Нарушение длительности QT интервала и структурно-функциональное ремоделирование миокарда у пациентов с малыми аномалиями сердца / Я. С. Григорян, А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Сибир. мед. журн. – 2011. – Т. 6, № 3, вып. 2. – С. 34–37.
3. Jonson, J. N. QTc: how long is too long? / J. N. Jonson, M. J. Ackerman // Br. J. Sports Med. – 2009 Sep. – Vol. 43, N 9. – P. 657–662.
4. Calmodulin is essential for cardiac IKS channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations / L. Shamgar [et al.] // Circ. Res. – 2006 Apr. – Vol. 98, N 8. – P. 1055–1063.
5. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system / N. Hofman [et al.] // Eur. Heart J. – 2007 Mar. – Vol. 28, N 5. – P. 575–580.
6. Roden, D. M. Long QT syndrome / D. M. Roden // N. Engl. J. Med. – 2008 Jan. – Vol. 358, N 2. – P. 169–176.
7. Phase 2 reentry in man / P. E. Bloch Thomsen [et al.] // Heart Rhythm. – 2005 Aug. – Vol. 2, N 8. – P. 797–803.
8. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in

patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval / O. C. Yontar [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014 Aug. – Vol. 7, N 8. – P. 2173–2178.

9. Electrocardiographic characteristics of patients with false tendon: possible association of false tendon with J waves / M. Nakagawa [et al.] // Heart Rhythm. – 2012 May. – Vol. 9, N 5. – P. 782–788.
10. Никонова, В. В. Внезапная кардиальная смерть детей и подростков. Проблемы диагностики, направления профилактики (обзор литературы) / В. В. Никонова // Медицина неотлож. состояний. – 2013. – № 3. – С. 22–29.
11. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other

Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke risk Score / D. E. Singer [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2. – P. e000250.

12. Antzelevitch, C. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes / C. Antzelevitch, A. Oliva // J. Intern. Med. – 2006 Jan. – Vol. 259, N 1. – P. 48–58.
13. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias / I. Topilski [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007 Jan. – Vol. 49, N 3. – P. 320–328.

Поступила 20.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Domyalova ES, Barkun GK, Lysenko IM, Zhuravleva LN, Ivanova LG, Nishchaeva NF. The clinical importance of small anomalies of heart in structure of cardiovascular pathology at children and teenagers. Okhrana Materinstva Detstva. 2015;(2):79-83. (In Russ.)
2. Grigoryan YaS, Yagoda AV, Gladkikh NN. Disturbance of duration of QT of an interval and structurally functional remodeling of a myocardium at patients with small anomalies of heart. Sibir Med Zhurn. 2011;6(3-2):34-7. (In Russ.)
3. Jonson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? Br J Sports Med. 2009 Sep;43(9):657-62. doi: 10.1136/bjsm.2008.054734.
4. Shamgar L, Ma L, Schmitt N, Haitin Y, Peretz A, Wiener R, et al. Calmodulin is essential for cardiac IKs channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations. Circ Res. 2006 Apr;98(8):1055-63. doi: 10.1161/01.RES.0000218979.40770.69
5. Hofman N, Wilde AA, Käb S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system. Eur Heart J. 2007 Mar;28(5):575-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehl355
6. Roden DM. Long QT syndrome. N Engl J Med. 2008 Jan;358(2):169-76. doi: 10.1056/NEJMcp0706513
7. Bloch Thomsen PE, Joergensen RM, Kanters JK, Jensen TJ, Haarbo J, Hagemann A, et al. Phase 2 reentry in man. Heart Rhythm. 2005 Aug;2(8):797-803. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.04.023
8. Yontar OC, Karaagac K, Tenekecioglu E, Tutuncu A, Demir M, Melek M. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval. Int J Clin Exp Med. 2014 Aug;7(8):2173-8.
9. Nakagawa M, Ezaki K, Miyazaki H, Wakisaka O, Shinohara T, Teshima Y, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with false tendon: possible association of false tendon with J waves. Heart Rhythm. 2012 May;9(5):782-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.022
10. Nikonova VV. Sudden cardiac death of children and teenagers. Problems of diagnostics, direction of prophylaxis (review of literature). Meditsina Neotlozh Sostoiianii. 2013;(3):22-9. (In Russ.)
11. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke risk Score. J Am Heart Assoc. 2013;(2):e000250. doi: 10.1161/JAHA.113.000250
12. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. J Intern Med. 2006 Jan; 259(1): 48-58. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x
13. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan;49(3):320-8.

Submitted 20.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Томчик Н.В. – ассистент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет; Ляликов С.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Tomchik N.V. – teacher of the Chair of Childhood Diseases No. 1, Grodno State Medical University;

Lyalikau S.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Laboratory Diagnosis & Immunology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230015, г. Гродно, ул. Горького 80, Гродненский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. E-mail: natallianv@tut.by – Томчик Наталья Валентиновна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230015, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No. 1. E-mail: natallianv@tut.by – Natalia V. Tomchik.

ВИСЦЕРО-ВЕРТЕБРАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ГАМАНОВИЧ А.И.^{1,2}, ДРИВОТИНОВ Б.В.²

¹1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Гродно, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 66-72.

VISCEROVERTEBRAL PAIN SYNDROME OF LUMBAR OSTEOCHONDROSIS: GENDER SPECIAL FEATURES

HAMANOVICH A.I.^{1,2}, DRIVOTINOV B.V.²

¹Military Clinical Medical Center 1134 of the Belarusian Armed Forces, Grodno, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):66-72.

Резюме.

Цель – определить гендерные особенности отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома при поясничном остеохондрозе.

Материал и методы. В работе приведены данные комплексного обследования и лечения 628 пациентов основной группы с пояснично-крестцовым болевым синдромом, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении, и 79 пациентов группы сравнения, проходивших стационарное лечение в хирургическом отделении. Все пациенты соответствовали критериям неспецифической боли в спине. В основной группе было 490 мужчин и 138 женщин, в группе сравнения 58 мужчин и 21 женщина.

Результаты и обсуждение. Группы сопоставимы по наличию отклонений от нормальных величин в данных лабораторно-инструментальных методах исследования и сопутствующей патологии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Полученные результаты демонстрируют большую распространенность сопутствующей висцеральной патологии у мужчин и женщин. При этом женщины хуже переносят вертеброгенную боль. У мужчин болевой синдром был более интенсивным при сопутствующей висцеральной патологии. Клинически чаще у женщин выявлялись заболевания органов мочеполовой системы, болевой синдром носил отраженный висцеральный характер и чаще сопровождался тревожно-депрессивными расстройствами в сравнении с мужчинами. Тревожно-депрессивные расстройства чаще диагностировались у мужчин при наличии висцеральной патологии в сравнении без таковой. Полученные различия, при сопоставлении на начальных этапах исследования, как выраженности болевого синдрома, так и данных тестирования в дальнейшем существенно изменялись при конкретизации болевого синдрома с учетом висцеральной патологии и гендерных особенностей. Заключение. Гендерные особенности и сопутствующая висцеральная патология, существенно влияя на формирование и течение болевого синдрома, вызывают необходимость его патогенетической конкретизации и терапевтической коррекции.

Ключевые слова: боль в спине, висцеро-вертебральный болевой синдром, гендерные особенности.

Abstract.

Objectives. To determine the gender special features of the reflected viscerovertebral pain syndrome in lumbar osteochondrosis.

Material and methods. The data on complex examination and treatment of 628 patients of the main group with the lumbosacral pain syndrome, who were treated at the in-patient neurologic department, and 79 patients of the comparison group undergoing in-patient treatment at the surgical department are given. All patients met the criteria for nonspecific back pain. There were 490 men and 138 women in the main group, the comparison group included 58 men and 21 women.

Results. The groups are comparable as regards the presence of deviations from the normal values in these laboratory-instrumental methods of investigation and the concomitant pathology of the abdominal cavity organs, retroperitoneal space and small pelvis. The results obtained show a high prevalence of concomitant visceral pathology in men and women, the latter enduring worse the vertebrogenic pain. In men, the pain syndrome was more intense in concomitant visceral pathology. Clinically, women more frequently had the diseases of the urogenital system, the pain syndrome was reflected visceral and was more often accompanied by the anxiety-depressive disorders in comparison with men. The anxiety-depressive disorders were more frequently diagnosed in men in the presence of visceral pathology than in its absence. The obtained differences on comparing at the initial stages of the study both of the severity of the pain syndrome and of the test data, subsequently changed significantly when the pain syndrome was specified with visceral pathology and gender peculiarities taken into account.

Conclusions. Gender peculiarities and concomitant visceral pathology significantly influencing the formation and course of the pain syndrome necessitate its pathogenetic concretization and therapeutic correction.

Key words: back pain, viscerovertebral pain syndrome, gender special features.

Ускорение темпов жизни, усложнение трудовых процессов во всех сферах деятельности требует большего, чем раньше, физического и нервно-психического напряжения. Возникшие условия вызывают перестройку организма, ответные реакции которого можно охарактеризовать как проявление рациональной и нерациональной форм адаптации. Следствием этого и является прогрессирование некоторых патологических процессов, в частности остеохондроза позвоночника – самого распространенного хронического, рецидивирующего заболевания человека [1].

Пояснично-крестцовый болевой синдром – одно из наиболее частых проявлений остеохондроза позвоночника, особенно у лиц трудоспособного возраста, достиг эпидемического уровня и социального значения. Ревизия термина «остеохондроз позвоночника» на современном этапе упростила понимание данной нозологии, не снизив ни заболеваемость и инвалидность, ни затраты на лечение и реабилитацию, ни количество оперативных вмешательств и диагностических ошибок [2].

Становится все более очевидно, что причину такого состояния проблемы необходимо искать не в несовершенстве методик терапии, а в базисных психосоциологических условиях и более широком понимании этиопатогенеза болевого синдрома. Смена биомедицинской модели боли на биопсихосоциальную является общепризнанным фактом. Но в то же время если в зарубежной литературе за последние 10 лет наблюдается взрывной рост публикационной активности по теме социальных, в том числе гендерных особенностей пациентов с алгическими расстройствами, то в отечественной неврологической науке имеются лишь единичные публикации по данной

теме. К сожалению, несмотря на то что накоплено большое количество исследований, подтверждающих значение психосоциальных факторов, они редко учитываются при лечении пациентов с болью в спине. К настоящему времени проведено всего несколько работ, где бы прямо изучалась роль гендерных различий при болевых синдромах в области спины. Имеющиеся данные показывают, что роль психологических и социальных факторов в контексте гендерных различий иногда бывает определяющей для оценки самой боли и выработки тактики дальнейшего ведения пациента [3]. Однако представление о сущности вертеброгенного болевого синдрома, базирующееся только на данных нейровизуализации и психосоциальных факторах, без учета состояния целостного организма, неприемлемо, а методы диагностики и лечения, выработанные на такой основе, – недостаточно эффективны. В повседневной клинической практике часто не учитываются коморбидные состояния, а внимание врача направлено на патологию исключительно опорно-двигательной системы. Свою лепту в состояние проблемы вносят и литературные данные. Так, отраженная висцеральная боль в области поясничного отдела позвоночника признается, по данным различных авторов, лишь в 2-3% случаев [4]. Такие патологические состояния, часто являясь urgentными, не вызывают сложности в диагностике (прободная язва желудка, панкреатит, почечная колика и др.).

До настоящего времени исследований, направленных на изучение гендерных особенностей отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома при поясничном остеохондрозе, не проводилось. Важность таких исследований диктуется существующими различиями в вос-

приятии болевого синдрома лицами разного пола и необходимостью повышения качества диагностики пояснично-крестцового болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника.

Цель исследования – определить гендерные особенности отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома при поясничном остеохондрозе.

Материал и методы

Для выявления гендерных особенностей висцеро-вертебрального болевого синдрома проведено изучение клинических, лабораторных и инструментальных данных, результатов тестирования 628 пациентов с пояснично-крестцовым болевым синдромом (основная группа), находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении в 2011-2014 гг. и соответствующих критериям включения (возраст от 18 до 85 лет; болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в нижние конечности и без иррадиации; остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным нейровизуализационных (спондилографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии) исследований. Группу сравнения составили 79 стационарных пациентов, соответствующих критериям неспецифической боли в нижней части спины и диагнозу «дорсопатия» [4], (возраст от 18 до 85 лет), которым проводили стандартные общепринятые диагностические и консервативные лечебные мероприятия. На основании данных общеклинических, лабораторных и эндоскопических исследований органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов и консультаций смежных специалистов диагностировалась сопутствующая висцеральная патология. С использованием реовазографии нижних конечностей (РВГ) измерялся реографический индекс (РИ), характеризующий уровень кровенаполнения артериального русла (в норме $> 0,06$ голень, $> 0,08$ стопа). Выраженность болевого синдрома определялась по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Состояние психоэмоционального статуса тестировалось по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

База данных формировалась при помощи программы Microsoft Excel, статистическая обработка и анализ результатов исследования вы-

полнены с применением статистического пакета программы Statistica 10. Использованы непараметрические методы статистического анализа (после проверки на соответствие нормальности распределения). Сравнение количественных показателей проводилось по критерию Mann-Whitney U, Краскела-Уоллиса; качественных – по критериям Фишера и χ^2 , с поправкой Yates. Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [нижний квартиль 25%; верхний квартиль 75%]. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты и обсуждение

В основной группе было 490 мужчин, средний возраст которых составил $38,5 \pm 16,8$ Ме 35 [23; 48], и 138 женщин, средний возраст $46,8 \pm 13,8$ Ме 44,5 [35; 59] ($p < 0,001$). При поступлении в стационар 208 (42,5%) мужчинам и 45 (37,6%) женщинам был установлен диагноз «вертеброгенная или дискогенная люмбалгия /люмбаго» ($p = 0,03$), соответственно 189 (38,5%) и 59 (42,8%) – «люмбоишиалгия» ($p = 0,3$), 93 (19,0%) и 34 (24,6%) – «радикулопатия» ($p = 0,1$). Несмотря на статистическую значимость в различии долей люмбалгий, по нашему мнению, данное сопоставление не имеет клинической важности.

В группе сравнения из 79 пациентов было 58 (73,4%) мужчин, средний возраст $48,1 \pm 19,8$ Ме 43,5 [33; 63] и 21 (26,5%) женщина, средний возраст $51,5 \pm 13,8$ Ме 51 [42; 60] ($p = 0,3$). При проведении сравнительного анализа среднего возраста мужчин основной группы и группы сравнения получены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Между возрастом женщин различий не выявлено ($p = 0,1$). Таким образом, основная группа и группа сравнения имели аналогичные долевые гендерные характеристики. Более старший возраст мужчин группы сравнения мы связываем с различными критериями отбора в группы.

В основной группе у мужчин сопутствующая висцеральная патология диагностирована у 289 (58,9%) человек, в группе сравнения – у 20 (34,4%) ($p = 0,3$). У женщин в основной группе 97 (70,3%) случаях, в группе сравнения – в 4 (19,0%) ($p = 0,4$). Отсутствие статистически значимых различий указывало на сопоставимость групп по наличию сопутствующей патологии внутренних органов.

Таблица 1 – Долевое распределение висцеральной патологии у пациентов основной группы и группы сравнения

Висцеральная патология	Основная группа				Группа сравнения			
	Мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Без патологии	201	41,0	41	29,7	38	65,6	17	81,0
Заболевания органов мочеполовой системы	168	34,3	63	45,7	14	24,1	1	4,7
Заболевания ЖКТ	57	11,7	14	10,2	6	10,3	3	14,3
Сочетанная патология	59	12,0	18	13,0	-	-	-	-
Патология других органов	5	1	2	1,4	-	-	-	-

Как представлено в таблице 1, количество мужчин без висцеральной патологии превышало количество женщин в основной группе, различие имело статистическую значимость ($p < 0,01$), данный результат можно объяснить превалированием вертеброгенного болевого синдрома у лиц мужского пола, чаще связанных с физическими нагрузками. При сопоставлении данных мужчин и женщин основной группы и группы сравнения без висцеральной патологии также получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). В самой группе сравнения между количеством мужчин и женщин без висцеральной патологии различий не было ($p = 0,1$). Полученные данные указывали на высокий удельный вес патологии внутренних органов у пациентов обеих групп, вне зависимости от гендерных различий.

Чаще заболевания органов мочеполовой системы выявлялись у женщин основной группы в сопоставлении с женщинами группы сравнения и мужчинами основной группы ($p < 0,01$), что, по нашему мнению, свидетельствовало о целенаправленной диагностике у пациентов основной группы и превалировании патологии органов мочеполовой системы у лиц женского пола.

В диагностике патологии органов желудочно-кишечного тракта статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$). Долевое соотношение диагностируемой сочетанной патологии и патологии других органов было одинаковым как у мужчин, так и у женщин основной группы. Отсутствие таких данных в группе сравнения, как мы считаем, указывало на стандартный общепринятый подход к ведению пациентов с дорсопатиями, без учета коморбидных состояний.

При проведении общеклинического анализа крови наибольшая выявляемость отклонений

от нормы (лейкоцитоз, анемия, ускорение скорости оседания эритроцитов) была у 116 (23,7%) мужчин и 35 (25,4%) женщин основной группы. В группе сравнения у 10 (17,2%) мужчин и 7 (9,5%) женщин. Статистически значимых различий не было.

Изменения в общеклиническом анализе мочи (повышение белка, лейкоцитов, эпителиальных клеток, эритроцитов, цилиндров, солей, бактерий, слизи и др.) диагностированы у 200 (40,8%) мужчин и 54 (39,4%) женщин основной группы. В группе сравнения у 36 (62,1%) и 7 (33,3%) соответственно. Статистически значимые различия получены при сопоставлении данных мужчин основной группы и группы сравнения ($p < 0,01$), что, по нашему мнению, указывало на наличие недиагностированной висцеральной патологии у пациентов группы сравнения.

У пациентов основной группы отклонения от нормальных величин в биохимическом анализе крови (общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, глюкозы, холестерина, триглицеридов) выявлены у мужчин в 59,5% (238/400) и женщин в 59,5% (75/126) случаев и соответственно 55,8% (24/43), 79,0% (15/19) в группе сравнения ($p > 0,05$). Клинических и статистически значимых различий не было. Как мы считаем, полученные данные свидетельствовали об отсутствии гендерной взаимосвязи с биохимическими показателями крови при формировании болевого синдрома, а также неспецифичности выявляемых отклонений, которые следует рассматривать с позиции проявления заболевания целостного организма и изменений его важнейших функциональных систем саморегуляции.

На УЗИ внутренних органов выявлены изменения у 71,2% (277/389) мужчин и 86,0% (92/107) женщин основной группы ($p < 0,001$). В

группе сравнения патология выявлена у 79,0% (15/19) мужчин, у женщин исследования не проводились. Полученные статистически значимые различия в основной группе указывали на преимущественное выявление заболеваний органов мочеполовой системы у лиц женского пола. При эндоскопических исследованиях ЖКТ патологические изменения выявлены соответственно у 87,0% (93/107) мужчин и 89,3% (25/28) женщин основной группы ($p=0,7$). В группе сравнения изменения выявлены у трех из четырех мужчин, у женщин данной группы исследований не проводилось. По нашему мнению, достаточно высокая доля выявляемых патологических изменений в основной группе указывала на целенаправленный дифференцированный подход к диагностическому поиску и ведению пациентов. Вместе с тем, невыполнение данных исследований пациентам группы сравнения приводило к ошибкам в диагностике и более длительному стационарному лечению.

Так, в основной группе длительность стационарного лечения мужчин составляла $11,1 \pm 3,3$ Ме 11 [23; 48] койко-дня, женщин $11,3 \pm 3,1$ Ме 11 [9; 14] ($p=0,5$). В группе сравнения соответственно у мужчин – $12,7 \pm 3,2$ Ме 12,5 [10; 15] и женщин – $14,3 \pm 2,6$ Ме 15 [11; 16] ($p<0,05$). Выявлены статистически значимые различия как между длительностью стационарного лечения мужчин и женщин группы сравнения, так и при сопоставлении полученных данных с основной группой ($p<0,01$). По нашему мнению, более длительные сроки стационарного лечения пациентов в группе сравнения, особенно у лиц женского пола, связаны с отсутствием диагностики сопутствующей висцеральной патологии и как следствие низкая эффективность проводимых терапевтических мероприятий.

При реовазографии нижних конечностей у 31,1% (75/241) мужчин и 42,1% (32/76) женщин основной группы диагностировано снижение реографического индекса, в группе сравнения у 75,0% (9/12) и 46,2% (6/13) соответственно. Статистически значимые различия получены при сопоставлении показателей у мужчин обеих групп ($p<0,001$). Как мы считаем, данные различия связаны с более старшим возрастом мужчин группы сравнения, гендерный фактор не влиял на данные реовазографии.

Выраженность боли у пациентов основной группы не имела клинических и статистических различий, у мужчин она составляла $4,7 \pm 1,7$ Ме 4

[4; 6] балла, у женщин $4,8 \pm 1,6$ Ме 4 [4; 6] ($p=0,4$). Так выраженность болевого синдрома, на первый взгляд, не имела гендерных различий. Для дальнейшего анализа пациенты основной группы были разделены на четыре подгруппы:

1-я подгруппа – 94 женщины с висцеральной патологией. Средний возраст $45,1 \pm 13,1$ Ме 42,5 [35; 53], интенсивность боли составила $4,69 \pm 1,5$ Ме 5 [4; 6].

2-я подгруппа – 280 мужчин с диагностированной сопутствующей висцеральной патологией. Средний возраст $41,7 \pm 17,0$ Ме 39 [27; 55], выраженность болевого синдрома составила $4,9 \pm 1,8$ Ме 5 [4; 6].

3-я подгруппа – 44 женщины, без висцеральной патологии, соответственно $50,7 \pm 14,4$ года Ме 52 [38; 5; 63], интенсивность боли составила $5,2 \pm 1,7$ балла Ме 4,5 [4; 7].

4-я подгруппа – 208 мужчин без висцеральной патологии, средний возраст $34,1 \pm 15,4$ Ме 27 [22; 43], интенсивность боли составила $4,4 \pm 1,6$ Ме 4 [3; 5].

При сопоставлении результатов исследований статистически значимые различия выявлены между выраженностью болевого синдрома у женщин и мужчин без висцеральной патологии ($p=0,017$) (рис. 1), а также между подгруппами мужчин с диагностированной висцеральной патологией и без патологии ($p=0,006$) (рис. 2). Таким образом, наличие висцеральной патологии у мужчин способствует повышению выраженности пояснично-крестцового болевого синдрома, между тем женщины наиболее интенсивно воспринимают вертеброгенный болевой синдром без висцеральной патологии в сравнении с мужчинами, что сопоставимо с литературными данными [5, 6, 7].

В основной группе проанализированы данные тестирования психоэмоционального статуса с помощью HADS-теста. У мужчин тревожно-депрессивные расстройства диагностированы в 30,0% (100/332) случаев, у женщин в 46,0% (45/98). При сопоставлении получены статистически значимые различия ($p<0,01$).

Дальнейший анализ проводился по подгруппам:

1-я подгруппа – 66 женщин с висцеральной патологией, тревожно-депрессивные расстройства выявлены у 32 (48,4%). Средний возраст составил $44,9 \pm 13,3$ года Ме 42 [34; 52].

2-я подгруппа – 186 мужчин с диагностированной сопутствующей висцеральной патоло-

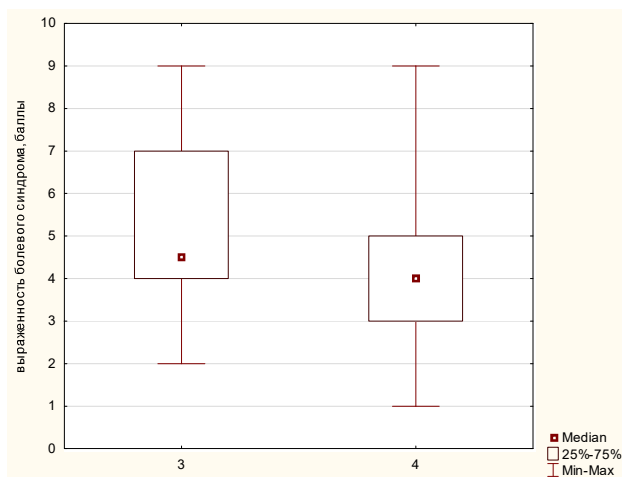


Рисунок 1 – Выраженность пояснично-крестцового болевого синдрома у женщин (3) и мужчин (4) без сопутствующей висцеральной патологии.

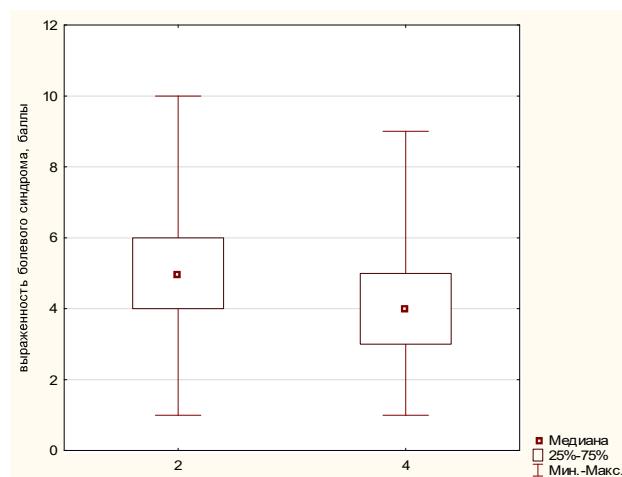


Рисунок 2 – Выраженность пояснично-крестцового болевого синдрома у мужчин (2) с сопутствующей висцеральной патологией и без патологии (4).

гией, нарушения выявлены у 67 (36,0%). Средний возраст составил $41,0 \pm 16,9$ года Ме 37,5 [27; 52].

3-я подгруппа – 32 женщины, без висцеральной патологии соответственно у 13 (40,6%). Средний возраст составил $50,8 \pm 14,3$ года Ме 52 [39; 63].

4-я подгруппа – 146 мужчин без висцеральной патологии, нарушения выявлены у 33 (22,6%). Средний возраст составил $34,8 \pm 15,7$ года Ме 30 [22; 44].

При сопоставлении результатов исследований статистически значимые различия выявлены между частотой выявляемой тревоги и депрессии у женщин и мужчин без висцеральной патологии ($p=0,04$), между подгруппами мужчин с диагностированной висцеральной патологией и без патологии ($p=0,008$), а также между 1 и 4 подгруппами (женщин с висцеральной патологией и мужчин без патологии) ($p<0,05$). Полученные различия при сопоставлении на начальном этапе как выраженности болевого синдрома, так и данных тестирования в дальнейшем существенно изменялись при конкретизации болевого синдрома с учетом висцеральной патологии и гендерных особенностей.

Заключение

1. При пояснично-крестцовом болевом синдроме отклонения в данных лабораторно-инструментальных методах исследования чаще наблюдались у лиц женского пола более старшего возраста. Клинически чаще у таких пациентов выявлялись заболевания органов мочеполовой

системы, болевой синдром носил отраженный висцеральный характер и чаще сопровождался тревожно-депрессивными расстройствами в сравнении с мужчинами.

2. У женщин вертеброгенный болевой синдром носил более интенсивный характер при отсутствии висцеральной патологии в сравнении с мужчинами.

3. У мужчин пояснично-крестцовый болевой синдром был более выраженным при наличии сопутствующей висцеральной патологии. Тревожно-депрессивные расстройства также чаще диагностировались при наличии висцеральной патологии.

4. Низкая выявляемость висцеральной патологии в группе сравнения способствовала менее неэффективным терапевтическим мероприятиям и как следствие – более длительному стационарному лечению лиц женского пола.

Таким образом, гендерные особенности и сопутствующая висцеральная патология, существенно влияя на формирование и течение болевого синдрома, вызывают необходимость его патогенетической конкретизации и терапевтической коррекции.

Литература

1. Дривотинов, Б. В. Физическая реабилитация при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника : учеб.-метод. пособие / Б. В. Дривотинов, М. Д. Панкова, Х. М. Абдельмажид ; под общ. ред. Т. Д. Поляковой. – Минск : БГУФК, 2010. – 395 с.
2. Дривотинов, Б. В. Новый подход к диагностике и тера-

певтической коррекции вертеброгенного пояснично-крестцового болевого синдрома / Б. В. Дривотинов, А. И. Гаманович // Воен. медицина. – 2016. – № 2. – С. 92–98.

3. Курушина, О. В. Боль в спине: гендерные особенности [Электронный ресурс] / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // Саратов. науч.-мед. журн. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-gendernye-osobennosti>. – Дата доступа: 01.05.2017.
4. Подчуфарова, Е. В. Боль в спине / Е. В. Подчуфарова, Н. Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.
5. Адашинская, Г. А. Различия в восприятии боли мужчинами и женщинами [Электронный ресурс] / Г. А. Адашинская, С. Н. Ениколопов, Е. Е. Мейзеров. – Режим

доступа: <http://peresvetmed.ru/antipain-sex.html>. – Дата доступа: 01.05.2017.

6. Мосейкин, И. А. Гендерные особенности переносимости боли при дорсопатии [Электронный ресурс] / И. А. Мосейкин // Труд. пациент. – 2010. – № 4. – Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6545/>. – Дата доступа: 01.05.2017.
7. Ковалева, Я. Б. Особенности восприятия боли при поясничном диско-радикулярном конфликте у мужчин и женщин [Электронный ресурс] / Я. Б. Ковалева, Л. Н. Антипова // Науч. вестн. здравоохранения Кубани. – 2012. – № 4. – Режим доступа: <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/12/04/06.pdf>. – Дата доступа: 01.05.2017.

Поступила 15.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Drivotinov BV, Pankova MD, Abdel'mazhid KhM, Polyakova TD, red. Physical aftertreatment at neurologic implications of osteochondrosis of a backbone: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGUFK; 2010. 395 p. (In Russ.)
2. Drivotinov BV, Gamanovich AI. New approach to diagnostics and therapeutic correction of a vertebrogenous lumbosacral pain syndrome. Voen Meditsina. 2016;(2):92-8. (In Russ.)
3. Kurushina OV, Barulin AE. Back pain: gender features [Elektronnyi resurs]. Sarat Nauch-Med Zhurn. 2012;(2). Rezhim dostupa: <http://cyberleninka.ru/article/n/bol-v-spine-gendernye-osobennosti>. Data dostupa: 01.05.2017. (In Russ.)
4. Podchufarova EV, Yakhno NN. Back pain. Moscow, RF:

GEOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.)

5. Adashinskaya GA, Enikolopov SN, Meyzerov EE. Differences in a pain perception men and women [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://peresvetmed.ru/antipain-sex.html>. Data dostupa: 01.05.2017. (In Russ.)
6. Moseikin IA. Gender features of an acceptability of pain at a dorsopatiya [Elektronnyi resurs]. Trud Patsient. 2010;(4). Rezhim dostupa: <http://t-pacient.ru/articles/6545/>. Data dostupa: 01.05.2017. (In Russ.)
7. Kovaleva YaB, Antipova LN. Especially the perception of pain in lumbar disco-radicular conflict in men and women [Elektronnyi resurs]. Nauch Vestn Zdravookhraneniia Kubani. 2012;(4). Rezhim dostupa: <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/12/04/06.pdf>. Data dostupa: 01.05.2017. (In Russ.)

Submitted 15.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Гаманович А.И. – соискатель кафедры нервных и нейрохирургических болезней, Белорусский государственный медицинский университет, врач-невролог, подполковник медицинской службы, начальник неврологического отделения, 1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь;

Дривотинов Б.В. – д.м.н., профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Hamanovich A.I. – postgraduate of the Chair of Nervous & Neurosurgical Diseases, Belarusian State Medical University, neurologist, lieutenant-colonel of the Medical Service, head of the neurologic department, Military Clinical Medical Center 1134 of the Belarusian Armed Forces;

Drivotinov B.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Nervous & Neurosurgical Diseases, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230028, г. Гродно, ул. Кремко, д. 27а, кв. 22. E-mail: gamk2@rambler.ru – Гаманович Андрей Игоревич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230028, Grodno, 27a Kremko str., 22. E-mail: gamk2@rambler.ru – Andrei I. Hamanovich.

РОЛЬ ВАКУУМНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ХОДЬКОВ Е.К., БОЛОБОШКО К.Б.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 73-80.

THE ROLE OF VACUUM DRAINAGE IN TOTAL KNEE REPLACEMENT

KNADZKOU Y.K., BALABOSHKA K.B.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):73-80.

Резюме.

Цель – оценить целесообразность и обоснованность дренирования послеоперационной раны при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы. В рандомизированное проспективное исследование включено 75 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу гонартроза 3-4 стадии. Пациентам контрольной группы проводили вакуумное дренирование операционной раны, в исследуемой группе рану ушивали без постановки дренажа. В группах учитывали следующие параметры: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритный объём эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде (5 сутки), степень выраженности болевого синдрома, длину окружности нижней конечности в области коленного сустава, наличие гиперемии кожного покрова в области оперативного вмешательства, способность активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность после операции. Функциональные результаты лечения оценивали при помощи опросника Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

Результаты. Выявлено достоверное различие в изменении концентрации гемоглобина в послеоперационном периоде при сравнении исследуемой (до 140; 131-146 г/л, после 118; 109-125 г/л) и контрольной групп (до 141; 134-145 г/л, после 110; 105-117 г/л). Пациенты исследуемой группы, как правило, могли активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность в день оперативного вмешательства. Не было выявлено различий в степени выраженности болевого синдрома, отёка, гиперемии в области коленного сустава. Также не было различий при оценке исходов лечения по WOMAC спустя 6 месяцев с момента операции.

Заключение. Отказ от применения дренажных систем при тотальном эндопротезировании коленного сустава не связан с увеличением риска послеоперационных осложнений, является одним из факторов снижения кровопотери, безопасным и экономически целесообразным.

Ключевые слова: протезирование коленного сустава, кровопотеря, гемотрансфузия, дренирование, осложнения, реабилитация.

Abstract.

Objectives. To assess the expediency and soundness of postoperative wound drain in total knee replacement.

Material and methods. Randomized prospective study included 75 patients with gonarthrosis of grade III and IV, who had undergone total knee replacement. Vacuum suction drain was implemented in the control group patients, in the studied group no closed suction drain systems were set. The following parameters were considered in both groups: hemoglobin concentration, red blood cells count, their hematocrit in the pre- and postoperative period (the 5th day), pain syndrome expression extent, lower extremity circumference length in the knee joint area, the presence of hyperemia, active straight-leg rising. Functional results of the treatment were estimated by means of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index questionnaire (WOMAC).

Results. The significant difference in hemoglobin concentration in the postoperative period was revealed between the

studied (before the operation: 140; 131-146 g/l, after it: 118; 109-125 g/l) and the control (before the operation: 141; 134-145 g/l; after it: 110; 105-117 g/l) groups. The patients from the studied group commonly could perform active straight - leg rising on the day of surgical intervention. No differences in pain syndrome expression extent, edema or hyperemia in the knee joint area were revealed. Furthermore, there were no differences in the functional treatment results, estimated according to WOMAC in 6 months after the operation.

Conclusions. The refusal of drainage systems usage in total knee replacement is not associated with the increase of postoperative complications risk and appears to be one of the blood loss reduction factors, it is safe and economically feasible.

Key words: knee replacement, blood loss, blood transfusion, drainage, complications, rehabilitation.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) – широко распространенное оперативное вмешательство, характеризующееся высокой степенью «приживаемости» имплантатов и хорошими функциональными исходами. Технология ТЭКС постоянно совершенствуется, а количество выполняемых операций во всем мире ежегодно прогрессивно увеличивается [1]. Однако, несмотря на многолетнюю историю развития эндопротезирования, постоянное совершенствование оперативной техники, дизайна протезов и оптимизацию подходов к периоперационному обеспечению, многие аспекты остаются до конца не изученными, требуют дальнейшего изучения и расширения доказательной базы [2]. Одним из таких нерешённых вопросов является обоснованность и целесообразность применения дренажных систем при эндопротезировании крупных суставов нижней конечности. Как следует из анализа литературных источников, большинство ортопедов традиционно устанавливают дренажную систему на срок от 12 до 24 часов на последнем этапе операции [3]. Такая позиция имеет теоретические предпосылки. Считается, что наличие вакуумного дренажа препятствует формированию гематомы в области оперативного вмешательства, снижая тем самым давление на окружающие ткани. В результате улучшаются условия для заживления послеоперационной раны, уменьшается интенсивность болевого синдрома и риск развития ранних инфекционных осложнений [4, 5].

Протезирование коленного сустава, как правило, выполняют с использованием пневматического турникета, после снятия которого происходит диффузное кровотечение из окружающих тканей, имеющее интенсивный характер в течение нескольких часов. С целью снижения кровопотери по дренажу предложено его кратковременное перекрытие, способствующее тампонаде раны [6]. Однако эффективность и целесоо-

бразность данного метода ставится под сомнение некоторыми авторами [7].

В то же время, в ряде исследований отмечается отсутствие достоверных различий в степени риска и частоте развития осложнений, объёме послеоперационной кровопотери как при постановке дренажа, так и без него [3]. Тем не менее, продолжительность стационарного этапа лечения была меньшей в группе пациентов без применения дренирования. Это аргументируется возможностью ранней активной реабилитации пациента без установленной дренажной системы непосредственно в день оперативного вмешательства [3, 7, 8]. По мнению ряда авторов, выполнение тотального эндопротезирования без послеоперационного дренирования способствует снижению кровопотери и уменьшению частоты гемотрансфузий [7, 9].

Цель данного исследования – оценить целесообразность и обоснованность дренирования послеоперационной раны при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами было проведено рандомизированное проспективное исследование в условиях клиники травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии на базе Витебской областной клинической больницы. В исследование включено 75 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу гонартроза 3-4 стадии. Перед оперативным вмешательством пациентов подробно информировали и оформляли протокол добровольного согласия на участие в данном исследовании.

Критериями включения в данное клиническое исследование являлись: наличие артроза коленного сустава 3-4 стадии, возраст пациентов от 40 до 80 лет, уровень гемоглобина перед опера-

тивным вмешательством не менее 120 г/л (мужчины) и 110 г/л (женщины).

Из исследования были исключены пациенты, имеющие в анамнезе или на момент госпитализации хотя бы одно из следующих состояний: тромбоз (тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушения мозгового кровообращения, коагулопатии, заболевания почек с нарушением их функции, повышенная чувствительность к аминокaproновой кислоте. Не включали в исследование пациентов, не прекративших приём антикоагулянтов и антиагрегантов в предоперационном периоде.

В соответствии с целью исследования пациенты были распределены на 2 группы методом рандомизации с использованием программы – генератора случайных чисел. Группы являлись сопоставимыми по возрасту, росту, весу, половому составу (табл. 1).

Оперативные вмешательства были выполнены одной хирургической бригадой по стандартной методике с применением передне – срединного доступа и медиальной парapatеллярной артротомии. Анестезиологическое пособие было представлено спинальной анестезией, средний объём инфузионной терапии составлял 1500 мл. Во всех случаях нами использовался пневматический турникет, который снимали после имплантации компонентов протеза и ушивания капсулы сустава. Использовали бикондиллярные модели эндопротезов с сохранением задней крестообразной связки, без замещения суставной поверхности надколенника, с ротационным или неподвижным вкладышами.

Пациентам контрольной группы после постановки компонентов эндопротеза проводили вакуумное дренирование операционной раны с контейнером объёмом 400 мл. Дренаж удаляли через 24 часа. В исследуемой группе рану ушивали без дренирования.

В целях профилактики инфекционных осложнений проводили внутривенное введение цефазолина (1 грамм за 30 минут до наложения турникета с последующим двукратным введением через 8 часов).

В качестве ингибитора фибринолиза, с целью снижения периоперационной кровопотери, применяли лекарственное средство аминокaproновую кислоту, по разработанной нами схеме: внутривенно 100 мг/кг до наложения турникета с последующей инфльтрацией периартикулярных мягких тканей и внутрисуставным введением после постановки компонентов эндопротеза.

Медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась согласно действующим клиническим протоколам лечения и профилактики венозной тромбоэмболии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Механическую профилактику осуществляли путем ранней мобилизации пациента, а также применения эластичного бинтования нижних конечностей в послеоперационном периоде.

Вертикализация пациента и ходьба при помощи средств дополнительной опоры осуществлялась в первые сутки с момента оперативного вмешательства.

Все пациенты были обследованы при помощи опросника Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), который является одним из наиболее часто применяемых для оценки эффективности консервативных и оперативных методов лечения дегенеративно-дистрофической патологии коленного сустава [10]. Данная анкета содержит 24 вопроса, распределённых по трём разделам. Первая субшкала (5 вопросов) позволяет оценить степень выраженности болевого синдрома. Вторая субшкала (2 вопроса) оценивает выраженность ригидности сустава. Третья (17 вопросов) касается повседневной активности пациента. Каждый вопрос включает пять вариантов ответа, каждому из ко-

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп пациентов (M±SD)

Показатель	Значение показателей в группах		p
	Исследуемая группа, n=38	Контрольная группа, n=37	
Средний возраст (лет)	64,1±6,3	63,1±8,5	p>0,1*
Средний рост (см)	163±7,9	164±9,2	p>0,1*
Средний вес (кг)	85,2±10,8	86,8±13,1	p>0,1*
Кол-во мужчин/женщин	7/31	10/27	p=0,4**

Примечание: * – t-критерий Стьюдента; ** – критерий χ^2 .

торых присваивается числовое значение от 0 до 4. Значение 0 соответствует наибольшей степени выраженности данного симптома либо нарушения функции, 4 – отсутствию данного симптома, либо дисфункции.

Через 6 месяцев посредством телефонной связи, а также вызова пациента на обследование осуществляли контроль состояния, оценку функции коленного сустава по WOMAC и удовлетворённость пациента результатами оперативного вмешательства.

В группах проводили сравнительную оценку следующих показателей: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритный объем эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде (5 сутки). Учет показателей крови проводили на 5-е сутки, т.к., по мнению ряда авторов, к этому времени происходит восстановление объема циркулирующей крови и полученные результаты наиболее точно отражают суммарную кровопотерю по сравнению с исходным уровнем [11]. В контрольной группе выполняли учет величины кровопотери по дренажу в течение 24 часов после операции.

Степень выраженности болевого синдрома оценивали по международной десятибалльной шкале оценки боли Numerical Rating Scale (NRS) на 3 сутки с момента операции.

Одним из признаков формирования внутрисуставной гематомы является увеличение длины окружности нижней конечности в области коленного сустава. Для оценки данного фактора проводили измерение длины окружности нижней конечности в области верхнего полюса надколенника перед операцией и на 3 сутки после вмешательства. Степень выраженности отёка отображали в виде разницы (в сантиметрах) в длине окружности до операции и после оперативного лечения.

Учитывали наличие гиперемии кожного покрова в области оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде.

В качестве критерия оценки потенциала ранней активной реабилитации использовали способность пациента активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность в послеоперационном периоде.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программ «Microsoft office excel 2010» и «Statistica 10.0». Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки гипотез о виде распределения. При сравнении групп с нормаль-

ным распределением в обоих случаях применяли t-критерий Стьюдента. При распределении отличном от нормального (хотя бы в одной из сравниваемых групп) применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни. Данные исследований представляются в виде среднего значения, стандартное отклонение ($M \pm SD$) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%] – для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Для анализа категориальных данных использовали критерий χ^2 . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Проведенный анализ показал, что в нашем исследовании среднее количество отделяемого по дренажу в контрольной группе было незначительным и составило $282,4 \pm 117,9$ мл.

При сравнительной оценке показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде нами было выявлено достоверное различие в снижении уровня гемоглобина у пациентов исследуемой и контрольной групп (табл. 2).

Также не было выявлено различий в изменении длины окружности нижней конечности в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп. Как правило, в большинстве случаев определялся умеренный отёк в области коленного сустава и голени.

Во всех случаях нами применялась единая схема применения анальгетиков пациентам в послеоперационном периоде. Достоверных различий в степени выраженности болевого синдрома выявлено не было.

У 3 пациентов исследуемой группы и у 4 пациентов контрольной группы возникла локальная гиперемия кожного покрова в области оперативного вмешательства, которая купировалась на 5-6 сутки и не требовала каких-либо специальных действий.

Как правило, при постановке дренажной системы пациентам требовалось больше времени для осуществления активного подъёма выпрямленной нижней конечности после операции. Большинство пациентов исследуемой группы могли осуществлять данное упражнение в первые сутки после оперативного вмешательства,

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов (Me), [25%; 75%]

Показатель	Исследуемая группа, n=38	Контрольная группа, n=37	p
Концентрация гемоглобина до операции, г/л	140 [131 – 146]	141 [134 – 145]	p=0,7
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции, г/л	118 [109 – 125]	110 [105 – 117]	p=0,014
Количество эритроцитов до операции, *10 ¹² /л	4,6 [4,4 – 4,9]	4,8 [4,5 – 5,1]	p=0,14
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции, *10 ¹² /л	3,9 [3,6 – 4,1]	3,9 [3,5 – 4,1]	p=0,4
Гематокритный объем эритроцитов до операции, %	41,45 [38,6 – 44,3]	42 [41 – 45]	p=0,25
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции, %	34,4 [32 – 36,7]	34,8 [32,6 – 37,1]	p=0,73

Примечание: p – критерий Манна-Уитни.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика длины окружности, болевого синдрома, гиперемии кожного покрова, мобилизации нижней конечности у пациентов в послеоперационном периоде (Me), [25%; 75%]

Признак	Исследуемая группа n=38	Контрольная группа n=37	p
Увеличение длины окружности, см	3 [2-3]	3 [2-3]	p=0,35*
Болевой синдром, NRS scale	4 [3-5]	4 [3-5]	p=0,53*
Гиперемия в области оперативного вмешательства, количество пациентов	3/35	4/33	p>0,1**
Подъем выпрямленной н/конечности, сутки после операции	1 [1-1]	2 [1-2]	p<0,0001*

Примечание: * – p – критерий Манна-Уитни; ** – критерий χ^2 .

что статистически значимо различалось в сравнении с группой контроля (табл. 3).

При оценке болевого синдрома, функции коленного сустава, а также повседневной активности пациента посредством опросника WOMAC не было выявлено достоверных различий между пациентами обеих групп как до оперативного вмешательства, так и спустя 6 месяцев (табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на отсутствие доказанных преимуществ, большинство ортопедов продолжают выполнять дренирование послеоперационной раны после ТЭКС, стремясь избежать формирования гематомы, снизить риск развития инфекционных осложнений, оптимизировать условия

заживления раны [3-6]. В нашем исследовании не было выявлено увеличения частоты формирования гематом у пациентов без применения систем дренирования. Выраженность отека в области коленного сустава, интенсивность болевого синдрома, частота случаев локальной гиперемии в области оперативного вмешательства оказались сопоставимыми в исследуемых группах. Полученные результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований, показавших, методом ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии, отсутствие достоверных различий в объеме послеоперационной гематомы в условиях дренированной и зашитой без дренажа раны [12].

Одним из наиболее частых и потенциально опасных осложнений при эндопротезировании крупных суставов является развитие перипротез-

Таблица 4 – Базовые значения шкалы WOMAC и динамика их изменений в процессе лечения (M±SD)

WOMAC	Исследуемая группа n=38	Контрольная группа n=37	p
Среднее значение до операции	21,4±4,6	20,1±4,4	p>0,1
Шесть месяцев после операции	60,4±8,7	58,6±6,8	p>0,1

Примечание: t – критерий Стьюдента.

ной инфекции. В нашем исследовании у пациентов обеих групп за период наблюдения не было выявлено признаков послеоперационной раневой инфекции. В существующих на сегодняшний день исследованиях, как правило, авторы не отмечают различий в развитии инфекционных осложнений связанных с отказом от дренирования [3, 7]. В то же время, по данным других источников постановка дренажной системы более чем на 24 часа достоверно увеличивает риск ретроградной бактериальной контаминации [13].

Ряд авторов отмечает снижение периоперационной кровопотери при отказе от использования дренажных систем [7, 9]. У пациентов, включённых в данное исследование, не возникло необходимости в аллогенной гемотрансфузии. Применение аминокaproновой кислоты по комбинированной схеме позволило нам добиться значительного снижения кровопотери и отказаться от переливания крови при эндопротезировании коленного сустава. При сравнительной оценке разницы падения уровня гемоглобина было выявлено достоверное различие между исследуемой и контрольной группами. Полученные результаты могут свидетельствовать об определённом кровосберегающем эффекте в случае отказа от постановки дренажа.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности безопасного отказа от послеоперационного дренирования, что позволяет существенно упростить медицинский уход, уменьшить экономические затраты, создать благоприятные условия для ранней активной реабилитации, сократить продолжительность лечения пациента в стационаре, что было отмечено и авторами других исследований [3, 7, 14, 15]. Пациенты исследуемой группы, как правило, начинали активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность в день оперативного вмешательства, что способствовало восстановлению тонуса передней группы мышц бедра и ранней активной мобилизации. Возможность ранней активизации, ходьбы, самообслуживания не только позитивно

влияло на функциональные показатели, но и существенно улучшало общее психоэмоциональное состояние пациентов, повышало степень их субъективной удовлетворенности результатом операции.

При изучении отдалённых результатов лечения в различных источниках не отмечают достоверной разницы в функциональном статусе коленного сустава при отказе от использования дренажа, а также увеличения частоты каких – либо осложнений [3, 8]. Оценка полученных нами результатов оперативного лечения пациентов через шесть месяцев с помощью анкеты WOMAC показала отсутствие достоверных различий основных показателей в обеих группах.

Заключение

1. Отказ от применения дренажных систем при тотальном эндопротезировании коленного сустава не связан с увеличением риска послеоперационных осложнений, является одним из факторов снижения кровопотери, безопасным и экономически целесообразным.

2. Отсутствие дренажа упрощает медицинский уход в послеоперационном периоде, способствует максимально ранней активной реабилитации, повышает степень удовлетворенности пациентов результатом оперативного вмешательства.

Литература

1. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2007 Apr. – Vol. 89, N 4. – P. 780–785.
2. Современные тенденции в ортопедии: артропластика коленного сустава / Р. М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 64. – С. 5–15.
3. Sharma, G. M. Use of closed suction drain after primary total knee arthroplasty – an overrated practice / G. M. Sharma, G. Palekar, D. D. Tanna // SICOT J. – 2016. – Vol. 2. – P. 39.
4. Kim, Y. H. Drainage versus nondrainage in simultaneous

bilateral total knee arthroplasties / Y. H. Kim, S. H. Cho, R. S. Kim // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1998 Feb. – N 347. – P. 188–193.

5. Comparison of closed-suction drainage and no drainage after primary total knee arthroplasty / B. T. Holt [et al.] // Orthopedics. – 1997 Dec. – Vol. 20, N 12. – P. 1121–1125.
6. Conventional drainage versus four hour clamping drainage after total knee arthroplasty in severe osteoarthritis: a prospective, randomised trial / J. Stucinskas [et al.] // Int. Orthop. – 2009 Oct. – Vol. 33, N 5. – P. 1275–1278.
7. Tai, T. W. The Role of Drainage after Total Knee Arthroplasty / T. W. Tai, C. Y. Yang, C. W. Chang // Recent Advances in Hip and Knee Arthroplasty / ed. S. Forkter. – Shanghai : InTech, 2012. – P. 267–274.
8. Esler, C. N. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study / C. N. Esler, C. Blakeway, N. J. Fiddian // J. Bone Joint Surg. Br. – 2003 Mar. – Vol. 85, N 2. – P. 215–217.
9. Non-drainage is better than 4-hour clamping drainage in total knee arthroplasty / T. W. Tai [et al.] // Orthopedics. – 2010 Mar. – Vol. 33, N 3.
10. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is

satisfied and who is not? / R. B. Bourne [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010 Jan. – Vol. 468, N 1. – P. 57–63.

11. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 6. – С. 21–25.
12. Lemaire, R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery / R. Lemaire // J. Bone Joint Surg. Br. – 2008 Sep. – Vol. 90, N 9. – P. 1128–1136.
13. Märdian, S. Wound drainage in primary knee arthroplasty-a prospective randomized study / S. Märdian, C. Perka, G. Matziolis // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. – 2013. – Vol. 80, N 2. – P. 114–117.
14. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost / D. Yin [et al.] // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2017 Jun. – Vol. 103, N 4. – P. 583–589.
15. Closed Suction Drainage Is Not Associated with Faster Recovery after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study of 80 Patients / D. Wang [et al.] // Orthop Surg. – 2016 May. – Vol. 8, N 2. – P. 226–233.

Поступила 23.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
2. Tikhilov TR, Kornilov NN, Kulyaba TA, Saraev AV, Ignatenko VL. Current trends in an orthopedics: arthroplasty of a knee joint. Travmatologiya i Ortopediya Rossii. 2012;(64):5-15. (In Russ.)
3. Sharma GM, Palekar G, Tanna DD. Use of closed suction drain after primary total knee arthroplasty – an overrated practice. SICOT J. 2016;2:39. doi: 10.1051/sicotj/2016034
4. Kim YH, Cho SH, Kim RS. Drainage versus nondrainage in simultaneous bilateral total knee arthroplasties. Clin Orthop Relat Res. 1998 Feb;(347):188-93.
5. Holt BT, Parks NL, Engh GA, Lawrence JM. Comparison of closed-suction drainage and no drainage after primary total knee arthroplasty. Orthopedics. 1997 Dec;20(12):1121-5.
6. Stucinskas J, Tarasevicius S, Cebatorius A, Robertsson O, Smailys A, Wingstrand H. Conventional drainage versus four hour clamping drainage after total knee arthroplasty in severe osteoarthritis: a prospective, randomised trial. Int Orthop. 2009 Oct;33(5):1275-8. doi: 10.1007/s00264-008-0662-4
7. Tai TW, Yang CY, Chang CW. The Role of Drainage after Total Knee Arthroplasty. In: Forkter S, ed. Recent Advances in Hip and Knee Arthroplasty. Shanghai: InTech; 2012. P. 267-74. doi: 10.5772/26519
8. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. J Bone Joint Surg Br. 2003

Mar;85(2):215-7.

9. Tai TW, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Lin CJ, Yang CY. Non-drainage is better than 4-hour clamping drainage in total knee arthroplasty. Orthopedics. 2010 Mar;33(3). doi: 10.3928/01477447-20100129-11
10. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? Clin Orthop Relat Res. 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9
11. Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Zamyatin MN, Teplykh BA, Karpov IA, Smol'kin DA. Krovosberegayushchy effect of traneksamovy acid at a prosthetic repair of a knee joint. Obshchaya Reanimatologiya. 2008;4(6):21-5. (In Russ.)
12. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. J Bone Joint Surg Br. 2008 Sep;90(9):1128-36. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.21115
13. Märdian S, Perka C, Matziolis G. Wound drainage in primary knee arthroplasty-a prospective randomized study. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2013;80(2):114-7.
14. Yin D, Delisle J, Banica A, Senay A, Ranger P, Laflamme GY, et al. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost. Orthop Traumatol Surg Res. 2017 Jun;103(4):583-589. doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.002
15. Wang D, Xu J, Zeng W, Zhou K, Xie T, Chen Z, et al. Closed Suction Drainage Is Not Associated with Faster Recovery after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study of 80 Patients. Orthop Surg. 2016 May;8(2):226-33. doi: 10.1111/os.12247

Submitted 23.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Ходьков Е.К. – преподаватель-стажер кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Khadzkou Y.K. – teacher-trainee of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Boloboshko K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: khadzkou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadzkou@gmail.com – Yauheni K. Khadzkou.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

БЕРЕЗНЯКОВ И.Г., ЛЕВАДНАЯ Ю.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 81-88.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF TONSILLOPHARYNGITIS

BEREZNYAKOV I.G., LEVADNAYA Y.V.

Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(4):81-88.

Резюме.

Острый тонзиллофарингит вызывается преимущественно вирусами. Среди бактериальных возбудителей наибольшее значение придается β -гемолитическим стрептококкам группы А (БГСА), на долю которых приходится 5-15% случаев заболевания у взрослых и 20-30% – у детей. БГСА является единственными распространенным возбудителем тонзиллофарингита, при выделении которого всегда назначается антибактериальная терапия.

Для подтверждения стрептококковой этиологии тонзиллофарингита применяют культуральные исследования материала, полученного из зева пациента, либо экспресс-тестирование.

Дифференциальная диагностика между вирусными и бактериальными тонзиллофарингитами затруднительна. Наибольшей известностью пользуются модифицированные МакАйзеком критерии Сентора. При наличии 4-х и более баллов по критериям МакАйзека вероятность стрептококковой этиологии БГСА превышает 50%, а пациенту показана эмпирическая антибактериальная терапия. У больных с нетяжелыми и склонными к спонтанному разрешению тонзиллофарингитами альтернативой срочной антибактериальной терапии (т.е. назначенной сразу после постановки диагноза) может быть отсроченное (отложенное) использование антибиотиков.

Лечение больных тонзиллофарингитом антибиотиками позволяет сократить число случаев перитонзиллярного абсцесса примерно в 7 раз, острого среднего отита – в 3,5 раза, острой ревматической лихорадки – также в 3,5 раза.

БГСА сохраняют 100%-ную чувствительность к пенициллинам. Высокая чувствительность отмечается также к гликопептидам, оксазолидинонам, респираторным фторхинолонам, ко-тримоксазолу, макролидам (прежде всего, 16-членным).

У больных без анамнестических указаний на аллергию на пенициллин препаратами выбора являются амоксициллин в дозе до 1,0 г в сутки сроком на 10 дней или 1-кратное внутримышечное введение бензатинбензилпенициллина. Пациентам с аллергией на пенициллин рекомендуется пероральный прием цефалоспоринов 1-го поколения, макролидов, клиндамицина.

Рутинное применение антибиотиков после тонзиллэктомии не оправдано.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, этиология, антибактериальная терапия, возбудители, клинические критерии.

Abstract.

Acute tonsillopharyngitis is caused mainly by viruses. Among the bacterial pathogens, the greatest importance is attached to β -hemolytic streptococci of group A (BHSA), which account for 5-15% of cases in adults and 20-30% in children. BHSA are the only common pathogens of tonsillopharyngitis, with the isolation of which antibacterial therapy is always administered. To confirm the streptococcal etiology of tonsillopharyngitis, culture tests of the material obtained from the patient's throat or rapid testing are used.

Differential diagnosis between viral and bacterial tonsillopharyngitis is difficult. The most famous are Sentor criteria modified by McIsaac. If there are 4 or more points according to McIsaac's criteria, the probability of streptococcal etiology of BHSA exceeds 50%, and empirical antibacterial therapy is indicated to the patients. In patients with mild to moderate spontaneous resolution of tonsillopharyngitis, alternatives to urgent antibacterial therapy (i.e. administered immediately after making the diagnosis) can be the delayed use of antibiotics.

The antibiotic treatment of patients suffering from tonsillopharyngitis enables about 7 times reduction in the number of peritonsillar abscess cases, the cases of acute otitis media decrease 3,5 times, those of acute rheumatic fever – also 3,5 times. BHSA retain 100% sensitivity to penicillins. High sensitivity to glycopeptides, oxazolidinones, respiratory fluoroquinolones, co-trimoxazole, macrolides (primarily, 16-membered) is also observed.

In patients without anamnestic indications of an allergy to penicillin, the drugs of choice are amoxicillin in a dose of up to 1,0 g per day for a period of 10 days or a 1-fold intramuscular injection of benzathine benzylpenicillin. In patients with penicillin allergy, oral administration of cephalosporins of the 1st generation, macrolides, clindamycin is recommended. The routine use of antibiotics after tonsillectomy is not justified.

Key words: tonsillopharyngitis, etiology, antibacterial therapy, pathogens, clinical criteria.

Тонзиллит (ангина) представляет собой острое инфекционное поражение паренхимы небных миндалин. Он может встречаться как изолированно, так и быть частью генерализованного фарингита. Ввиду отсутствия четких клинических различий между тонзиллитом и фарингитом в литературе нередко используется термин «тонзиллофарингит».

Актуальность проблемы тонзиллофарингита объясняется не только распространенностью заболевания и связанными с ним временной утратой трудоспособности и невозможностью посещать учебные заведения, но и нередким развитием инфекционных (перитонзиллярный абсцесс, флегмона шеи и др.) и неинфекционных осложнений (острая ревматическая лихорадка, острый постстрептококковый гломерулонефрит).

Этиология

Заболевание вызывается преимущественно вирусами (табл. 1) [1, 2]. Тем не менее, если возбудитель представлен единственным патогеном, то им чаще всего оказываются β -гемолитические стрептококки группы А (БГСА). Хотя в Международной классификации болезней X пересмотра выделяют стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0), в данной публикации будет использоваться общий термин «тонзиллофарингит» (ТФ) как для вирусных, так и для бактериальных заболеваний.

На долю БГСА приходится 5-15% случаев острого ТФ у взрослых и 20-30% у детей [3].

Из бактерий, помимо БГСА, внимания заслуживают следующие. *Arcanobacterium haemolyticum* редко вызывает острый ТФ, который может ассоциироваться со scarlatinoподобной сыпью, в особенности у подростков и молодых людей. У молодых, сексуально активных людей изредка причинами острого ТФ могут быть гонококки (*Neisseria gonorrhoeae*). Атипич-

ные бактерии – микоплазмы и хламидии – редко вызывают острый ТФ.

Стрептококки группы С – нередкие возбудители ТФ у студентов и взрослых. Целесообразность антибактериальной терапии (АБТ) при ТФ, вызванных стрептококками, в клинических исследованиях должным образом не изучена.

F. necrophorum – грамотрицательная анаэробная бактерия, которая является частью нормальной микрофлоры полости рта, мочеполовых путей и пищеварительного тракта. Тем не менее, она может быть патогенной и вызывать ТФ, синусит, аппендицит, абсцессы и эндокардит [4]. *F. necrophorum* ассоциируется также с синдромом Лемьера, который представляет собой септический тромбофлебит внутренней яремной вены и сопровождается метастатическими инфекциями. Синдром чаще всего регистрируется у подростков и взрослых молодого возраста (до 30 лет), преимущественно у лиц мужского пола [5]. Согласно некоторым оценкам, у 1 из 400 пациентов с ТФ, вызванным *F. necrophorum*, развивается синдром Лемьера [6]. В публикациях последних лет приводятся данные о высокой частоте обнаружения *F. necrophorum* у больных с ТФ при исследовании мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7].

F. necrophorum является самым частым возбудителем синдрома Лемьера, его вызывают и другие виды микроорганизмов: *Bacteroides*, *Eikenella*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Proteus* и внебольничные штаммы *Staphylococcus aureus*. Нет никаких доказательств, что лечение ТФ, вызванного *F. necrophorum*, способно предупредить развитие синдрома Лемьера [5].

В соответствии с современными представлениями БГСА является единственным распространенным возбудителем ТФ, при выделении которого всегда назначается антибактериальная терапия. Поэтому микробиологическая диагно-

Таблица 1 – Этиология острого фарингита

Микроорганизмы	Клинический (-ие) синдром(-ы)
<u>Бактерии</u>	
β-гемолитические стрептококки группы А	Фарингит, тонзиллит, скарлатина
Стрептококки группы С и G	Фаринготонзиллит
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Скарлатиноформная сыпь, фарингит
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Тонзиллофарингит
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
Смешанные анаэробы	Ангина Симановского-Венсана
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Синдром Лемьера, перитонзиллярный абсцесс
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия (ротоглоточная)
<i>Yersinia pestis</i>	Чума
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Энтероколит, фарингит
Атипичные бактерии:	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмонит, бронхит
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Бронхит, пневмония
<i>Chlamydia psittaci</i>	Пситтакоз
Спирохеты:	
<i>Treponema pallidum</i>	Вторичный сифилис
<u>Вирусы</u>	
Аденовирус	Фарингоконъюнктивальная лихорадка
Вирус простого герпеса 1 и 2	Гингивостоматит
Вирус Коксаки	Герпетическая ангина
Риновирус	Простуда
Коронавирус	Простуда
Вирус гриппа А и В	Грипп
Вирус парагриппа	Простуда, круп
Вирус Эпштейна-Барра	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусный мононуклеоз
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Первичная острая ВИЧ-инфекция

стика ТФ сводится, по существу, к получению ответа на единственный вопрос: возбудители заболевания – пиогенные стрептококки или нет?

В настоящее время для подтверждения стрептококковой этиологии ТФ применяют культуральные исследования материала, полученного из зева пациента, или экспресс-тестирование.

Для микробиологического исследования пригоден материал, полученный с помощью тампона с поверхности миндалин, из устьев крипт миндалин и с задней стенки глотки. Следует строго придерживаться техники получения образцов: не прикасаться тампоном к другим участкам слизистой оболочки до и после забора материала и не забирать мазок вскоре после приема пищи (во время еды микроорганизмы механически удаляются с поверхности слизистой) [8].

Экспресс-тесты рекомендуются в качестве первого шага на пути этиологической диагностики ТФ. При отрицательных результатах теста у детей и подростков рекомендуется контрольный

посев мазка из глотки. У взрослых подтверждать отрицательные результаты экспресс-теста с помощью посевов, как правило, не требуется [2]. Доступность экспресс-диагностики позволит существенно сократить случаи неразумного использования антибиотиков у больных ТФ.

Острый ТФ, вызванный БГСА, отличается от вирусного некоторыми эпидемиологическими и клиническими особенностями (табл. 2), хотя дифференциальная диагностика между ними затруднительна. По мнению экспертов Американского общества инфекционистов (IDSA), ни один из предложенных наборов клинических критериев не позволяет с уверенностью диагностировать стрептококковый ТФ, в особенности у детей. Ни один даже самый опытный врач не способен с определенностью поставить такой диагноз, поэтому необходимо бактериологическое подтверждение [2].

Разработаны клинические критерии, которые с разной степенью вероятности позволяют

Таблица 2 – Эпидемиологические и клинические признаки, характерные для БГСА- и вирусного тонзиллофарингитов

БГСА-тонзиллофарингит	Вирусный ТФ
Внезапное начало ТФ	Конъюнктивит
Возраст 5-15 лет	Насморк
Лихорадка	Кашель
Головная боль	Диарея
Тошнота, рвота, боли в животе	Охриплость
Воспаление миндалин и глотки	Язвенный стоматит
Фрагментарные тонзиллофарингеальные экссудаты	Экзантема
Лимфаденит передних шейных лимфатических узлов (болезненные лимфоузлы)	
Возникновение зимой или в начале весны	
Анамнестические указания на контакт с больными стрептококковым ТФ	
Скарлатиноформная сыпь	

предсказывать возможную стрептококковую этиологию ТФ и решать вопрос о назначении антибиотиков. Наибольшей известностью пользуются модифицированные МакАйзеком критерии Сентора (рис. 1) [9, 10]. При наличии каждого из первых четырех критериев больному присваивается 1 балл, затем баллы суммируются. Если пациентом является ребенок в возрасте от 3 до 14 лет, добавляется еще 1 балл, если взрослый 45 лет и старше – 1 балл отнимается, если подросток старше 14 лет или молодой взрослый (до 44 лет включительно), исходная сумма баллов остается неизменной. Тактика ведения пациентов с ТФ в зависимости от результатов использования критериев МакАйзека представлена на рисунке 2 [11].

Эксперты Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) высоко оценивают пользу от использования модифицированных критериев Сентора, однако признают, что у детей первых лет жизни она ниже, чем у взрослых – из-за различий в особенностях клинических проявлений ТФ в разные возрастные периоды [12].

Среди всех больных с ТФ, которые обраща-

ются за медицинской помощью, на долю стрептококков группы А приходится порядка 10% случаев. Тем не менее, распространенной практикой остается не только чрезмерное назначение антибиотиков для лечения ТФ, но и ошибочный выбор препаратов. Например, в США в 1997-2010 гг. антибиотики назначали в 60% случаев обращений за помощью по поводу ТФ, причем только в 9% обращений выписывали пенициллины. При этом азитромицин назначался в 1,5 раза чаще (в 15% случаев), а еще в 15% обращений врачи выписывали другие нерекомендуемые антибиотики: цефалоспорины II и III поколений, ингибиторозащищенные пенициллины, фторхинолоны [13].

Большинство специалистов сходятся во мнении, что больных с 4 или 5 баллами по критериям МакАйзека следует сразу же лечить антибиотиками (хотя вероятность стрептококкового ТФ лишь незначительно превышает 50%). У пациентов с 3 баллами по критериям МакАйзека вероятность стрептококковой этиологии ТФ еще ниже – в пределах одной трети – одной четверти. Однако и в этом случае назначение антибиотиков многими экспертами рассматривается как оправданное. В остальных случаях (когда количество баллов составляет от 0 до 2) АБТ не рекомендуется [12].

У больных с незначительными и склонными к спонтанному разрешению инфекциями (такими, как ТФ) альтернативами срочной антибактериальной терапии (т.е. назначенной сразу после постановки диагноза) может быть отсроченное (отложенное) использование антибиотиков, которое, в частности, рекомендуется экспертами ESCMID [12]. Для обоснования такого подхода приводят данные авторов Кокрановского сотрудничества

Критерии	Баллы
Отсутствие кашля	1
Отечные и болезненные передние шейные лимфатические узлы	1
Температура тела > 38°С	1
Наличие экссудата на миндалинах или отек	1
Возраст	
3 – 14 лет	1
15 – 44 лет	0
≥ 45 лет	-1
Сумма баллов	_____

Рисунок 1 – Критерии МакАйзека.

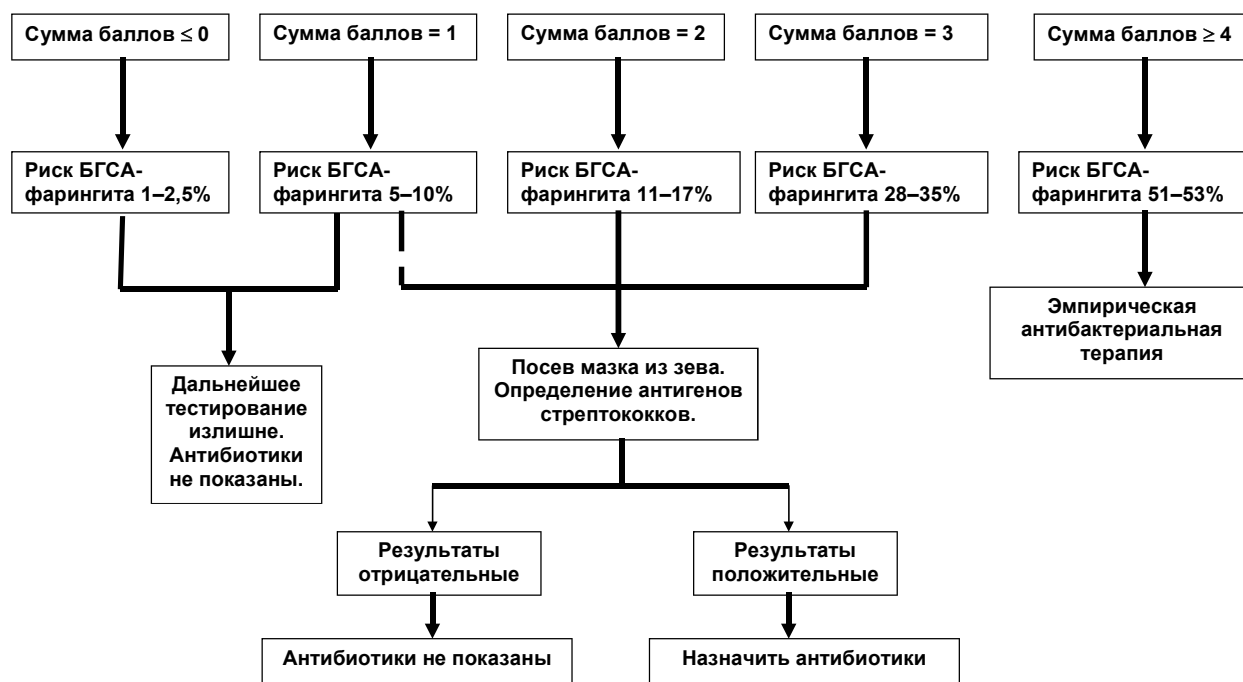


Рисунок 2 – Ведение больных ТФ с использованием критериев МакАйзека.

о том, что примерно у 50% нелеченных больных острым ТФ (ангиной) симптоматика исчезает уже через 3,5 дня, а спустя 1 неделю от начала заболевания симптомы отсутствуют почти у 90% пациентов, как получавших, так и не получавших антибиотики [14]. Эффективность отложенного применения антибиотиков при инфекциях дыхательных путей изучена авторами Кокрановского сотрудничества [15].

Срочная АБТ у пациентов с ТФ при наличии 3 и более баллов по критериям МакАйзека представляется наиболее оправданной.

Лечение больных ТФ антибиотиками позволяет сократить число случаев перитонзиллярного абсцесса примерно в 7 раз, острого среднего отита – в 3,5 раза, острой ревматической лихорадки – также в 3,5 раза [16]. Переоценивать эти данные не следует. Например, частота острого среднего отита как вторичного осложнения острого ТФ сократилась в развитых странах с 3% до 1975 г. до 0,7% в 2013 г. В результате для предупреждения 1 случая острого среднего отита количество больных ТФ, которых необходимо пролечить антибиотиками, возросло с 50 почти до 200 [16].

Препаратами выбора при лечении ТФ являются пенициллины. Несмотря на 75-летнее использование пенициллина в клинической практике, пиогенные стрептококки (БГСА) сохраняют к ним 100%-ную чувствительность. Так, в

России за 10-летний период протестировали 860 штаммов БГСА, и все они были чувствительны к пенициллину (рис. 3). Высокая чувствительность сохраняется у БГСА к гликопептидам, оксазолидинонам, респираторным фторхинолонам, ко-тримоксазолу, макролидам (прежде всего, 16-членным, таким как джозамицин) (рис. 4) [17].

Рекомендации по АБТ БГСА-тонзиллофарингита представлены в таблице 3.

В рутинной клинической практике разграничивать больных с БГСА-тонзиллофарингитом и хронических носителей БГСА с интеркуррентным вирусным фарингитом нелегко. Определенную помощь могут оказать возраст пациента, время года, местная эпидемиологическая ситуация (например, локальная распространенность гриппа и/или энтеровирусных заболеваний), а также клинические особенности заболевания (табл. 2).

Тем не менее, во многих случаях дифференциальная диагностика между БГСА-тонзиллофарингитом и хроническим носительством БГСА невозможна. У больных ТФ с микробиологически подтвержденным повторным эпизодом БГСА-инфекции вскоре после завершения адекватной АБТ по поводу предшествующего эпизода, назначают любой антибиотик из числа представленных в таблице 3. Постоянная антибиотикопрофилактика не рекомендуется, за исключением случаев профилактики повторных атак

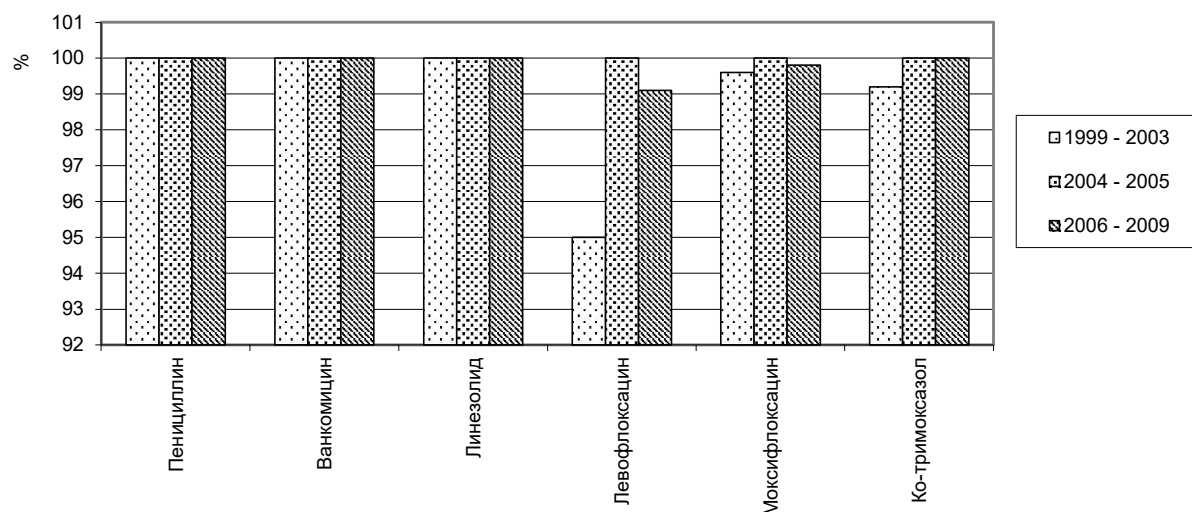


Рисунок 3 – Чувствительность *S. pyogenes* к антибиотикам разных групп (Россия, 1999-2009 гг.)

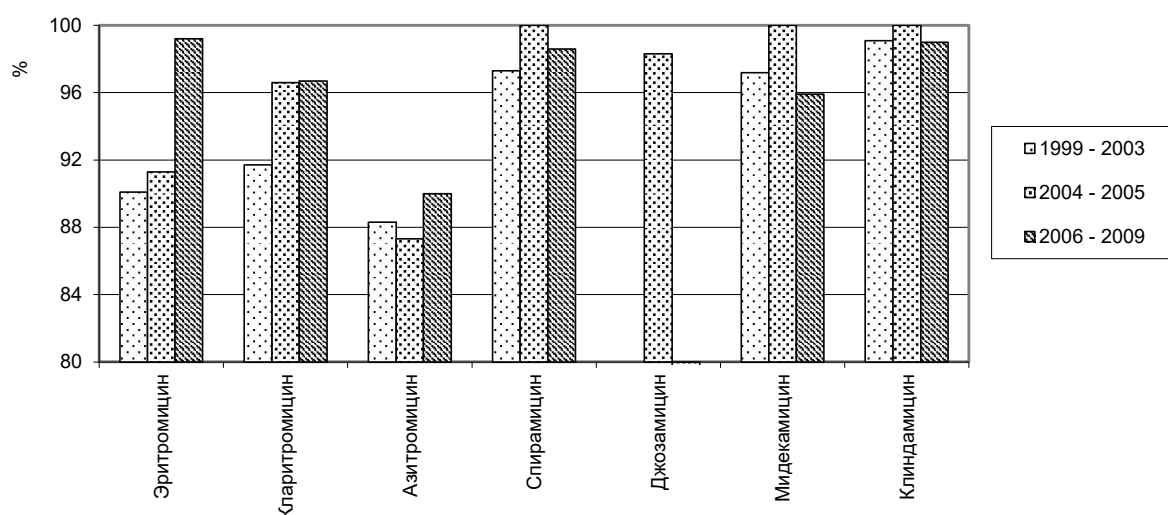


Рисунок 4 – Чувствительность *S. pyogenes* к макролидам (Россия, 1999-2009 гг.).

Таблица 3 – Антибактериальная терапия БГСА-тонзиллофарингита

Препарат, путь введения	Дозирование	Длительность или количество
Больные без аллергии на пенициллин		
Амоксициллин внутрь	50 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 1000 мг); альтернатива: 25 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки	10 дн.
Бензатинбензилпенициллин в/м	< 27 кг: 600.000 ЕД; ≥27 кг: 1,2 млн. ЕД	1-кратно
Больные с анамнестическими указаниями на аллергию на пенициллин		
Цефалексин ¹ внутрь	20 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки	10 дн.
Цефадроксил ¹ внутрь	30 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 1,0 г)	10 дн.
Клиндамицин внутрь	7 мг/кг (максимум 300 мг) 3 раза в сутки	10 дн.
Азитромицин внутрь	12 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 500 мг)	5 дн.
Кларитромицин внутрь	7,5 мг/кг (максимум 250 мг) 2 раза в сутки	10 дн.

Примечания: в/м – внутримышечно; ¹ – избегать у больных с аллергическими реакциями немедленного типа на пенициллин.

острой ревматической лихорадки у пациентов с анамнестическими указаниями на подобные атаки.

У больных, у которых частота фарингитов не снижается с течением времени, можно прибегнуть к тонзиллэктомии. Однако эффективность такого вмешательства была продемонстрирована только у сравнительно небольшой группы таких пациентов [2].

От 12% ЛОР-врачей в Великобритании до 79% в США рутинно применяют антибиотики после тонзиллэктомии. В пользу их назначения обычно выдвигаются следующие аргументы:

- у большинства пациентов боли после тонзиллэктомии сохраняются более 7 дней;

- в сроки от нескольких часов до нескольких дней больные не могут вернуться к привычным жизнедеятельности и питанию;

- частота послеоперационных кровотечений составляет 2-40% [18].

По существу, ни один из представленных доводов не доказывает наличие бактериальной инфекции и не обосновывает необходимость применения антибиотиков. Авторы Кокрановского сотрудничества проанализировали данные 10 РКИ применения антибиотиков после тонзиллэктомии у 1025 детей и взрослых. Назначение антибиотиков ассоциировалось с уменьшением лихорадки, но не влияло на частоту вторичных кровотечений. При этом в группе больных, получавших антибиотики, увеличивалась частота побочных эффектов, хотя различия с группой плацебо не достигли статистической значимости [18].

Таким образом, рутинно применять антибиотики после тонзиллэктомии не следует. Они не являются жаропонижающими средствами (для этого достаточно медикаментов других классов), а иных аргументов в пользу использования антибиотиков нет.

Заключение

Основными возбудителями острых ТФ являются вирусы. На долю тонзиллофарингитов (ангин), вызванных БГСА, приходится примерно 10% случаев. Антибактериальная терапия показана при наличии у пациента 3-х и более критериев МакАйзека.

Литература

1. Bisno, A. L. Acute pharyngitis / A. L. Bisno // N. Engl. J. Med. – 2001 Jan. – Vol. 344, N 3. – P. 205–211.
2. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America / S. T. Shulman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012 Nov. – Vol. 55, N 10. – P. 1279–1282.
3. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? / M. H. Ebell [et al.] // JAMA. – 2000 Dec. – Vol. 284, N 22. – P. 2912–2918.
4. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum* / K. Kuppalli [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2012 Oct. – Vol. 12, N 10. – P. 808–815.
5. Linder, J. A. Sore throat: avoid overcomplicating the uncomplicated / J. A. Linder // Ann. Intern. Med. – 2015 Feb. – Vol. 162, N 4. – P. 311–312.
6. Centor, R. M. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults / R. M. Centor // Ann. Intern. Med. – 2009 Dec. – Vol. 151, N 11. – P. 812–815.
7. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive pharyngitis and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic: a cross-sectional study / R. M. Centor [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2015 Feb. – Vol. 162, N 4. – P. 241–247.
8. Отвагин, И. В. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А / И. В. Отвагин, Н. С. Соколов // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 223–230.
9. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room / R. M. Centor [et al.] // Med. Decis. Making. – 1981. – Vol. 1, N 3. – P. 239–246.
10. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat / W. J. McIsaac [et al.] // CMAJ. – 1998 Jan. – Vol. 158, N 1. – P. 75–83.
11. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults / W. J. McIsaac [et al.] // JAMA. – 2004 Apr. – Vol. 291, N 13. – P. 1587–1595.
12. Guideline for the management of acute sore throat / ESCMID Sore Throat Guideline Group ; C. Pelucchi [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2012 Apr. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 1–28.
13. Barnett, M. L. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010 / M. L. Barnett, J. A. Linder // JAMA Intern. Med. – 2014 Jan. – Vol. 174, N 1. – P. 138–140.
14. Del Mar, C. B. Antibiotics for sore throat / C. B. Del Mar, P. P. Glasziou, A. B. Spinks // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006 Oct. – Vol. 4. – P. CD000023.
15. Delayed antibiotics for respiratory infections / G. K. Spurling [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013 Apr. – Vol. 4. – P. CD004417.
16. Spinks, A. Antibiotics for sore throat / A. Spinks, P. P. Glasziou, C. B. Del Mar // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013 Nov. – Vol. 11. – P. CD000023.
17. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. / О. В. Азовская [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 309–321.
18. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity / M. Dhiwakar [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012 Jul. – Vol. 7. – P. CD005607.

Поступила 21.04.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001 Jan;344(3):205-11.
2. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov;55(10):1279-82. doi: 10.1093/cid/cis847
3. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA.* 2000 Dec;284(22):2912-8.
4. Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):808-15. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70089-0
5. Linder JA. Sore throat: avoid overcomplicating the uncomplicated. *Ann Intern Med.* 2015 Feb;162(4):311-2. doi: 10.7326/M14-2899
6. Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009 Dec;151(11):812-5. doi: 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00011
7. Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, Xiao L, Crabb DM, Estrada CA, et al. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive pharyngitis and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic: a cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2015 Feb;162(4):241-7. doi: 10.7326/M14-1305
8. Otvagin IV, Sokolov NS. Modern aspects of diagnostics of the infections caused by group A streptococci. *Klin Mikrobiologiya i Antimikrob Khimioterapiya.* 2011;13(3):223-30. (In Russ.)
9. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1(3):239-46.
10. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998 Jan;158(1):75-83.
11. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004 Apr;291(13):1587-95. doi: 10.1001/jama.291.13.1587
12. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Apr;18 Suppl 1:1-28. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
13. Barnett ML, Linder JI. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):138-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11673
14. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct;(4):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub3
15. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr;(4):CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub4
16. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov;(11):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub4
17. Azovskova OV, Ivanchik NV, Dekhnich AV, Krechikova OI, Kozlov RS, Agapova ED, et al. Dynamics of an antibiotic resistance of respiratory strains *Streptococcus pyogenes* in Russia during 1999-2009. *Klin Mikrobiologiya i Antimikrob Khimioterapiya.* 2012;14(4):309-21. (In Russ.)
18. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow W. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul;(7):CD005607. doi: 10.1002/14651858.CD005607.pub3

Submitted 21.04.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Березняков И.Г. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования;

Левадная Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Bereznyakov I.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Therapy, Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education;

Levadnaya Y.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Therapy, Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61075, г. Харьков, пр. Александровский, 122, Харьковская городская многопрофильная клиническая больница №25, кафедра терапии. E-mail: levadnaya@rambler.ru – Левадная Юлия Владимировна.

Correspondence address: Ukraine, 61075, Kharkov, 122 Aleksandrovsky ave., Kharkov City General Clinical Hospital No. 25, Chair of Therapy. E-mail: levadnaya@rambler.ru – Yuliya V. Levadnaya.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАНЕВЫХ ЭЛЕКТРОФОРМОВАННЫХ НЕТКАНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА

МИКЛИС Н.И.¹, АЛЕКСЕЕВ И.С.², ДОРОШЕНКО И.А.²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный технологический университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 89-96.

THE EFFICIENCY OF THE WOUND ELECTROFORMED NONWOVEN MATERIALS ON THE BASIS OF POLYVINYL SPIRIT

MIKLIS N.I.¹, ALEKSEYEV I.S.², DOROSHENKO I.A.²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Technological University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):89-96.

Резюме.

Целью работы было определение антимикробной активности и растворимости электроформованных нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта. Испытуемые образцы получены электроформованием 9%-ного водного раствора полимера с технологическими добавками и действующими веществами.

Результаты исследования показали, что опытные образцы нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с добавлением тилозина тартрата со сшивающим агентом и без обработки, с добавлением хлоргексидина биглюконата со сшивающим агентом и без обработки обладают наибольшей антимикробной активностью с зонами ингибирования музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, *B. cereus* ATCC 27853 от 1,66 мм до 9,66 мм.

Опытные образцы нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидина биглюконатом, тилозина тартратом и прополисом растворимым становились полупрозрачными и уменьшаются в размерах при растворении их во взвеси микроорганизмов, что свидетельствует об их относительной растворимости.

Наибольшие зоны ингибирования музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231 от 7,6 до 10,6 мм отмечены у образцов перевязочных материалов с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе поливинилового спирта с тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами. Остальные образцы с хлоргексидином, прополисом и тилозина тартратом также подавляли рост тест-культур микроорганизмов в зонах от 5,3 до 9,6 мм.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что электроформованные нетканые материалы на основе поливинилового спирта обладают антимикробной активностью и относительной растворимостью и могут быть изучены в дальнейших испытаниях для применения их в качестве перевязочного материала или «раневых поверхностей».

Ключевые слова: перевязочный материал, нетканые материалы, наноразмерные волокна, электроформование, поливиниловый спирт, эффективность.

Abstract.

The purpose of this work was to determine the antimicrobial activity and solubility of the electroformed nonwoven materials from nanodimensional fibers on the basis of polyvinyl spirit. The experimental samples were received by the electroformation of 9 % water solution of polymer with technological additives and active substances.

It has been established that experimental models of nonwoven materials from

nanodimensional fibers on the basis of polyvinyl spirit with addition of tylosin tartratum with the crosslinking agent and without processing, with chlorhexidine bigluconate with the crosslinking agent and without processing possess the greatest antimicrobial activity with inhibition zones of museum test cultures of microorganisms *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, *B. cereus* ATCC 27853 from 1,66 mm to 9,66 mm.

The experimental models of nonwoven materials from nanodimensional fibers on the basis of polyvinyl spirit with chlorhexidine bigluconate, tylosin tartratum and soluble propolis became semitransparent and decreased in sizes on their dissolution in the suspension of microorganisms that testifies to their relative solubility.

The greatest zones of inhibition of museum test cultures of microorganisms *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231 from 7,6 to 10,6 mm were noted in samples of dressing materials with the nonwoven covering from polymeric nanofibers on the basis of polyvinyl spirit with tylosin tartratum and dycarboxilic acids. Other samples with chlorhexidine, propolis and tylosin tartratum also suppressed the growth of test cultures of microorganisms in the zones from 5,3 to 9,6 mm.

The results of the conducted research allow to conclude, that the wound electroformed nonwoven materials on the basis of polyvinyl spirit possess the antimicrobial activity and relative solubility and can be studied in the further tests for their application as dressing materials or «wound surfaces».

Key words: dressing material, nonwoven materials, nanodimensional fibers, electroformation, polyvinyl spirit, efficiency.

Современная медицина постоянно развивается и ищет новые методы лечения. Однако проблема заживления и лечения инфицированных и неинфицированных ран, ожоговых поверхностей, трофических и других язв, пролежней, послеоперационных швов и рубцов остается актуальной на сегодняшний день. Одним из методов лечения указанных состояний является повязки для защиты раневой поверхности от окружающей среды и местного применения лекарственных препаратов либо использование перевязочного материала с лечебным действием.

Перевязочный материал используется для наложения повязок с целью защиты раны и обожженной поверхности от вторичного инфицирования, осушения раны и операционного поля, тампонады ран с целью остановки кровотечения и дренирования, при перевязках и операциях. Также перевязочный материал может оказывать противомикробное, гемостатическое, иммуностимулирующее, регенерирующее, обезболивающее воздействие на раневой процесс, удалять из раны продукты распада тканей и токсины [1].

Перевязочный материал для повязок представлен достаточно широко, начиная с традиционных перевязочных средств, таких как бинты, вата и заканчивая современными, такими как Sorbalgon, Hydrosorb [2]. Для изготовления перевязочного материала используют вязкозные, хлопчатобумажные и синтетические ткани, ленты, полотна, нити и другие покрытия [3]. Также в качестве повязок используют нетканые синтетические материалы, целлюлозные повязки с

гидрофобной микросеткой, комбинированные сорбционные повязки на основе целлюлозного материала, повязки на основе карбоксиметилцеллюлозы, вискозы, окисленной целлюлозы, поливинилхлорида, полиамидов, полистирола, силиконового или натурального каучука, полиуретана, полиэтилена, полипропилена, силикона [2]. Используемый перевязочный материал должен быть эластичным, прочным, гигроскопичным, антиадгезивным, воздухопроницаемым и проницаемым для патологического субстрата, непроницаемым для микроорганизмов, стерильным, экономичным, удобным в использовании и для стерилизации, не должен содержать аллергических и токсических компонентов, создавать оптимальную микросреду для заживления ран и ускорять сроки заживления [1].

Однако существующий перевязочный материал обладает некоторыми недостатками, что ограничивает его применение, а именно: низкие сорбционные свойства, низкая гигроскопичность, низкая влагоемкость, малая эластичность и прочность, адгезия к ране и высокая стоимость.

В последнее время активно разрабатываются и исследуются нетканые материалы из поливинилспиртовых волокон, активированные перекисью водорода, дихлоризоциануратом натрия, ионами серебра, окисленные целлюлозные и вискозные волокна, фторлоновые соединения, хлопчатобумажные перевязочные материалы, различные губки и пленки. В состав раневых покрытий входят антисептические средства (мирамистин, диоксидин, хлоргексидин) – «Асеплен-Д» и

«Асеплен-К», йод – «Асерлен-И», нитрофураны – «Колетекс», антибиотики, сульфаниламиды [2].

Новыми и эффективными полифункциональными «раневыми покрытиями» являются нановолокнистые композиционные материалы из поливинилспиртовых волокон (ПВС), поливинилпирролидона, полиакриловой кислоты, а также полимерных материалов на основе метакриловой, акриловой, фумаровой кислот и других полимеров, полученных методом электроформования [4, 5]. Механические свойства нановолокон, такие как прочность на разрыв, на изгиб и на сжатие, предел прочности, модули упругости возрастают при уменьшении диаметра волокон и достигают теоретического предела при достижении наноуровня [6]. Применение поливинилпирролидона и полиакриловой кислоты наиболее предпочтительно для создания полифункциональных композиционных материалов на основе поливинилового спирта [4].

Производство нетканых волокнистых материалов из биосовместимых и биodeградируемых полимеров открывает широкие перспективы для их использования в качестве раневых покрытий и перевязочных средств. Обычно используется стандартный процесс получения волокон, включающий три стадии: перевод формируемого материала в вязко-текучее состояние, формование волокон и их отверждение [7].

Для получения полимерных наноразмерных волокон была собрана экспериментальная установка и проведен ряд исследований. Процесс формования организован следующим образом: электрическое напряжение 25 кВ прикладывается к раствору полимера, который при помощи дозатора подается через капилляр диаметром 0,8 мм. Высокое напряжение заряжает раствор полимера одноименным электрическим полем, которое в результате электростатического взаимодействия приводит к вытягиванию раствора полимера в тонкую струю. Полимерная струя в процессе электростатического вытягивания претерпевает ряд последовательных расщеплений на более тонкие струи. Полученные струи отверждаются за счёт испарения растворителя, превращаясь в волокна, и под действием электростатических сил дрейфуют к заземленной подложке, находящейся на расстоянии 150 мм от капилляра и имеющей противоположное значение электрического потенциала [8].

Выявлено, что стабильное волокнообразование происходит при 8-9% содержании по-

лимера с 15% бактерицидных добавок в сухом веществе, в случае применения нерастворимых добавок (рифампицин) верхняя граница диапазона расширяется до 10% [8].

При разработке биodeградируемых материалов на основе поливинилового спирта в результате экспериментальных исследований установлено, что оптимальной является температура 130°C, при которой достигается необходимое набухание, влияющее на скорость растворения изделия и активность выделения действующих веществ из структуры материала, и сшивка образцов. Достаточным количеством сшивающего агента, дикарбоновой кислоты, является включение 0,5% [9].

Однако на сегодняшний день недостаточно изучена эффективность электроформованных нетканых материалов на основе поливинилового спирта для применения их в качестве перевязочного материала или «раневых поверхностей».

Цель – определить антимикробную активность и растворимость электроформованных нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта.

Материал и методы

Образцы нетканого материала из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта получали электроформованием 9%-ного водного раствора полимера с технологическими добавками и действующими веществами. Часть образцов с добавленным сшивающим агентом дополнительно термообработывали при 130°C для его активации.

Испытания проводили в научной лаборатории кафедры общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный медицинский университет» объемом 50 м куб. при закрытых окнах и двери, наличии аэрации. В 1 и 2 группах опытов исследовали опытные образцы наноразмерных волокон на основе ПВС без добавок, без обработки, контрольный (№1), опытные образцы ПВС без добавок, со сшивающим агентом (СА) (№2), опытные образцы с хлоргексидина биглюконатом без обработки (№3), опытные образцы с хлоргексидина биглюконатом + СА (№4), опытные образцы с тилозина тартратом без обработки (№5), опытные образцы с тилозина тартратом + СА (№6), опытные образцы с прополисом без обработки + СА (№7), опытные образцы с медом без обработки + СА (№8), опытные образцы с

прополисом растворимым без обработки (№9) и опытные образцы с прополисом слаборастворимым + СА (№10).

В 1 группе опытов определяли антимикробную активность образцов нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе ПВС. В качестве тест-культур использовали стандартные музейные штаммы микроорганизмов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, *B. cereus* ATCC 27853 стандартизованные до 10^5 КОЕ/см³. Стандартные образцы тест-культур микроорганизмов готовили в стерильном боксе кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Эксперимент проводили 3 раза, на чашку Петри с питательной средой (среда для контроля стерильности, среда Сабуро) вносили взвесь 10^5 колониеобразующих единиц суточной культуры тест-микроорганизмов (1-2 мл). На засеянный агар накладывали испытуемые образцы площадью 25 мм² и после суточной инкубации в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует [10, 11].

Во 2 группе опытов испытывали растворимость образцов нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе ПВС. В качестве растворителя использовали взвесь стандартных тест-культур микроорганизмов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, стандартизованных до 10^5 КОЕ/см³, поскольку они обладают высокой ферментативной активностью, похожей на активность клинических штаммов микроорганизмов. В пенициллиновые флакончики вносили взвесь 10^5 колониеобразующих единиц суточной культуры тест-микроорганизмов (5 мл). Затем во флаконы с взвесью микроорганизмов вносили нетканые материалы из наноразмерных волокон ПВС площадью 25 мм². Результаты учитывали через 24 ч, 3, 7, 14, 30 суток визуально по прозрачности образцов и уменьшению их площади.

В 3 группе опытов определяли антимикробную активность опытных образцов перевязочных материалов с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе ПВС с хлоргексидином (Х), прополисом (П), тилозина тартратом №1 (ТТ-1), тилозина тартратом №2 (ТТ-2) и с

тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами (ТТ+ДК). Бинт марлевый служил контрольным материалом.

На рабочем столе на чашку Петри с питательной средой вносили взвесь 10^5 колониеобразующих единиц суточной культуры стандартных тест-микроорганизмов (1-2 мл) *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231. На засеянный агар накладывали опытные и контрольный материалы диаметром 7 мм и после суточной инкубации в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует [10, 11]. Эксперимент повторяли 3 раза.

Статистическая обработка данных реализована на персональном компьютере с помощью пакета статистических и графических программ MS Excel.

Результаты

Результаты исследования 1 группы опытов показали, что наибольшие зоны подавления тест-культуры *E. coli* представлены у образцов с тилозина тартратом без обработки и со сшивающим агентом. Так, зона подавления тест-культуры образцами хлоргексидина биглюконат без обработки была на 2,6 мм достоверно меньше, чем у образцов с тилозина тартратом без обработки ($p<0,01$), а у образцов хлоргексидина биглюконата + СА и образцов тилозина тартрата + СА больших различий не наблюдалось ($p>0,05$) (табл. 1).

Также не наблюдалось достоверной разницы ($p>0,05$) в зонах подавления *S. aureus* образцами №№ 3, 4, 5 и 6 от 5 до 5,66 мм (табл. 1).

При исследовании образцов на подавление тест-культуры *P. aeruginosa* различия между нановолокнами с хлоргексидина биглюконатом без обработки и нановолокнами тилозина тартрата без обработки достоверны в 95 случаях ($p<0,05$) и 99 случаях между волокнами хлоргексидина биглюконата + СА и тилозина тартрата + СА ($p<0,001$) (табл. 1).

Разница зон подавления тест-культуры *C. albicans* у образцов с тилозина тартратом без обработки достоверно меньше на 1,44 мм, чем у образцов тилозина тартрата + СА ($p<0,05$), а у образцов с хлоргексидина биглюконатом больших различий не наблюдалось ($p>0,05$) (табл. 1).

Образцы №№ 5 и 6 в отношении *B. subtilis*

Таблица 1 – Среднее значение зон подавления роста (мм) стандартных тест-культур микроорганизмов

Опытные образцы	Штаммы микроорганизмов					
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. cereus</i>
1	+	+	+	+	+	+
2	0,8±0,16	0,66±0,16	+	0,8±0,16	+	+
3	3,7±0,3	5,3±0,88	2,1±0,2	4,3±0,3	3,3±0,3	1,66±0,66
4	4,7±0,3	5,3±0,3	2,3±0,3	5±0,57	4,66±0,3	2,3±0,3
5	6,3±0,3	5±0,57	4±0,57	3,66±0,3	7±1	3,3±0,3
6	6,3±0,88	5,66±0,3	5,66±0,3	5,1±0,2	9,66±2,66	5,66±0,3
7	+	+	+	+	+	+
8	1±0,05	1,3±0,3	1±0,05	+	+	1,06±0,08
9	1±0,05	1±0,05	1,06±0,08	1,06±0,08	0,9±0,08	0,9±0,08
10	+	+	+	+	+	+

Примечание: + – отмечен рост микроорганизмов.

показали достоверно большие зоны подавления, чем образцы №№ 3 и 4 на 3,7 и 5 мм соответственно ($p<0,05$) (табл. 1).

Зона подавления тест-культуры *B. cereus* образцами хлоргексидина биглюконата + СА была на 3,36 мм достоверно меньше, чем у образцов тилозина тартрата + СА ($p<0,001$), а у образцов с хлоргексидина биглюконатом без обработки и тилозина тартратом без обработки с разницей в 1,64 мм больших различий не наблюдалось ($p>0,05$) (табл. 1).

Зоны подавления роста микроорганизмов в пределах 1 мм отмечались у образцов с медом без обработки и прополисом растворимым без обработки. При исследовании опытных образцов с прополисом без обработки и образцов с прополисом слаборастворимым наблюдался рост микроорганизмов. Также зона задержки роста отсутствовала у контрольных образцов ПВС без добавок, без обработки и образцов ПВС без добавок со сшивающим агентом (табл. 1).

Во 2 группе опытов через 24 ч менее заметными во взвеси микроорганизмов стали образцы №№ 2, 4, 5 и 9. Прозрачность и площадь образцов не изменились. Остальные образцы остались в первоначальном виде.

Через 3 суток образец №9 стал полупрозрачным и по площади уменьшился на 10%. Прозрачность образцов №№ 4 и 5 не изменилась. Площадь образцов №№ 4 и 5 уменьшилась на 5%. Образец № 3 стал полупрозрачным и уменьшился по площади на 5%. Остальные образцы остались в первоначальном виде.

Через 7 суток состояние образцов №9 оста-

лось на уровне результатов на 3 сутки. Образцы №№ 3, 4 и 5 стали полупрозрачными, их площадь уменьшилась на 10 %. Остальные образцы остались в первоначальном виде. Через 14 суток образцы №№ 2, 3, 4, 5 и 9 стали полупрозрачными и по площади уменьшились на 10%. Образец №7 стал полупрозрачным и уменьшился по площади на 5%. Образцы №№ 6 и 10 остались в первоначальном виде.

Через 30 суток испытаний образцы №№3, 4, 5 и 9 остались полупрозрачными и по площади уменьшились на 10% по сравнению с результатами на 14 суток. Образец №7 остался полупрозрачным и уменьшился по площади на 5%. Образцы №№ 6 и 10 остались в первоначальном виде.

Таким образом, через 7 суток испытаний наибольшую растворимость в суспензиях стандартных тест-культур микроорганизмов показали опытные образцы с хлоргексидина биглюконатом без обработки и со сшивающим агентом и образцы с тилозина тартратом без обработки. Через 14 суток таких же результатов достигли опытные образцы с прополисом растворимым без обработки.

Результаты 3 группы опытов показали, что зоны подавления роста *E. coli* у опытных образцов с тилозина тартратом-2 были на 1,7 мм, прополиса – на 2 мм, тилозина тартратом с дикарбоновыми кислотами – на 3 мм больше, чем у образцов с нанопокрывом хлоргексидина и тилозина тартратом-1 (табл. 2). Достоверность различий в 99 случаях наблюдалась между образцами с тилозина тартратом с дикарбоновыми кислотами и хлоргексидином и тилозина тартра-

Таблица 2 – Среднее значение зон подавления роста (мм) стандартных микроорганизмов

Опытные образцы	Штаммы микроорганизмов			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Х	5,3±0,33	7±0,66	5,3±0,9	9,3±0,66
П	7,3±0,66	6±0,57	5,3±0,88	9±0,57
ТТ-1	5,3±0,33	9,3±0,66	5,3±0,3	8,3±0,8
ТТ-2	7±0,57	9,6±1,2	7±0,57	8,3±0,3
ТТ+ДК	8,3±0,33	10,6±1,2	8,3±0,3	7,6±0,3

том-2, в остальных случаях разница недостоверна ($p>0,05$).

Опытные образцы материалов с хлоргексидином подавляли рост тест-культур *S. aureus* на 1 мм, тилозина тартратом-1 – на 3,3 мм, тилозина тартратом-2 – на 3,6 мм, тилозина тартратом с дикарбоновыми кислотами – на 4,6 мм больше, чем опытные образцы с прополисом (табл. 2). Достоверность различий в 95 случаях отмечена у образцов с тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами и образцов с прополисом, в остальных случаях достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Зоны подавления роста тест-культур *P. aeruginosa* у образцов с тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами были достоверно больше на 3 мм, чем у образцов с хлоргексидином, прополисом и тилозина тартратом-1 ($p<0,05$), и на 1,7 мм больше, чем у образцов с тилозина тартратом-2 с недостоверной разницей ($p>0,05$) (табл. 2).

В отношении стандартных тест-культур *C. albicans* все исследуемые образцы также показали подавление роста от 7,6 до 9,3 мм. Так, образцы материалов с тилозина тартратом-1 и тилозина тартратом-2 подавляли рост микроорганизмов на 0,7 мм, прополисом – на 1,4 мм, хлоргексидином – на 1,7 мм больше, чем образцы с тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами (табл. 2). Разница во всех случаях оказалась недостоверной ($p>0,05$).

В контроле при использовании обычных тканей (марлевого бинта) наблюдался рост всех исследуемых микроорганизмов, зон ингибирования не отмечалось.

Обсуждение

Исследования показали, что наибольшие зоны ингибирования роста музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923,

P. aeruginosa ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, *B. cereus* ATCC 27853 от 5,1 до 9,66 мм показал образец нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с добавлением тилозина тартрата со сшивающим агентом. Опытный образец с добавлением тилозина тартрата без обработки также показал достаточный уровень антимикробной активности с зонами подавления роста от 3,66 до 7 мм. Образцы с добавлением хлоргексидина биглюконата со сшивающим агентом и без обработки подавляли рост всех стандартных тест-культур от 2,3 до 5,3 мм и от 1,66 до 5,3 мм соответственно.

Опытные образцы нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с добавлением прополиса растворимого без обработки показали небольшую антимикробную активность с зонами ингибирования микроорганизмов в пределах 1 мм.

При экспериментальных исследованиях растворимости во взвеси микроорганизмов прозрачность и площадь образцов изменялись постепенно. Через неделю испытаний относительную растворимость показали образцы с добавлением хлоргексидина биглюконата со сшивающим агентом и без обработки и образцы с добавлением тилозина тартрата без обработки. Через 14 суток таких же результатов достигли опытные образцы с добавлением прополиса растворимого без обработки. Таким образом, через месяц испытаний образцы нетканых материалов из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидина биглюконатом со сшивающим агентом и без обработки и образцы с тилозина тартратом без обработки стали полупрозрачными и по площади уменьшились на 35%, образец с добавлением прополиса растворимого без обработки уменьшился на 30%.

Перевязочные материалы с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе

поливинилового спирта обладают также достаточной антимикробной активностью в отношении всех исследуемых музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231. Наибольшие зоны ингибирования от 7,6 до 10,6 мм отмечены у образцов с тилозина тартратом и дикарбоновыми кислотами. Остальные образцы перевязочных материалов с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидином, прополисом и тилозина тартратом также подавляли рост тест-культур микроорганизмов в зонах от 5,3 до 9,6 мм.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что нетканые материалы из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта и перевязочные материалы с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе поливинилового спирта обладают антимикробной активностью и относительной растворимостью и могут быть изучены в дальнейших испытаниях для применения их в качестве перевязочного материала или «раневых поверхностей».

Заключение

1. Нетканые материалы из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидина биглюконатом и тилозина тартратом обладают высокой антимикробной активностью, на что указывают зоны ингибирования роста музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, *B. subtilis*, *B. cereus* ATCC 27853 в среднем 4,7 мм.

2. Нетканые материалы из наноразмерных волокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидина биглюконатом, тилозина тартратом и прополисом растворимым становятся полупрозрачными и уменьшаются в размерах при растворении их во взвеси микроорганизмов, что свидетельствует об их относительной растворимости.

3. Перевязочные материалы с нетканым покрытием из полимерных нановолокон на основе поливинилового спирта с хлоргексидином, прополисом и тилозина тартратом ингибируют рост музейных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231 в среднем с зоной 7,5 мм,

что указывает на их высокую антимикробную активность.

4. Изученные электроформованные нетканые материалы на основе поливинилового спирта можно рекомендовать для проведения дальнейших испытаний с целью их применения в качестве перевязочного материала или «раневых поверхностей».

Литература

1. Понятие перевязочного материала и перевязочных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://znaytovar.ru/s/Ponyatie_perevyazochnogo_material.html. – Дата доступа: 10.04.2017.
2. Беликов, Л. Н. Повязки и современные перевязочные материалы в медицинской практике [Электронный ресурс] / Л. Н. Беликов // Хирургические болезни и травмы в общей врачебной практике : учеб. пособие. – Режим доступа: http://vmede.org/sait/?id=Anatomija_topograficheskaja_sukov_xir_bol_2008&menu=Anatomija_topograficheskaja_sukov_xir_bol_2008&page=10. – Дата доступа: 12.04.2017.
3. Сушков, С. А. Курс лекций по общей хирургии : учеб. пособие. Ч. 1 / С. А. Сушков, В. В. Становенко, Л. А. Фролов. – Витебск : ВГМУ, 2002. – 268 с.
4. Влияние составов растворов полимеров и технологии получения образцов на растворимость нетканых материалов / И. С. Алексеев [и др.] // Вестн. Витеб. гос. технол. ун-та. – 2015. – № 1. – С. 116–122.
5. Burger, C. Nanofibrous materials and their applications / C. Burger, B. S. Hsiao, B. Chu // Annu. Rev. Mater. Res. – 2006 Aug. – Vol. 336. – P. 333–368.
6. Determination of mechanical properties of carbon nanotubes and vertically aligned carbon nanotube forests using nanoindentation / H. J. Qi [et al.] // J. Mech. Phys. Solids. – 2003 Nov-Dec. – Vol. 51, N 11/12. – P. 2213–2237.
7. Филатов, Ю. Н. Электроформование волокнистых материалов (ЭФВ-процесс) / Ю. Н. Филатов; под ред. В. Н. Кириченко. – М. : Нефть и газ, 1997. – 297 с.
8. Алексеев, И. С. Синтез нити с бактерицидными свойствами из полимерных наноразмерных волокон / И. С. Алексеев, С. Г. Степин, И. А. Дорошенко // Вестн. Витеб. гос. технол. ун-та. – 2013. – № 2. – С. 78–81.
9. Дорошенко, И. А. Влияние сшивающих агентов на набухание поливинилового спирта в воде / И. А. Дорошенко, И. С. Алексеев // Вестн. Витеб. гос. технол. ун-та. – 2014. – № 2. – С. 136–140.
10. Адарченко, А. А. Методика определения чувствительности-устойчивости бактерий к антисептическим средствам : метод. рекомендации / А. А. Адарченко, А. П. Красильников, О. П. Собещук. – Минск, 1989. – 20 с.
11. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : (метод. указания МУК 4.2.1890-04) / Н. А. Семина [и др.]. – Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.

Поступила 22.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Concept of a dressing material and dressing-room agents [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://znaytovar.ru/s/Ponyatie_perevyazochnogo_material.html. Data dostupa: 10.04.2017. (In Russ.)
2. Belikov LN. Bandages and modern dressing materials in medical practice [Elektronnyi resurs]. V: Khirurgicheskie bolezni i travmy v obshchei vrachebnoi praktike: ucheb posobie. Rezhim dostupa: http://vmede.org/sait/?id=Anatomija_topograficheskaja_sukov_xir_bol_2008&menu=Anatomija_topograficheskaja_sukov_xir_bol_2008&page=10. Data dostupa: 12.04.2017. (In Russ.)
3. Sushkov SA, Stanovenko VV, Frolov LA. Course of lectures on the general surgery: ucheb posobie Ch 1. Vitebsk, RB: VGMU; 2002. 268 p. (In Russ.)
4. Alekseev IS, Doroshenko IA, Klimenkov SS, Stepin SG. Influence of compositions of solutions of polymers and technology of receiving samples on solubility of nonwoven fabrics. Vestn Viteb Gos Tekhnol Un-ta. 2015;(1):116-22. (In Russ.)
5. Burger C, Hsiao BS, Chu B. Nanofibrous materials and their applications. Annu Rev Mater Res. 2006 Aug;336:333-68. doi: 10.1146/annurev.matsci.36.011205.123537
6. Qi HJ, Teo KBK, Lau KKS, Boyce MC, Milne WI, Robertson J, et al. Determination of mechanical properties of carbon nanotubes and vertically aligned carbon nanotube forests using nanoindentation. J Mech Phys Solids. 2003 Nov-Dec;51(11-12):2213-37. doi: 10.1016/j.jmps.2003.09.015
7. Filatov YuN, Kirichenko VN, red. Electroformation of fibrous materials (EFV-process). Moscow, RF: Neft' i gaz; 1997. 297 p. (In Russ.)
8. Alekseev IS, Stepin SG, Doroshenko IA. Synthesis of thread with bactericidal properties from polymeric nanodimensional fibers. Vestn Viteb Gos Tekhnol Un-ta. 2013;(2):78-81. (In Russ.)
9. Doroshenko IA, Alekseev IS. Influence of the sewing agents on a swelling of polyvinyl alcohol in water. Vestn Viteb Gos Tekhnol Un-ta. 2014;(2):136-40. (In Russ.)
10. Adarchenko AA, Krasil'nikov AP, Sobeshchuk OP. The method of determining the sensitivity-resistance of bacteria to antiseptic means: metod rekomendatsii. Minsk, RB; 1989. 20 p. (In Russ.)
11. Semina NA, Sidorenko SV, Rezvan SP, Grudinina SA, Strachunskiy LS, Stetsyuk OU, i dr. Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: (metod ukazaniia MUK 4.2.1890-04). Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter. 2004;6(4):306-59. (In Russ.)

Submitted 22.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Миклис Н.И. – к.м.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Алексеев И.С. – к.т.н., доцент кафедры технологии и оборудования машиностроительного производства, Витебский государственный технологический университет;

Дорошенко И.А. – лаборант кафедры технологии и оборудования машиностроительного производства, Витебский государственный технологический университет.

Information about authors:

Miklis N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Alekseyev I.S. – Candidate of Technological Sciences, associate professor of the Chair of Technology & Equipment of Mechanical Engineering Production, Vitebsk State Technological University;

Doroshenko I.A. – laboratory assistant of the Chair of Technology & Equipment of Mechanical Engineering Production, Vitebsk State Technological University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии. E-mail: miklisnatalia@gmail.com – Миклис Наталья Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Hygiene & Ecology. E-mail: miklisnatalia@gmail.com – Natalya I. Miklis.

БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРЕХМЕРНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОМПОЗИТНО-АРМИРОВАННОЙ КУЛЬТЕВОЙ ШТИФТОВОЙ ВКЛАДКИ

РУБНИКОВИЧ С.П.¹, ФИСЮНОВ А.Д.², ШУКЕВИЧ Я.И.³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Белорусский национальный технический университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 97-103.

BIOMECHANICAL ANALYSIS OF A THREE-DIMENSIONAL MATHEMATICAL MODEL OF A COMPOSITE-REINFORCED STUMP POST

RUBNIKOVICH S.P.¹, FISJUNOV A.D.², SHUKEVICH Y.I.³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Belarusian National Technical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):97-103.

Резюме.

Зуб и окружающие его ткани составляют единую биомеханическую структуру, обеспечивающую восприятие, распространение и поглощение циклической жевательной нагрузки. Восстановление биомеханической целостности структуры является важной задачей при лечении дефектов твердых тканей.

Авторами была предложена композитно-армированная культевая штифтовая вкладка, отличающаяся тем, что для изготовления последней используются основной и дополнительные волокнистые штифты, усиливающие ретенцию культевой части, рационально распределяющие нагрузку и упрочняющие полученную систему.

В статье представлены результаты изучения напряженно-деформированного состояния предложенной конструкции композитно-армированной культевой штифтовой вкладки методом конечных элементов на трехмерной математической модели. В результате проведенного исследования разработана трехмерная математическая модель, которая включала в себя в качестве исходных данных характеристики твердых тканей зуба, восстановительной штифтовой конструкции, покрывающей ее искусственной коронки и фиксирующего цемента.

Было изучено распределение напряжений, возникающих при использовании авторской штифтовой конструкции и одноштифтового аналога под действием разнонаправленных нагрузок величиной от 150 до 1050Н, различной толщине фиксирующего цемента от 0,3 до 0,7 мм и дифференцированном уровне закрепления зуба, имитирующем атрофию костных стенок лунки. Предлагаемая конструкция штифтовой вкладки позволяет снизить величину эквивалентных напряжений на вершине штифта на 63,64%, на границе сред – на 83,33%, в дентине корня – на 85,42% по сравнению с традиционными конструкциями.

Ключевые слова: дефекты твердых тканей зубов, композитно-армированная культевая штифтовая вкладка, напряженно-деформированное состояние, метод конечных элементов, трехмерная математическая модель.

Abstract.

A tooth and its surrounding tissues comprise a unified biomechanical system responsible for perception, distribution and absorption of repeated masticatory load. Regeneration of the biomechanical integrity is crucial in the restoration of hard tissue defects.

The authors have proposed a fiber-reinforced composite stump post that differs in its fabrication procedure during which

primary and some additional fiber posts are used, they strengthen stump retention, efficiently distribute the load and reinforce the whole system.

This article presents the results of the strain-stress state studying on a 3D mathematical model of the suggested composite-reinforced post using the finite elements method. As a result of the conducted research the 3D mathematical model has been developed, that includes as the initial data the characteristics of the hard dental tissues, the restorative post construction, an artificial crown covering it and luting cements.

The research covered the distribution of stresses arising from the use of the uniquely designed post and a single-post analogue under the action of differently directed stresses ranging from 150 to 1050 N, with different thickness of luting cement ranging from 0,3 to 0,7 mm and with the differential tooth fixation level imitating a bundle bone atrophy. The suggested post construction allows to decrease the level of the corresponding stress: at the top of the post construction – by 63,64%, at the media boundaries – by 83,33%, in the root dentine – by 85,42% as compared to commonly used constructions.

Key words: defects of hard dental tissues, fiber-reinforced composite stump post, strain-stress state, finite elements method, three-dimensional mathematical model.

Коронковая часть зуба может быть разрушена или ослаблена кариозным процессом, острой или хронической травмой, депульпированием, препарированием под различные виды ортопедических конструкций, а также некариозными поражениями как врожденного, так и приобретенного генеза.

Восстановление дефектов твердых тканей зубов штифтовыми конструкциями при значительном разрушении коронки зуба наиболее полно отвечает требованиям полноценной передачи жевательного давления и позволяет сохранить корень от фактуры под действием функциональных нагрузок [1-4].

Дефекты зубных тканей нарушают целостность биомеханической структуры зуба, приводят к концентрации внутренних напряжений и формированию зон локальной усталости. Это ведет к образованию микротрещин, которые, сливаясь между собой, могут стать причиной перелома. Восстановление биомеханической целостности зуба является важной задачей при лечении дефектов твердых тканей. Оптимальное сочетание трех элементов: твердых тканей зуба, собственно восстановительной конструкции и прочного соединения между ними является залогом надежного и долговечного функционирования восстановленного зуба [5-7].

В качестве функциональной характеристики зуба, подверженного действию жевательной нагрузки, может быть использовано его НДС (напряжено-деформированное состояние). Анализ НДС дает возможность получить достоверную информацию о характере распределения напряжения в рассматриваемой биологической системе, что в свою очередь позволяет значительно снизить вероятность возникновения осложнений [1].

Нами была разработана и предложена к практическому применению композитно-армированная культевая штифтовая вкладка, отличающаяся от известной конструкции вкладки тем, что для ее изготовления используются основной и дополнительные стекловолоконные штифты, усиливающие ретенцию культевой части, рационально распределяющие нагрузку и упрочняющие полученную систему [8].

Предлагаемая композитно-армированная культевая штифтовая вкладка индивидуальна, точно адаптируется к стенкам корневого канала, пригодна как для прямого, так и непрямого восстановления, по физическим свойствам близка к твердым тканям зуба. Восстановление на основе нескольких штифтов, армирующих далеко от оси зуба, придает повышенную несущую способность с учетом интрузивных и экструзивных сил, а также изгибающих моментов. При непрямом методе изготовления мы получаем штифтовую конструкцию, точно соответствующую анатомии подготовленного ложа и за счет предварительной полимеризации вкладки лишенную недостатков в виде высокого С-фактора.

Цель – провести биомеханическую оценку эффективности использования предложенной композитно-армированной культевой штифтовой вкладки методом конечных элементов на разработанной трехмерной математической модели при разнонаправленных нагрузках.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории «Динамика систем и механика материалов» (НИЛ ДСиММ) Белорусского нацио-

нального технического университета.

Для биомеханической оценки использовали математическую модель, которая позволила проанализировать НДС восстановленного зуба для каждого конкретного случая и остановить выбор на наиболее рациональном варианте для пациента. С помощью программы Comsol Multiphysics 5.0. для каждого варианта системы «штифтовая конструкция – фиксирующий цемент – твердые ткани зуба» были получены карты распределения эквивалентного напряжения, вызванные внешней нагрузкой. Полученные поля напряжений оценивали по хроматической шкале, где каждый цвет имеет свой показатель напряжения. При расчете предельных состояний использовался прочностной критерий Мизеса.

Зафиксированные в процессе моделирования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке, которая была произведена на компьютере с использованием программы Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 10. Значимость влияния исследуемых факторов проверяли по критерию Фишера. Критерий Фишера являлся значимым, и влияние исследуемого фактора считалось доказанным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В сотрудничестве с научно-исследовательской лабораторией «Динамика систем и механика материалов» (НИЛ ДСиММ) Белорусского национального технического университета была построена трехмерная математическая модель, включающая в себя в качестве исходных данных характеристики твердых тканей зуба, восстановительной штифтовой конструкции, покрывающей ее искусственной коронки и фиксирующего цемента.

Для изучения биомеханических процессов в системе «штифтовая конструкция – фиксирующий цемент – твердые ткани зуба» рассматривали следующие ситуации:

I. Сравнение НДС при использовании одно- и трехштифтовой конструкции композитной культевой вкладки (нагрузка 150 Н). Нами оценивалась нагрузка в твердых тканях зуба, на границе «вкладка – фиксирующий цемент» и непосредственно в штифтовой конструкции.

1. Анализ при толщине фиксирующего цемента от 0,5 до 0,7 мм.

Характер распределения напряжений соот-

ветствует эластичной штифтовой конструкции с концентрацией напряжений преимущественно в цервикальной области зуба.

Исследования показали преимущество трехштифтовой конструкции при приложении вертикальной нагрузки за счет редукции напряжений в дентине корня зуба на 2,33% (1 шт. – 7,16 МПа, 3 шт. – 6,99 МПа).

Кроме того, определялся положительный эффект армирования тремя штифтами за счет значительного (до 17,88%) снижения напряжений на границе фиксирующий цемент – штифтовая конструкция.

Так при использовании композитно-армированной культевой штифтовой вкладки напряжения на границе «фиксирующий цемент – штифтовая конструкция» были ниже на 5,95% (1 шт. – 0,84 МПа, 3 шт. – 0,79 МПа) при вертикальной нагрузке, на 17,88% (1 шт. – 5,48 МПа, 3 шт. – 4,5 МПа) при боковой нагрузке вправо, на 17,12% (1 шт. – 5,55 МПа, 3 шт. – 4,6 МПа) при боковой нагрузке влево (рис. 1). При косой нагрузке под 45° вправо отмечается редукция напряжений при использовании трехштифтовой вкладки на 14,89% (1 шт. – 4,03 МПа, 3 шт. – 3,43 МПа), при косой влево – на 14,99% (1 шт. – 3,67 МПа, 3 шт. – 3,12 МПа).

2. Анализ при толщине фиксирующего цемента 0,3 мм.

Картина распределения напряжений в случае как одного, так и трех штифтов соответствовала характеру распределения напряжений, который типичен для жестких штифтовых конструкций с преимущественной концентрацией нагрузки на вершине штифта.

Основные изменения в стенках зуба наблюдали при косой нагрузке вправо, где преимуществом обладают три штифта, обеспечивая снижение эффективных напряжений Мизеса на 11,95% с 11,43 МПа до 10,06 МПа.

Определяется существенное преимущество многоштифтовой композитной вкладки за счет значительного снижения напряжений на границе «фиксирующий цемент – штифтовая конструкция» при боковых и косых нагрузках. Редукция напряжений в процентах составила до 23,12%.

Так, напряжения ниже при использовании трехштифтовой вкладки на 23,12% (1 шт. – 12,11 МПа, 3 шт. – 9,31 МПа) при боковой нагрузке влево, на 15,52% (1 шт. – 11,02 МПа, 3 шт. – 9,31 МПа) при боковой нагрузке вправо, на 22,79% (1

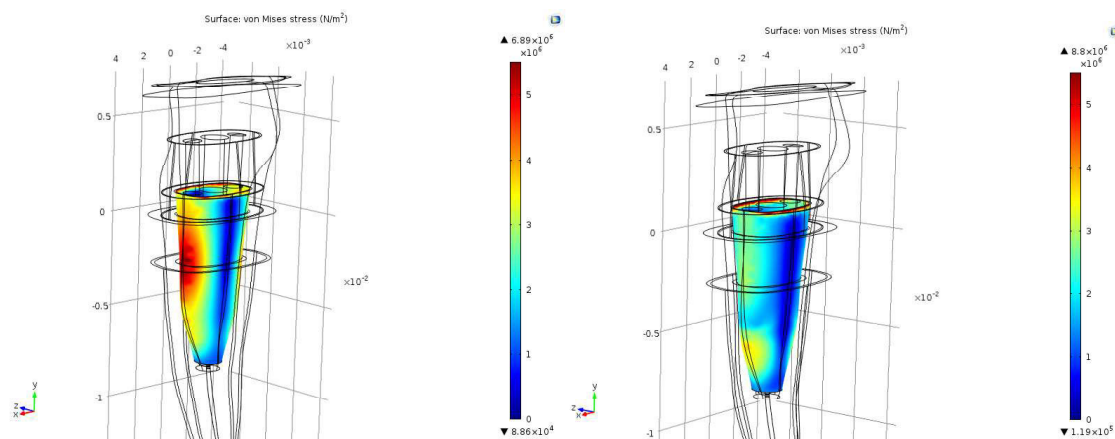


Рисунок 1 – Боковая нагрузка влево (слева один штифт, справа – три штифта).

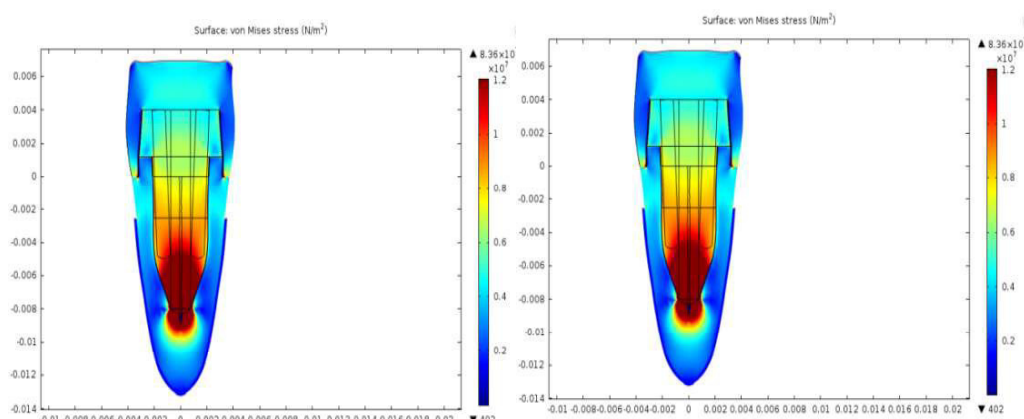


Рисунок 2 – Вертикальная нагрузка (слева диоксид циркония, справа – Co-Cr сплав).

шт. – 10,1 МПа, 3 шт. – 7,8 МПа) при косой нагрузке вправо, на 11,43% (1 шт. – 7,44 МПа, 3 шт. – 6,59 МПа) при косой нагрузке влево.

Анализ распределения напряжений показал, что предлагаемая конструкция композитно-армированной культевой штифтовой вкладки снижает напряжения, возникающие в твердых тканях зуба (до 11,95%). Кроме того, обладает преимуществом в значительном снижении НДС (до 23,12%) на границе штифтовой конструкции и фиксирующего цемента при разнонаправленных нагрузках, что уменьшает риск расцементирования и поломки ортопедической конструкции.

II. Характер распределения напряжений при использовании культевых штифтовых вкладок, изготовленных из кобальто-хромового сплава и диоксида циркония.

Наблюдается типичное для жестких штифтовых конструкций распределение напряжений, заключающиеся в концентрации максимальных нагрузок преимущественно на вершине штифта. Величина последних достигает 27,31 МПа. Сле-

дует отметить, что зафиксированы значительные напряжения не только в самой вкладке и на границе штифтовой конструкции с фиксирующим цементом (до 55,85 МПа), но и в стенках корня (до 59,01 МПа), что подвергает последний риску fractures (рис. 2).

Для сравнения, максимальные напряжения при использовании предлагаемой конструкции вкладки на вершине штифта при толщине фиксирующего цемента 0,3 мм в указанной области – 9,93 МПа (редукция на 63,64%). На границе штифтовой конструкции с цементом – 9,31 МПа (снижение на 83,33%). В стенке корня – 10,06 МПа (снижение на 85,42%).

III. Сравнение НДС при использовании одно- и трехштифтовой конструкции композитной культевой вкладки под действием повышенных внешних нагрузок (350Н, 650Н, 1050Н). Отсутствие атрофии стенок лунки.

1. Толщина цемента 0,5-0,7 мм.

Зафиксировано существенное снижение напряжений на границе «штифтовая конструкция

– фиксирующий цемент» при действии вертикальных и боковых нагрузок в случае использования трех штифтов. При 350Н редукция составила 15,02%, при 650Н – 19,92%, при 1050Н – 15,24%.

2. Толщина цемента 0,3 мм.

При действии вертикальной нагрузки равной 1050Н в большей степени напряжения визуализируются на границе трехштифтовой вкладки (1 шт. – 14,87 МПа, 3 шт. – 17,94 МПа). Данный факт объясняется повышенной жесткостью трехштифтовой конструкции и минимальной толщиной цемента, который не может компенсировать столь значительную нагрузку.

В это же время наблюдается снижение напряжений в случае использования трех штифтов при боковых нагрузках. На границе «вкладка – фиксирующий цемент» при 350Н редукция составила – 20,1%, при 650 – 12,78%, при 1050 – 5,27%.

Зная предел текучести и изгибный модуль, в расчётном ПО получили значения начала пластических (т.е. необратимых) деформаций при максимальных нагрузках.

Установлено, что область концентрации наибольших напряжений локализуется в дентине зуба на границе с краем искусственной коронки (рис. 3). И несмотря на то, что площадь действия максимальных напряжений мала, последние достигают значительных величин (выше упругой зоны для дентина).

Мы определили преимущество композитно-армированной культевой штифтовой вкладки перед одноштифтовой модификацией в виде повышения порога необратимых деформаций при максимальных нагрузках и толщине фиксиру-

ющего цемента 0,3 мм. А также зафиксировали неоспоримое влияние толщины фиксирующего материала в виде прямо противоположных результатов в случае использования лютинг-агента толщиной 0,5-0,7 мм.

Учитывая значимое влияние описанного фактора, можно рекомендовать сохранение прецизионности вкладки в цервикальной области и увеличение толщины цемента в других участках (к примеру, за счет пескоструйной обработки перед фиксацией).

IV. Сравнение НДС при использовании одно- и трехштифтовой конструкции композитной культевой вкладки и различном уровне закрепления зуба, имитирующем атрофию костных стенок зубной альвеолы.

Мы провели анализ НДС при стандартной разнонаправленной нагрузке в 150Н при значениях уровня костной поддержки +0,5, -0,5, -1 и -1,5 мм от первоначального. Исследование не выявило отличий в распределении напряжений как в стенках корня, так и на поверхности штифтовой конструкции при использовании разного количества армирующих штифтов.

В то же время можно констатировать факт увеличения пятна напряжений в стенках зуба при снижении уровня прикрепления, которому соответствует увеличение атрофии стенок лунки. Так, при атрофии костной ткани на 0,5 мм эквивалентные напряжения в стенке корня увеличиваются на 13,4% по сравнению с изначальным уровнем закрепления (до 56,7 МПа), при атрофии 1 мм – на 36% (до 68 МПа), при атрофии 1,5 мм – на 58% (до 80 МПа).

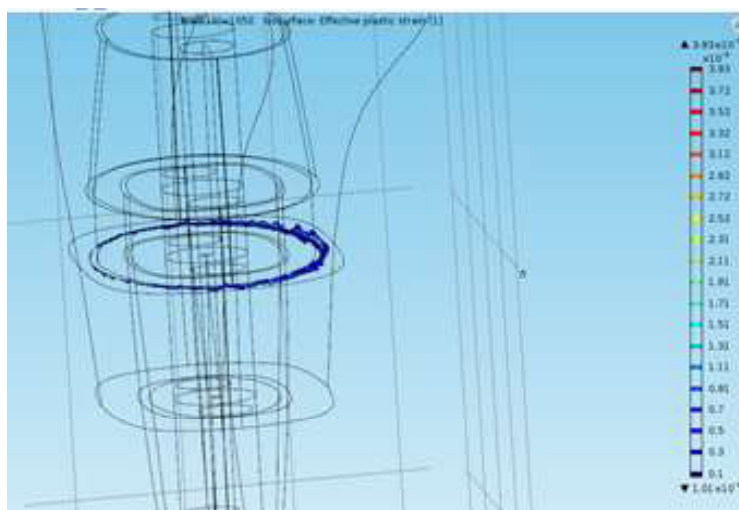


Рисунок 3 – Локализация пластических (необратимых) деформаций. Вид спереди.

Соответственно, напряжения в сохраненных зубных тканях и собственно штифтовой конструкции можно уменьшить путем увеличения длины штифта, а именно глубины его погружения относительно границы закрепления. Последнее осуществимо без риска сконцентрировать опасную нагрузку на вершине штифта, что произошло бы в случае применения жесткой штифтовой конструкции.

Заключение

1. При различной толщине фиксирующего цемента зафиксирован эффект от использования трех штифтов в виде значительного (до 23,12%) снижения напряжений на границе «вкладка – цемент» при воздействии разнонаправленных нагрузок, что уменьшает риск расцементирования и поломки ортопедической конструкции. Снижение напряжений в твердых тканях зуба при использовании предлагаемой нами вкладки составило до 11,95%.

2. В случае применения жестких штифтовых конструкций на основе диоксида циркония и кобальто-хромового сплава были зафиксированы значительные (до 59,01 МПа) напряжения, подвергаящие корень риску фрактуры. Для сравнения, предлагаемая конструкция вкладки позволяет снизить величину эквивалентных напряжений. Так, на вершине штифтовой конструкции напряжения ниже на 63,64%, на границе сред – на 83,33%, в дентине корня – на 85,42%.

3. Анализ распределения напряжений показал, что неоспоримое и существенное влияние на картину НДС оказывает толщина фиксирующего композиционного цемента. Было продемонстрировано, что слой цемента деформируется больше всего, но при этом напряжения в нем малы. За счет высокой эластичности он играет роль своеобразного демпфера и релаксатора напряжений, что зафиксировано в значительном снижении нагрузок как в дентине корня, собственно штифто-

вой конструкции, так и на границе сред при использовании прослойки фиксирующего агента большей толщины.

Так, при приложении левосторонней нагрузки величиной 150Н напряжения при использовании одноштифтовой вкладки и цемента толщиной 0,3 и 0,5-0,7 мм составили на границе сред 12,11 МПа и 5,55 МПа соответственно (редукция 54,17%). При применении трехштифтовой вкладки напряжения с увеличением толщины цементной прослойки снизились с 9,31 МПа до 4,6 МПа (редукция 50,6%).

Литература

1. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures / Y. L. Denisova [et al.] // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2013 Jul. – Vol. 86, N 4. – P. 940–951.
2. EndoProtetyka : przewodnik dla praktyki / M. Żarow [et al.]. – Warszawa : Kwintesencja, 2013. – 309 p.
3. Рубникович, С. П. Теоретическое исследование биомеханического поведения математической модели в системе «штифтовая конструкция – корень зуба» / С. П. Рубникович, Н. А. Фомин, Н. Б. Базылев // Современ. стоматология. – 2001. – № 2. – С. 44–46.
4. Рубникович, С. П. Протезирование зубов со сниженной высотой коронковой части / С. П. Рубникович // Современ. стоматология. – 2002. – № 1. – С. 37–38.
5. Fomin, N. A. New possibilities of investigating blood flow in soft tissues of the mouth / N. A. Fomin, S. P. Rubnicovich, N. B. Bazylev // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2008 May. – Vol. 81. – P. 533.
6. Bazylev, N. B. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis / N. B. Bazylev, S. P. Rubnicovich // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2009 Jul. – Vol. 82. – P. 789.
7. Рубникович, С. П. Анализ напряженно-деформационного состояния корня зуба, восстановленного литой культевой штифтовой вкладкой методом цифровой спекл-фотографии / С. П. Рубникович, Н. А. Фомин, Н. Б. Базылев // Современ. стоматология. – 2001. – № 3. – С. 50–52.
8. Рубникович, С. П. Методы биомеханической оценки напряженно-деформированного состояния твердых тканей зубов и восстановительных штифтовых конструкций / С. П. Рубникович, А. Д. Фисюнов, Я. И. Шукевич // Стоматолог. – 2016. – № 4. – С. 48–56.

Поступила 22.05.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Denisova YL, Bazylev NB, Rubnicovich SP, Fomin NA. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures. J Eng Phys Thermophys. 2013 Jul;86(4):940-51. doi: 10.1007/s10891-013-0915-y

2. Żarow M, Pawlicka H, Krupiński J, D'Arcangelo C. EndoProtetyka: przewodnik dla praktyki. Warszawa: Kwintesencja; 2013. 309 p.
3. Rubnicovich SP, Fomin NA, Bazylev NB. Theoretical study of the biomechanical behavior of the mathematical model in the «pin design – the root of the tooth». Sovremen Stomatologii. 2001;(2):44-6. (In Russ.)

4. Rubnikovich SP. Denture treatment with the reduced height of a coronal part. *Sovremen Stomatologiya*. 2002;(1):37-8. (In Russ.)
5. Fomin NA, Rubnikovich SP, Bazylev NB. New possibilities of investigating blood flow in soft tissues of the mouth. *J Eng Phys Thermophys*. 2008 May;81:533. doi: 10.1007/s10891-008-0065-9
6. Bazylev NB, Rubnikovich SP. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis. *J Eng Phys Thermophys*. 2009 Jul;82:789. doi: 10.1007/s10891-009-0247-0
7. Rubnikovich SP, Fomin NA, Bazylev NB. The analysis of an intense and deformation condition of the fang restored by a cast kultevy bayonet tab by method of the digital speckl-photo. *Sovremen Stomatologiya*. 2001;(3):50-2. (In Russ.)
8. Rubnikovich SP, Fisjunov AD, Shukevich YaI. Methods of biomechanical assessment of the intense deformed condition of firm tissues of teeth and recovery bayonet designs. *Stomatolog*. 2016;(4):48-56. (In Russ.)

Submitted 22.05.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;
Фисюнов А.Д. – старший преподаватель кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Шукевич Я.И. – ассистент-исследователь научно-исследовательской лаборатории «Динамика систем и механика материалов», Белорусский национальный технический университет.

Information about authors:

Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;
Fisjunov A.D. – senior teacher of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, postgraduate of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;
Shukevich Y.I. – assistant-researcher of the Scientific-Research Laboratory «Systems behavior and materials mechanics», Belarusian National Technical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии. E-mail: Aleks156@mail.ru – Фисюнов Александр Дмитриевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry. E-mail: Aleks156@mail.ru – Alexander D. Fisjunov.

ЗНАЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ БИОНЕСОВМЕСТИМОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ

КАРПУК И.Ю., НОВИКОВ Д.К.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 104-110.

THE SIGNIFICANCE OF EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH ORTHOPEDIC CONSTRUCTIONS BIOINCOMPATIBILITY

KARPUK I.Y., NOVIKOV D.K.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):104-110.

Резюме.

Цель работы – анализ уровня эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости и установление его взаимосвязи с морфологическими изменениями слизистой оболочки полости рта у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов и протезным стоматитом.

Материал и методы. Обследовано 75 пациентов в возрасте от 32 до 74 лет, с жалобами на непереносимость стоматологических материалов и протезным стоматитом.

В ходе клинического обследования пациенты с жалобами на непереносимость стоматологических материалов и протезный стоматит были разделены на 4 группы: 1 группа (n=18) – пациенты с наличием объективных клинических симптомов непереносимости стоматологических материалов; 2 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом и идентифицированными кандидами; 3 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом, без поражения грибами рода *Candida*; 4 группа (n=17) – пациенты без объективных клинических симптомов, но с жалобами на непереносимость стоматологических материалов. Контрольную группу (n=15) составили пациенты без жалоб на непереносимость стоматологических материалов.

Результаты. Исследование эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости при различных вариантах бионесовместимости ортопедических конструкций показало взаимосвязь уровня эозинофильного катионного белка с наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта у пациентов. Выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитогрaмм слизистой оболочки полости рта при непереносимости стоматологических материалов.

Заключение. У пациентов с объективными признаками непереносимости стоматологических материалов и пациентов с протезным стоматитом и наличием аллергии к компонентам стоматологических материалов уровень эозинофильного катионного белка и эозинофилов в ротовой жидкости был повышен.

Ключевые слова: эозинофильный катионный белок, ротовая жидкость, импрессионная цитология, непереносимость стоматологических материалов, протезный стоматит.

Abstract.

Objectives. To analyze the level of eosinophilic cationic protein in the oral fluid and to establish its relationship with morphological changes in the oral mucosa of patients with intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis.

Material and methods. 75 patients aged from 32 to 74 years, with the complaints of intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis were examined.

During the clinical examination, patients complaining of intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis were

divided into 4 groups: the 1st group (n=18) included patients with objective clinical symptoms of intolerance to dental materials; the 2nd group (n=20) consisted of patients with prosthetic stomatitis and identified *Candida*; the 3rd group (n=20) was composed of patients with prosthetic stomatitis, without the lesion by fungi of the genus *Candida*; the 4th group (n=17) included patients without objective clinical symptoms, but with complaints of intolerance to dental materials. The control group (n=15) consisted of patients without any complaints of intolerance to dental materials.

Results. The study of eosinophilic cationic protein in the oral fluid for various variants of orthopedic constructions bioincompatibility showed the relationship between the level of eosinophilic cationic protein and the presence of eosinophils on the morphometric analysis of the oral mucosa samples of patients. Inflammatory-dystrophic and inflammatory-allergic types of cytograms of the oral mucosa were distinguished in patients with intolerance to dental materials.

Conclusions. In patients with objective signs of intolerance to dental materials and in patients with prosthetic stomatitis and the presence of allergy to the components of dental materials, the level of eosinophilic cationic protein and eosinophils in the oral fluid was increased.

Key words: eosinophilic cationic protein, oral fluid, impression cytology, intolerance to dental materials, prosthetic stomatitis.

Установлена связь между степенью тяжести аллергии и сывороточным эозинофильным катионным белком (ЭКБ) [1], но роль ЭКБ в ротовой жидкости (РЖ) изучена относительно недостаточно. Обнаружено, что уровни слюнного ЭКБ был выше у астматиков, чем у здоровых взрослых, и уменьшались при увеличении дозы ингаляционных кортикостероидов [2]. Было показано, что ЭКБ сыворотки коррелирует со степенью тяжести бронхиальной астмы [3], тяжестью атопии [4]. РЖ обладает многими преимуществами в качестве лабораторной тестовой среды, потому что ее сбор неинвазивен и безболезнен и позволяет избежать риска получения травм иглой [5]. Следовательно, это приемлемо для пациентов и потенциально полезно для измерения биомаркеров аллергических реакций на компоненты стоматологических материалов (КСМ) у пациентов.

Благородные и неблагородные сплавы металлов широко используются в ортопедической стоматологии. Благородные металлы часто заменяются более дешевыми кобальто-хромовыми или никель-хромовыми сплавами по экономическим и другим причинам. Одним из наиболее востребованных свойств зуботехнических материалов является биосовместимость. Это понятие определяется как способность материала вызывать желаемую реакцию со стороны организма при конкретном применении. Однако по сравнению с благородными металлами неблагородные сплавы вызывают существенно большие вредные эффекты на местном и системном уровнях [6].

Побочные эффекты ортопедических конструкций обычно являются результатом их ток-

сического действия, но также могут быть и аллергическими на материал, из которого сделана та или иная конструкция [7].

Считалось, что аллергические реакции со стороны слизистой оболочки полости рта (СОПР) к сплавам хрома у пациентов с металлическими конструкциями крайне редки [8], но в последние годы количество пациентов с диагностированной аллергией к наиболее часто используемым компонентам металлических сплавов стремительно возросло [9].

Специфические элементы поражения СОПР, как правило, рассматриваются дерматологами как интраоральные проявления кожных болезней. К примеру, такие патологические состояния, как гингивит, маргинальный периодонтит, лейкоплакия могут быть самостоятельными заболеваниями и иметь неаллергическое происхождение. По данным различных авторов, более 50% пациентов с жалобами на неблагоприятное воздействие стоматологических материалов вообще не имеют каких бы то ни было объективных симптомов заболевания [10].

Таким образом, актуальным представляется исследование морфологических изменений СОПР и уровня ЭКБ при различных патогенетических вариантах негативного воздействия ортопедических конструкций на СОПР, что позволит оценить ее морфофункциональные изменения и изменения уровня ЭКБ.

Цель исследования – анализ уровня ЭКБ в ротовой жидкости и установление взаимосвязи между его уровнем и морфофункциональными изменениями СОПР у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов и протезным стоматитом.

Материал и методы

Обследовано 75 пациентов, обратившихся в клинику кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии и клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» с жалобами на непереносимость стоматологических материалов (НСМ) и протезным стоматитом (ПС), давших добровольное информированное согласие на участие в работе.

В ходе клинического и лабораторного обследования пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа (n=18) – пациенты с аллергией на КСМ, доказанной методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы Euroimmun, Германия, посредством выявления IgE-антител к Nickel-human serum albuminum (Ni-HSA) у 13 (72,2%) пациентов, к Chrome-human serum albuminum (Cr-HSA) – у 9 (50%) пациентов, и наличием объективных клинических симптомов НСМ: гингивит, стоматит и/или хейлит, локализованные в области несъемных протезов. Из них 2 мужчин и 16 женщин. Медиана возраста пациентов данной группы составила 53,4 [36; 69] года;

2 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом (ПС) и кандидозом; из них трое мужчин и 17 женщин, медиана возраста 57,4 [39; 67] года;

3 группа (n=20) – пациенты с ПС, без грибкового поражения грибами рода *Candida*, но с выявленными IgE-антителами к Acrylan-HSA методом ИФА (Euroimmun (Германия)). Из них 2 мужчин и 18 женщин, медиана возраста 61 [57; 70] год;

4 группа (n=17) – пациенты без объективных клинических симптомов, но с жалобами на НСМ. Медиана возраста пациентов данной группы составила 55 [46; 65] лет, из них 3 мужчин и 15 женщин.

Контрольную, 5-ю группу (n=15), составили пациенты без жалоб на НСМ и без ПС, сопоставимые по полу, возрасту, типу конструкций и количеству зубопротезных единиц, согласившиеся пройти обследование на наличие гиперчувствительности к зубопротезным материалам перед плановой заменой ортопедических конструкций. Группу составили 3 мужчин и 18 женщин, медиана возраста 56,9 [42; 69] год.

Оценку состояния СОПР проводили при помощи метода импрессионной цитологии, мате-

риалом для которого служили отпечатки поверхности СОПР. Для этого части целлюлозо-ацетатных дисков (ЦАД) диаметром 13 мм и размером пор 0,45 мкм (Sigma, США) укладывали пинцетом на поверхность альвеолярного отростка (АО) в области причинной ортопедической конструкции так, чтобы основание располагалось ближе к ортопедической конструкции, а верхушка на нижней челюсти – с вестибулярной стороны к переходной складке и к дну полости рта – с оральной; на верхней челюсти – к переходной складке с вестибулярной стороны и к небу – с оральной. Диск мягко прижимали к поверхности СОПР в течение 2-5с, после чего с помощью пинцета помещали на предметное стекло вверх клеточным материалом, фиксировали 96%-м раствором этилового спирта. Далее клеточный материал просветляли в ксилоле и окрашивали гематоксилином и эозином.

Световую микроскопию каждого образца и фотодокументирование выполняли на микроскопе Leica DM2500 при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$, $\times 1000$. Для морфометрической обработки фотографий, выполненных для каждого образца в 10 различных участках при увеличении $\times 1000$, проводили подсчет общего количества клеточных элементов и количества элементов отдельных клеточных групп: неизмененных, дистрофически измененных, некротизированных, двоядерных эпителиоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазмочитов, фибробластов.

При проведении световой микроскопии клеточных образцов, полученных импрессионным методом, и далее морфометрической оценке клеточного состава.

Методика забора ротовой жидкости

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, за сутки до тестирования не употребляли алкоголь, продукты с кофеином, никотин, за двое суток – противоаллергические лекарственные средства (антигистаминные, глюкокортикостероиды), исключали потенциально аллергенные продукты и напитки. За 1 час до исследования не принимали пищу, не менее 4 часов не курили.

Методика забора и подготовки к исследованию ротовой жидкости

Проба ротовой жидкости (РЖ) забиралась в момент обращения пациента до снятия причинных ортопедических конструкций.

Ротовую жидкость получали с 9 до 11 часов дня путем сплевывания в стерильные пробирки без стимуляции утром, натошак, без предварительной чистки зубов. РЖ хранили в жидком азоте.

Образцы РЖ (1-1,5 мл) центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут. Далее пробы фильтровали через фильтры шприцевые Corning® с мембраной из полиэфирсульфона PES диаметром 28 мм, с размером пор 0,22 мкм, стерильные, в индивидуальной упаковке.

Уровень эозинофильного катионного белка определяли с использованием коммерческой ИФА-тест-системы (кат.№ E-EL-H1379).

Расчеты показателей проводились в программе Statistica 10.0. Непараметрические данные обрабатывались с помощью критерия Mann-Whitney U test (M-U), парного теста Wilcoxon matched pairs test с указанием уровня значимости (p). Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка уровня ЭКБ в РЖ у пациентов

Пациенты 1 и 3 групп с симптомами и морфологическими признаками аллергии имели более высокие уровни ЭКБ в РЖ, чем остальные (табл. 1). Пациенты с ПС имели более высокий уровень ЭКБ в РЖ, чем пациенты с НСМ, но без ее объективных симптомов и пациенты контрольной группы.

Морфометрическая оценка образцов СОПР у пациентов

Клеточный состав образцов пациентов опытных и контрольной групп был сходным и представлен преимущественно эпителиальными клетками, среди которых в разном количестве встречались фибробласты, фиброциты, клетки воспалительного ряда. Однако морфометрическая обработка материала выявила количественные различия в исследуемых образцах.

В образцах пациентов контрольной группы

среди эпителиальных клеток преимущественно поверхностных слоев эпителия определялись единичные фибробласты, фиброциты, клетки воспалительного ряда (табл. 2).

В материале, полученном методом импрессионной цитологии у пациентов 1-й группы с наличием объективных клинических симптомов НСМ в виде гингивита, стоматита и/или хейлита, локализованных в области несъемных протезов, отмечалось присутствие среди эпителиоцитов поверхностных слоев покровного эпителия значительного количества сегментоядерных нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов.

Среди эпителиоцитов определялись клетки с вакуолизацией цитоплазмы и ядер, явлениями карио- и цитолизиса (табл. 2). Отдельные эпителиоциты были двуядерными (амитоз) и с явлениями полиплоидии.

Наряду с этим у пациентов 1-й и 3-й групп встречались эозинофилы (табл. 2). Данный тип цитогаммы был определен нами как воспалительно-аллергический.

В образцах 2-й группы пациентов с протезным стоматитом (ПС) (съемные протезы) преобладали эпителиальные клетки поверхностного и шиповатого слоев покровного эпителия (табл. 2) с явлениями в большей части из них фестончатости ядер, кариолизиса, кариопикноза, кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы, явлениями цитолизиса.

Наряду с этим встречались двуядерные эпителиальные клетки (амитоз), а также фибробласты, фиброциты.

Клетки воспалительного ряда, присутствовавшие в большом количестве, были представлены сегментоядерными лейкоцитами (табл. 2), в меньшей степени лимфоцитами, палочкоядерными нейтрофилами и макрофагами.

Данный тип цитогаммы нами расценивался как воспалительно-дистрофический.

В образцах, полученных у пациентов 3-й группы, среди эпителиоцитов поверхностных слоев покровного эпителия присутствовали в

Таблица 1 – Результаты оценки уровня эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп

Уровни ЭКБ в РЖ, мкг/л	Группы пациентов				
	1-я (n=18)	2-я (n=18)	3-я (n=18)	4-я (n=18)	5-я (n=18)
	111,1 [85,6-142,6]*	42,2 [28,9-54,3]	105,6 [66,0-169,0]*	15,4 [7,9-18,2]	12,8 [2,9-19,8]

Таблица 2 – Результаты морфометрической оценки в образцах слизистой оболочки полости рта, полученных методом импрессионной цитологии, пациентов исследуемых групп

Клетки	Группы пациентов				
	1-я (n=18)	2-я (n=20)	3-я (n=20)	4-я (n=17)	5-я (n=15)
Эпителиоциты неизмененные	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	2,0 [1,0; 2,5]	11,0 [9,0; 12,0]	11,0 [10,0; 18,0]
Эпителиоциты с дистрофическими изменениями	8,0 [5,0; 7,5]	14,0 [11; 15,5]	16,0 [15; 19]	4,0 [1,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Эпителиоциты с некротическими изменениями	3,0 [2,5; 4,0]	6,0 [5,0; 7,5]	5,0 [3,0; 7,5]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Эпителиоциты двоядерные	0-3	0-2	0-1	0-1	0-3
Нейтрофилы	8,5 [8; 13]	13,0 [10,5; 16,5]	16,0 [13,5; 19,0]	2,0 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]
Макрофаги	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,5; 3,0]	1,0 [0,0; 1,5]	1,0 [0,0; 1,0]
Эозинофилы	2,0 [1,8; 2,7]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Лимфоциты	0-2	1-2	0-1	0-1	0-1
Плазмоциты	1,9 [1,7; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Фибробласты, фиброциты	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]

значительном количестве сегментоядерные нейтрофилы (табл. 2), макрофаги, лимфоциты, а также палочкоядерные нейтрофилы, плазмоциты. Наряду с этим в части образцов встречались эозинофилы (табл. 2). Данный тип цитограммы нами также определялся как воспалительно-аллергический.

Среди эпителиоцитов определялись как клетки с вакуолизацией цитоплазмы и ядер, так и клетки с явлениями карио- и цитолизиса. Отдельные эпителиоциты были 2-ядерными (амитоз).

В 4-й группе пациентов без объективных клинических симптомов, но с жалобами на НСМ клеточные образцы были представлены преимущественно клетками поверхностных слоев покровного эпителия (табл. 2), среди которых встречались единичные фибробласты, фиброциты, сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги.

В отдельных эпителиоцитах отмечались признаки набухания цитоплазмы.

Цитограмма данной группы приближалась по своему клеточному составу к цитограмме контрольной группы.

Обсуждение

Исследование ЭКБ в РЖ при различных вариантах бионесовместимости ортопедических конструкций показало взаимосвязь уровня ЭКБ и наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов СОПР, полученных методом импрессионной цитологии. На основании этого нами выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитограмм. Уровень ЭКБ в РЖ может быть использован как биомаркер аллергии на КСМ. РЖ содержит обилие белков, и разделение пептидов на основе электрофореза, а также тандемная масс-спектрометрия выявили по меньшей мере 437 белков с различной биологической функцией [11]. С интеграцией протеомики в клинические исследования в области непереносимости КСМ возникает большой потенциал для идентификации слюнных биомаркеров, которые могут объективно оценивать роль аллергии в развитии НСМ и ПС.

Уровень ЭКБ в РЖ не был связан с наличием воспаления в РЖ, на что указывает отсутствие разницы уровня ЭКБ пациентов с ПС, но

без аллергии на КСМ и пациентов контрольной группы.

В образцах, полученных у пациентов с жалобами на НСМ и наличием объективных клинических симптомов, несмотря на различие в возрасте и сроках пользования протезами, изменения были идентичны. Мы можем предположить, принимая во внимание все условия, касающиеся изготовления и состояния протезов, индивидуальной гигиены ротовой полости, температуры и типа пищи, что изменения, описанные здесь, явились результатом воздействия материалов протеза.

Заключение

1. У пациентов с объективными признаками непереносимости стоматологических материалов и протезным стоматитом, наличием аллергии к компонентам стоматологических материалов, включая выявление эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта, установлен повышенный уровень эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости.

2. Выявлена взаимосвязь уровня эозинофильного катионного белка с наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта у пациентов с различными вариантами бионесовместимости ортопедических конструкций. На основании этого нами выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитогрaмм непереносимости стоматологических материалов и протезного стоматита.

Литература

1. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review / G. C. Koh [et al.] // *Respir. Med.* – 2007 Apr. – Vol. 101, N 4. – P. 696–705.
2. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: A new marker of disease activity in bronchial asthma / B. Schmekel [et al.] // *Respir Med.* – 2001. – Vol. 95, N 8. – P. 670–675.
3. Correlation of eosinophil cationic protein with severity of asthma / A. Badar [et al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2004 Jul-Sep. – Vol. 16, N 3. – P. 66–71.
4. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood / J. Joseph-Bowen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004 Nov. – Vol. 114, N 5. – P. 1040–1045.
5. Soo-Quee Koh, D. The use of salivary biomarkers in occupational and environmental health / D. Soo-Quee Koh, G. Choon-Huat Koh // *Occup. Environ. Med.* – 2007 Mar. – Vol. 64, N 3. – P. 202–210.
6. Gawkrödger, D. Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors / D. Gawkrödger, F. Lewis, M. Shah // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000 Jul. – Vol. 43, N 1, pt. 1. – P. 31–36.
7. Influence of recasting different types of dental alloys on gingival fibroblast cytotoxicity / P. Imirzalioglu [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 2012 Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 24–33.
8. Messer, R. L. Cytotoxicity of nickel-chromium alloys: bulk alloys compared to multiple ion salt solutions / R. L. Messer, L. C. Lucas // *Dent. Mater.* – 2000 May. – Vol. 16, N 3. – P. 207–212.
9. In-vitro-Allergiediagnostik / H. Renz [et al.] // *Allergo J.* – 2010. – Vol. 19. – P. 110–128.
10. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients / U. Raap [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2009 Jun. – Vol. 60, N 6. – P. 339–343.
11. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry / H. Xie [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2005 Nov. – Vol. 4. – P. 1826–1830.
1. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007 Apr;101(4):696-705. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.012
2. Schmekel B, Ahlner J, Malmström M, Venge P. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: A new marker of disease activity in bronchial asthma. *Respir Med.* 2001 Aug;95(8):670-5. doi: 10.1053/rmed.2001.1123
3. Badar A, Saeed W, Hussain MM, Aslam M. Correlation of eosinophil cationic protein with severity of asthma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004 Jul-Sep;16(3):66-71.
4. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov;114(5):1040-5.
5. Soo-Quee Koh D, Choon-Huat Koh G. The use of salivary biomarkers in occupational and environmental health. *Occup Environ Med.* 2007 Mar;64(3):202-10. doi: 10.1136/oem.2006.026567
6. Gawkrödger DJ, Lewis FM, Shah M. Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jul;43(1 Pt 1):31-6. doi: 10.1067/mjd.2000.107235
7. Imirzalioglu P, Alaaddinoglu E, Yilmaz Z, Oduncuoglu B, Yilmaz B, Rosenstiel S. Influence of recasting different types of dental alloys on gingival fibroblast cytotoxicity. *J Prosthet Dent.* 2012 Jan;107(1):24-33. doi: 10.1016/S0022-3913(12)60013-4
8. Messer RL, Lucas LC. Cytotoxicity of nickel-chromium alloys: bulk alloys compared to multiple ion salt solutions.

Поступила 12.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

- Dent Mater. 2000 May;16(3):207-12.
9. Renz H, Biedermann T, Bufer A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, et al. In-vitro-Allergiediagnostik. Allergo J. 2010;19:110-28.
10. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact Dermatitis. 2009 Jun;60(6):339-43. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01524.x
11. Xie H, Rhodus NL, Griffin RJ, Carlis JV, Griffin TJ. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry. Mol Cell Proteomics. 2005 Nov;4:1826-30.

Submitted 12.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, 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, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Novikov D.K. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ОБЪЕКТИВНОГО
СТРУКТУРИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭКЗАМЕНА
В ВИТЕБСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**
ЩАСТНЫЙ А.Т., РЕДНЕНКО В.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ПОПЛАВЕЦ Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 111-118.

**THE PROSPECTS OF INTRODUCING THE OBJECTIVE STRUCTURIZED CLINICAL
EXAMINATION IN VITEBSK STATE MEDICAL UNIVERSITY**

SHCHASTNY A.T., REDNENKO V.V., KONEVALOVA N.Y., POPLAVETS E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):111-118.

Резюме.

Эффективная система подготовки врачей должна включать методы аттестации практических компетенций на уровне их демонстрации. Это обеспечивает объективный структурированный экзамен (ОСКЭ) – наиболее надежный и валидный инструмент аттестации медицинских специалистов, средство оценки, основанное на принципах объективности и стандартизации, позволяющее обученным экзаменаторам оценить знания экзаменуемого по стандартизованным шкалам оценки. ОСКЭ – наиболее сложная и трудозатратная технология аттестации, требующая высокого уровня методического и технического обеспечения, а также специальной подготовки обучаемых и экзаменаторов. Внедрение ОСКЭ будет стимулировать обучение, положительно влиять на процесс образования. *Ключевые слова: аттестация, компетенция, симуляция, ОСКЭ, структурированный, объективный.*

Abstract.

An effective system of training doctors should include methods of certification of practical competences at their demonstration level, not an explanation. This is ensured by the Objective Structurized Clinical Examination (OSCE) – the most reliable and valid medical specialists' certification tool, the means of evaluation based on the principles of objectivity and standardization. It enables the trained examiners to assess the examinee's knowledge according to on standardized assessment scales. OSCE is the most complex and laborious technology of certification, which requires a high level of methodological and technical support, as well as special training of students and examines. The implementation of OSCE will encourage the training and positive by influence the process of education.

Key words: certification, competence, simulation, OSCE, structurired, objective.

Экзамен с полным описанием клинического случая: преимущества и недостатки оценки практической подготовки

В отечественной медицинской школе, в том числе в Витебском государственном медицинском университете, в последние годы стали ак-

тивно применяться симуляционные технологии [1]. В то же время широко распространено мнение среди профессорско-преподавательского состава, что специальные методы организации обучения и аттестации в медицинских университетах не нужны. Как правило, это мнение выражается следующим образом: «Пока законодательство нашей

страны позволяет студентам проходить обучение «у постели пациента», лучшей альтернативы «традиционному» способу обучения, с помощью которого подготовлены поколения советских, а затем и белорусских врачей, не существует».

Обсуждая проблемы современного медицинского образования, качества подготовки врачей на современном этапе, сторонники исключительно «традиционного» медицинского образования видят основной проблемой недостаточный уровень мотивации студентов. По их мнению, добросовестный студент найдет способ получить необходимую теоретическую, а также практическую подготовку «у постели пациента». Нужно только ужесточить аттестацию, и проблема будет решена. Однако подобный подход не учитывает современные тенденции развития медицинского образования и ставит под сомнение гарантированное качество обучения будущих специалистов [2].

К таким современным тенденциям можно отнести постоянно растущее качество жизни людей, быстроразвивающиеся технологии лечения острых состояний, повышение эффективности профилактической работы, изменение структуры заболеваемости. В настоящее время сложилась парадоксальная ситуация: прогресс медицинской науки и достижения практического здравоохранения стали причиной проблем в организации и реализации подготовки будущих врачей. Ясно проявилась проблема обеспечения студентов целевыми пациентами для индивидуальной работы, которая будет со временем все больше нарастать. Проблема обеспечения студентов пациентами приводит к вынужденной работе «у постели пациента» не индивидуально, а в группе, что открывает возможность для низкомотивированных студентов пользоваться достижениями работы группы [2]. Кроме этого, при обучении «у постели пациента» преподаватель не всегда может контролировать процесс таким образом, чтобы не травмировать пациента физически и психически, поэтому нет уверенности, что студент освоил правильную методику, а не ее подобие. Многие виды деятельности усваиваются будущими врачами «у постели пациента» только в виде демонстрации, особенно это касается инвазивных процедур, для которых в первую очередь необходима практика [2].

В мировой практике оценка экзаменуемых в медицинском образовании постоянно совершенствовалась – от оценки знаний в период до

1960-х гг. до оценки выполнения задач, начиная с 1970-х гг. [3]. Несмотря на значительные инновации в системе аттестации будущих врачей, такие как трехэтапный экзамен, тестирование с мультимедийными компонентами и др., в нашем медицинском образовании чаще всего используется система учебного контроля, в большей степени направленная на знание теории и в малом объеме – на практическую подготовку.

Как правило, комплексный экзамен по клиническим дисциплинам состоит из трех частей: тестирования, сдачи практических навыков и собеседования. Экзамен-собеседование с решением ситуационной клинической задачи позволяет оценить глубину и воспроизведение знаний, решение гипотетических задач, суждения, клиническую аргументацию и аналитические способности. В то же время, любой типичный неструктурированный опрос ведет к низкой надежности оценки знаний, а практические навыки данная часть экзамена позволяет оценивать лишь опосредованно [4].

Вторая составная часть нашего экзамена по клиническим дисциплинам, сдача практических навыков «у постели пациента», получила в литературе название «экзамена с полным описанием клинического случая». Экзаменуемых просят собрать анамнез и провести полный врачебный осмотр реального пациента. На это дается 30-45 мин, и деятельность экзаменуемого при этом зачастую не контролируется [4]. За этим обычно следует неструктурированный опрос экзаменуемого, обычно сконцентрированный на обнаруженных клинических явлениях, диагнозе и плане лечения [2, 5, 6].

Основные проблемы «традиционного» экзамена с полным описанием клинического случая, негативно влияющие на объективность оценки компетентности обучаемых, следующие:

1. Недостаточная ретестовая надежность (повторимость) результатов, прежде всего за счет наличия случайных пациентов, случайной ситуационной задачи в билете, отсутствия стандартизации вопросов.

2. Недостаточная межэкспертная надежность, устойчивость оценки при ее выставлении разными экзаменаторами (экспертами), за счет отсутствия стандартизации эталонов оценки навыков, прежде всего навыков действия (процесса).

3. Отсутствие стандартизации вопросов, ответов, пациентов и экзаменаторов снижает валидность данного типа экзамена, меру точности

оценки, то есть того, насколько метод оценки действительно измеряет то, что призван измерять [7].

4. Отсутствие оценки неклинических навыков врача, в том числе работы в команде, управления ресурсами, готовность к различным ситуациям, лидерские качества и т.д.

Несмотря на вышеуказанные недостатки, экзамен с полным описанием клинического случая имеет высокую личностную надежность, так как при этом происходит реальное общение между экзаменуемым и пациентом и оценивается общее взаимодействие между ними, близкое к тому, что происходит в повседневной практике [6].

Объективный структурированный клинический экзамен: основные понятия и достигаемые цели

Никакой инструмент по отдельности не может оценить всю комбинацию знаний, умений и поведения, которые влияют на выполнение различных аспектов медицинской помощи. R.M. Epstein рекомендует использовать комбинацию средств для оценки целого спектра аспектов обучения – такой подход можно назвать батареей тестов [8, 9]. По мнению J.F. Stokes, необходимы средства, предназначенные для определения того, может ли человек что-то делать, а не просто запоминать, говорить и писать об этом [10].

Для достижения вышеуказанных целей были предложены различные модификации экзамена с полным описанием клинического случая, в основном сконцентрированные на контроле деятельности экзаменуемого в ходе экзамена [11-13], с целью добиться более высокого уровня компетентности обучаемых (рис. 1) [7].

Как альтернатива существовавшим методам оценки, основанным на решении клинических задач, явился разработанный R.M. Harden

ОСКЭ – объективный структурированный клинический экзамен (Objective Structured Clinical Examination – OSCE), ставший наиболее эффективным инструментом, позволяющим проводить проверку на всех уровнях компетентности [15, 16].

Несмотря на свою 35-летнюю историю, формат экзамена остается до сих пор актуальным и одним из самых признанных в мире. ОСКЭ стал рутинным методом оценки практически во всех медицинских школах Европы и США. Подобный формат экзамена с некоторыми модификациями используется и при проведении лицензирования медицинских работников в нескольких странах мира (в частности в Канаде, США, Южной Корее). В последние годы ОСКЭ активно внедряется в медицинских вузах и организациях, занимающихся аккредитацией медицинских специалистов, в Казахстане и России.

ОСКЭ – это средство оценки, основанное на принципах объективности и стандартизации, позволяющее обученным экзаменаторам оценить компетенции экзаменуемого по стандартизованным шкалам оценки. ОСКЭ оценивает выполнение задач в моделированных условиях, на уровне «покажи, как» пирамиды оценки Миллера (рис. 1) [7].

Формат проведения ОСКЭ

Одним из ключевых понятий ОСКЭ является «станция» – учебное место, на которой студент выполняет заранее определенные навыки. ОСКЭ состоит из нескольких станций, изолированных друг от друга, как правило, находящихся в разных помещениях. Рекомендуется включать в экзамен 8-16 станций, каждая продолжительностью от 5 до 15 мин. Количество станций и их продолжительность определяются заранее, в за-



Рисунок 1 – Пирамида клинической компетентности Миллера в модификации R. Mehay [7, 14].

висимости от учебной программы. Важной особенностью организации экзамена является то, что все станции должны быть одной длительности, что обеспечивает большую пропускную способность комплекса станций ОСКЭ.

Экзамен начинается с распределения студентов по станциям, с которых они начинают экзамен. Перед входом на станцию студентам доводится краткая информация о содержании станции и задании. Здесь может быть представлена информация в различном виде: описание обстановки, положения и внешнего вида пациента на месте происшествия, жалобы пациента, история болезни, данные лабораторных и инструментальных исследований и др. Обязательно дается развернутое задание с указанием того, как и что здесь должно быть выполнено.

Экзаменуемые знакомятся с представленной информацией и по сигналу заходят на станцию, где выполняют предложенное им задание. Существует несколько основных вариантов выполнения задания:

- демонстрация выполнения манипуляции на тренажере;
- взаимодействие со стандартизированным пациентом (сбор анамнеза, консультация, физикальное обследование);
- заполнение медицинской документации (или листа ответов) по результатам обследования пациента, выполнения навыка на тренажере или интерпретации лабораторных навыков;
- структурированное собеседование с экзаменатором по результатам выполнения навыка по заранее определенным вопросам.

По окончании времени, отведенного на выполнение навыка, вновь подается сигнал, по которому происходит переход на следующую станцию. Процесс повторяется до тех пор, пока всеми студентами не будут пройдены все станции. Затем процедура повторяется для следующей группы экзаменуемых.

В маршрут ОСКЭ могут включаться станции, на которых могут оцениваться разные стороны компетенции специалиста: станции сбора анамнеза, физикального обследования пациента, технических процедур, интерпретации лабораторно-инструментальных данных и др. [1]. Для выполнения навыков используются манекены, тренажеры (в том числе виртуальные) или стандартизированные пациенты.

Стандартизированные пациенты используются для оценки коммуникативных навыков и на-

выков физикального обследования. Могут быть привлечены для ОСКЭ и реальные пациенты с хроническими заболеваниями. Но как стандартизированные, так и реальные пациенты могут эффективно участвовать в ОСКЭ только после соответствующей подготовки и обучения. Стандартизированные пациенты имеют несколько отличительных преимуществ перед реальными пациентами: их можно контролировать, их история болезни более показательна, а симуляция проявлений заболевания может быть стандартизирована.

При развертывании станции желательно максимально воссоздать обстановку реальной клинической практики – палаты, процедурного кабинета, кабинета врача общей практики, хирургической операционной, сцены дорожно-транспортного происшествия и т.д. При выполнении студентами навыков интерпретации лабораторных данных рекомендуется использовать реальные бланки результатов исследования учреждений здравоохранения.

Оценка выполненных заданий на станции производится обязательно только по стандартизированной методике, определенной и подготовленной экспертами заранее. При этом экзаменатор может находиться непосредственно на станции, наблюдать за выполнением дистанционно в режиме реального времени (видеотрансляции, окна с двух или односторонней прозрачностью) или же оценивать источники контрольной информации по окончании экзамена (видеозапись, письменные ответы, материалы регистрационных систем тренажеров).

При разработке методики оценки учитывается, что наиболее важно для оценки: процесс или результат. Регистрация контрольной информации на каждой станции осуществляется с помощью оценочного листа, который может быть представлен контрольным перечнем (checklist) или рейтинговой шкалой (rating scale), направленными на оценку процесса или результата, а также их комбинацией. Следует также отметить, что оценка с помощью контрольного перечня (чек-листа) более надежна и позволяет оценивать всех студентов объективно по единой схеме [1, 7].

Трудности и проблемы при внедрении ОСКЭ

Наш опыт внедрения элементов ЭСКЭ выявил определенные трудности и проблемы, даже

при применении методики аттестации в пилотном режиме в сокращенном объеме (применение 6 станций).

Наибольшую трудность, по нашему мнению, вызывает стандартизация процесса оценки компетенции на станции. Для этого практические навыки, входящие в компетенцию врача, нами были структурированы в единицы, которые мы назвали симуляционными модулями.

Симуляционный модуль – цепь взаимосвязанных элементарных практических навыков, имеющих сформулированный конечный результат подготовки, отрабатываемых (выполняемых) на симуляционном оборудовании (фантомах, манекенах, тренажерах) Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения университета.

На станциях симуляционные модули мы реализовали как отдельные элементы или объединяли их в группы из последовательно выполняемых элементов, согласно клинической ситуационной задаче.

Для каждого симуляционного модуля нами разработан эталон. На сегодняшний день в нашей базе находится более 70 эталонов симуляционных модулей оказания медицинской помощи и показателей основных клинических лабораторных исследований. Данная работа заняла более двух лет с авторским коллективом более двух десятков экспертов в разных областях медицины.

Для каждой станции с целью регистрации и оценки результатов аттестации на основе эталонов симуляционных модулей нами составлены чек-листы (контрольные перечни, checklists) с оценкой каждого элемента эталона. Наиболее перспективной нам представляется система оценки с начислением штрафных баллов за несоответствие выполненного задания эталонному (идеальному) выполнению [2], не только с учетом структурных ошибок, но, в некоторых случаях, и с учетом временного параметра. «Рядовые» и «узловые» элементы чек-листа оцениваются по-разному.

Используемые чек-листы показали высокую надежность и воспроизводимость аттестации при работе разных экзаменаторов. Тем не менее, несмотря на большую работу с экспертами, возникают вопросы по валидности чек-листов на всех уровнях обучения. На младших курсах (3-4 курсы), где основное внимание направлено на процесс, мы уверены, что чек-лист измеряет то, что призван измерять, в то время как на стар-

ших курсах (5-6, интерны), где важен не только процесс, но и результат, валидность чек-листов нуждается в дополнительной проверке. Для этого контингента обучаемых оценка с помощью шкалы была бы более валидна, но рейтинговая шкала значительно сложнее в разработке, так как при отсутствии четких критериев выставления того или иного балла будут страдать надежность и объективность оценки. В перспективе разработка рейтинговой шкалы (rating scale) для нас является приоритетным в области стандартизации процесса оценки.

Еще одной серьезной проблемой является «стандартизация» преподавателей (экзаменаторов). Даже самые надежные эксперты в своей области медицины без предварительной подготовки имеют определенные сложности в использовании симуляционных технологий и в том числе ОСКЭ. Некоторые технические сложности (работа с тренажерами, бланками чек-листов) легко устранимы путем проведения инструкторско-методических занятий. Наибольшая проблема лежит в плоскости психологического восприятия необходимости стандартизации огромного многообразия взаимодействия врача с пациентом. В нашей работе мы сталкиваемся с мнением: «В чек-листе указан определенный вариант развития клинической ситуации, а я считаю, что он может быть другим». Да может, но эксперт должен понимать, что в рамках ОСКЭ свое мнение нужно высказывать и отстаивать на этапе разработки эталонов симуляционных модулей и клинических сценариев экзамена, а не при его проведении. Иллюстрирует эту проблему и тот факт, что при разработке сборника эталонов симуляционных модулей часто приходилось объяснять экспертам, что данное учебное пособие не является руководством по оказанию неотложной помощи и справочником лабораторных анализов и не должно включать все многообразие методов, симптомов, лекарственных средств и других технологий, и средств, используемых в медицине. Оно предназначено:

- студентам для подготовки к освоению конкретных практических навыков умений с использованием симуляционного оборудования;

- преподавателям для унификации и детализации процесса практического обучения студентов на различных кафедрах университета;

- лицам, проводящим аттестацию практических навыков и умений, для использования рекомендуемых эталонов, с целью объективизации

оценки практических навыков и умений аттестуемых студентов.

Сложность внедрения ОСКЭ обусловлена, кроме того, высокими требованиями к техническому оснащению станций. Кроме большого количества разнообразных медицинских симуляторов и технических средств оказания медицинской помощи, необходимо добиться реалистичности путем организации станций в соответствии с аналогичными помещениями учреждений здравоохранения. Существенным компонентом по стоимости оборудования является система менеджмента симуляционного центра с возможностью отдаленного наблюдения и видеорегистрации. Это влечет за собой существенные материальные затраты как на создание, так и на поддержание функционирования центра.

Совершенно новой задачей явилась подготовка стандартизированных пациентов. К сожалению, отсутствие опыта в этой работе, недостаточное количество методической литературы в этом направлении значительно затрудняет работу по их подготовке. Сценарий для стандартизированного пациента должен учитывать возможность обратной связи, в зависимости от действий экзаменуемого. Есть трудности при подборе конкретных кандидатов на роль стандартизированных пациентов.

Кроме всего прочего, имеет место высокая трудоемкость методического обеспечения симуляционного обучения, в том числе ОСКЭ, которая намного превосходит временные затраты по сравнению с другими видами занятий, как практических, так и теоретических. Необходима разработка эталонов симуляционных модулей, согласование их с экспертами разных кафедр, чек-листов, клинических сценариев, сценариев для стандартизированных пациентов, сценариев для тренажеров (кардиомониторов, мониторов пациента), информации для студентов на станции, задания для студента на станции, перечня материального оснащения станции и схема расположения оборудования на станции, бланки медицинской документации и лист ответов, данные лабораторных исследований, рентгенограммы, история болезни и т.д.

Заключение

В медицинском образовании обучение «у постели пациента» остается и должно оставаться необходимым условием формирования компетен-

ций врача.

В настоящее время эффективная система подготовки медицинских кадров на додипломном уровне должна включать методы подготовки и аттестации на уровне не менее, чем демонстрация знаний («покажи, как» пирамиды оценки клинической компетентности Миллера).

Для совершенствования учебной деятельности важно реализовать не столько количество выполнений профессиональных действий (навыков) в симуляционном центре или «у постели пациента», сколько обеспечить возможность объективных форм контроля правильности выполнения конкретного профессионального действия (стандартизации) и, вследствие этого, его корректировки в процессе обучения.

ОСКЭ – наиболее надежный и валидный инструмент аттестации медицинских специалистов, средство оценки, основанное на принципах объективности и стандартизации, позволяющее обученным экзаменаторам оценить знания экзаменуемого по стандартизованным шкалам оценки. Цель такого экзамена – не только выявление творческих возможностей аттестуемого по дифференциальной диагностике и постановке диагноза, но и демонстрация наиболее универсальных, основных принципов работы «у постели пациента», имеющих прикладное значение.

ОСКЭ – наиболее сложная и трудозатратная технология аттестации, требующая высокого уровня методического и технического обеспечения, а также специальной подготовки обучаемых и экзаменаторов.

Внедрение ОСКЭ будет стимулировать обучение, положительно влиять на процесс образования. Использование ОСКЭ для аттестации врачей на базе сертифицированного симуляционного центра чрезвычайно повысит привлекательность выпускаемых университетом специалистов для работодателей в конкурентной среде ближнего и дальнего зарубежья.

Структура создаваемого в университете учебного симуляционного центра должна быть способна обеспечить проведение ОСКЭ.

Литература

1. Состояние и направление развития симуляционного обучения в Витебском государственном медицинском университете / А. Т. Щастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 107–117.
2. Свистунов, А. А. Доверие к современному медицинскому образованию / А. А. Свистунов, Л. Б. Шубина, Д. М.

- Грибков // Мед. образование и проф. развитие. – 2014. – № 2. – С. 41–51.
3. Fraser, R. C. Consultation competence in general practice: establishing the face validity of prioritized criteria in the Leicester assessment package / R. C. Fraser, R. K. McKinley, H. Mulholland // Br. J. Gen. Pract. – 1994 Mar. – Vol. 44, N 380. – P. 109–113.
4. The long case and its modifications: a literature review / G. G. Ponnampuruma [et al.] // Med. Educ. – 2009 Oct. – Vol. 43, N 10. – P. 936–941.
5. Sood, R. Long Case Examination - Can it be Improved? / R. Sood // J. Indian Acad. Clin. Med. – 2001 Oct-Dec. – Vol. 2, N 4. – P. 251–255.
6. Wass, V. The long case / V. Wass, C. van der Vleuten // Med. Educ. – 2004 Nov. – Vol. 38, N 11. – P. 1176–1180.
7. Симуляционное обучение по специальности «Лечебное дело» / сост. М. Д. Горшков ; ред. А. А. Свистунов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
8. Epstein, R. M. Assessment in medical education / R. M. Epstein // N. Engl. J. Med. – 2007 Jan. – Vol. 356, N 4. – P. 387–396.
9. Undergraduate medical education in the Gulf Cooperation Council: a multi-countries study (Part 2) / H. Hamdy [et al.] // Med. Teach. – 2010. – Vol. 32, N 2. – P. 290–295.
10. Stokes, J. F. How to do it. Take a Clinical Examination / J. F. Stokes // Br. Med. J. – 1979 Jan. – Vol. 1, N 6156. – P. 98–99.
11. Gleeson, F. Assessment of Clinical Competence using the Objective Structured Long Examination Recon (OSLER) / F. Gleeson // Med. Teach. – 1997. – Vol. 19. – P. 7–14.
12. Reliability and validity of the direct observation clinical encounter examination (DOCEE) / H. Hamdy [et al.] // Med. Educ. – 2003 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 205–212.
13. A standardized, structured long-case examination of clinical competence of senior medical students / L. E. A. Troncon [et al.] // Med. Teach. – 2000. – Vol. 22, N 4. – P. 380–385.
14. The Essential Handbook for GP Training and Education / edited by R. Mehay. – London ; New York : Raddiffe Publishing, 2012. – 536 p.
15. Harden, R. M. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE) / R. M. Harden, F. A. Gleeson // Med. Educ. – 1979 Jan. – Vol. 13, N 1. – P. 41–54.
16. Объективный структурированный клинический экзамен (ОСКЭ): Руководство АМЭЕ № 81. Часть 1: Исторические и теоретические перспективы / К. З. Кан [и др.] // Мед. образование и проф. развитие. – 2014. – № 2. – С. 23–40.

Поступила 23.02.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Shchastnyy AT, Rednenko VV, Konevalova NYu, Fomin AV, Poplavets EV. The status and direction of development of simulation education in Vitebsk state medical University. Vestn VGMU. 2015;14(3):107-7. (In Russ.)
2. Svistunov AA, Shubina LB, Gribov DM. Trust to modern medical education. Med Obrazovanie Prof Razvitie. 2014;(2):41-51. (In Russ.)
3. Fraser RC. Consultation competence in general practice: establishing the face validity of prioritized criteria in the Leicester assessment package. Br J Gen Pract. 1994 Mar; 44(380):109-13.
4. Ponnampuruma GG, Karunathilake IM, McAleer S, Davis MH. The long case and its modifications: a literature review. Med Educ. 2009 Oct;43(10):936-41. doi: 10.1111/j.1365-2923.2009.03448.x
5. Sood R. Long Case Examination - Can it be Improved? J Indian Acad Clin. Med. 2001 Oct-Dec;2(4):251-5.
6. Wass V, van der Vleuten C. The long case. Med Educ. 2004 Nov;38(11):1176-80. doi: 10.1111/j.1365-2929.2004.01985.x
7. Gorshkov MD, sost; Svistunov AA, red. Simulation training in the specialty «Medical business». Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 288 p. (In Russ.)
8. Epstein RM. Assessment in medical education. N Engl J Med. 2007 Jan;356(4):387-96. doi: 10.1056/NEJMr054784
9. Hamdy H, Telmesani AW, Wardy NA, Abdel-Khalek N, Carruthers G, Hassan F, et al. Undergraduate medical education in the Gulf Cooperation Council: a multi-countries study (Part 2). Med Teach. 2010;32(4):290-5. doi: 10.3109/01421591003673730
10. Stokes JF. How to do it. Take a Clinical Examination. Br Med J. 1979 Jan;1(6156):98-9.
11. Gleeson F. Assessment of Clinical Competence using the Objective Structured Long Examination Recon (OSLER). Med. Teach. 1997;19:7-14.
12. Hamdy H, Prasad K, Williams R, Salih FA. Reliability and validity of the direct observation clinical encounter examination (DOCEE). Med Educ. 2003 Mar;37(3):205-12.
13. Troncon LEA, Dantas RO, Figueiredo FC, Ferriolli E, Moriguti LC, Martinelli ALC, et al. A standardized, structured long-case examination of clinical competence of senior medical students. Med Teach. 2000;22(4):380-5. doi: 10.1080/014215900409483
14. Mehay R, ed. The Essential Handbook for GP Training and Education. London; New York: Raddiffe Publishing; 2012. 536 p.
15. Harden RM, Gleeson FA. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). Med Educ. 1979 Jan;13(1):41-54.
16. Kan KZ, Ramachandran S, Gont K, Pushkar P. Objective structured clinical examination (OSCE): Guide AMEE No. 81. Part 1: Historical and theoretical perspectives. Med Obrazovanie Prof Razvitie. 2014;(2):23-40. (In Russ.)

Submitted 23.02.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

Редненко В.В. – к.м.н., доцент, начальник Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Поплавец Е.В. – старший преподаватель, Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shchastny A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Rednenko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Poplavets E.V. – senior teacher of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения. E-mail: poplavets.l@tut.by – Поплавец Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching. E-mail: poplavets.l@tut.by – Elena V. Poplavets.

2 июня 2017 года в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете прошла Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные обучающие технологии в медицине».

Работа конференции осуществлялась по 9 основным направлениям:

1. Современные педагогические технологии в системе инновационной деятельности медицинского университета.
2. Формирование профессиональной компетентности студентов медицинского университета на основе использования современных педагогических и информационных технологий.
3. Воспитание в системе медицинского образования.
4. Международное сотрудничество в сфере медицинского образования.
5. Учебно-методические материалы нового поколения.
6. Фармацевтическое образование: традиции и инновации.
7. Инновационные образовательные технологии на этапе довузовской подготовки учащихся.
8. Инновационные педагогические технологии в системе дополнительного образования врачей и провизоров.
9. Симуляционные технологии в медицинском образовании.

Программа конференции включала пленарные доклады, доклады на секциях, круглые столы, мастер-классы.

Зарегистрировалось на конференцию 205 человек, из них 80 представителей учреждений и организаций Республики Беларусь, 7 граждан РФ и 1 – Казахстана.

Было заявлено 86 докладов (представители Республики Беларусь, Российской Федерации, Казахстана), состоялось 73 доклада.

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам подборку пленарных докладов

РОЛЬ СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РАЗВИТИИ И ВНЕДРЕНИИ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ПРОЩАЕВ К.И.¹, ОЛЕНСКАЯ Т.Л.², ИЛЬНИЦКИЙ А.Н.³

¹Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва, Российская Федерация

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Российская Федерация

К настоящему времени достигнуты успехи в позиционировании геронтологии и гериатрии как самостоятельной научной и практической специальности. Так, в Российской Федерации в реестре научных специальностей имеется специальность 14.01.30 – геронтология и гериатрия (медицинские и биологические науки), а в реестре врачебных специальностей – гериатрия. Однако на фоне стремительно развивающихся новых технологий в области профилактики патологического старения, возраст-ассоциированных заболеваний стратегия образования в области геронтологии и гериатрии требует новых подходов.

Под геронтологическим образованием в настоящее время понимают совокупность образовательных технологий, посвященных проблемам старения и профилактики возраст-ассоциированных состояний и ориентированных на различные категории специалистов и населения [Topinkova E., 2007; Kubesova H., 2012; Bessarsbov V. et al., 2014].

Всех потребителей образовательных услуг данного профиля можно разделить на следующие основные группы:

1. Специалисты с медицинским, биологическим, фармацевтическим и другим профильным образованием, профессионально занимающиеся различными проблемами в области старения.

2. Специалисты, которые занимаются проблемами в области старения, но не имеют соответствующей профессиональной подготовки.

3. Лица, занимающиеся продвижением оздоровительных технологий в качестве общественной деятельности и не имеющие соответствующей профессиональной подготовки.

4. Различные группы населения, дифференцируемые по возрасту, наличию той или иной возраст-ассоциированной патологии и ее факторам риска.

В настоящее время в области геронтологического образования в каждой из указанных групп потребителей образовательных услуг существуют как общие, так и характерные для каждой групп проблемы.

Наиболее значимыми общими проблемами являются следующие:

1. Отсутствие единой стройной интегрированной системы геронтологического образования.

2. Организация различных тренингов, семинаров, школ и др. форм информирования специалистов и населения о биомедицинских технологиях в области профилактики старения и возраст-зависимых заболеваниях без привлечения лицензированных образовательных организаций.

3. Длительный период от появления новых биомедицинских технологий в области профилактики старения и возраст-зависимых заболеваний до включения соответствующих разделов в действующие образовательные программы.

4. Недостаточное количество профессиональных педагогов различных уровней в области геронтологического образования и отсутствие стройной системы их подготовки.

Помимо общих проблем, в работе с каждой группой потребителей образовательных услуг существуют важные аспекты, требующие оптимизации и модернизации.

Так, в области геронтологического образования для специалистов с медицинским, биологическим, фармацевтическим и другим профильным образованием, профессионально занимающихся различными проблемами в области старения, наиболее актуальными, на наш взгляд, вопросами являются следующие: отсутствие обязательной додипломной подготовки по вопросам геронтологии и гериатрии по большинству специальностей; недостаточная доля изучения вопросов геронтологии и гериатрии в рамках последипломного образования; законодательная и юридическая неоформленность таких понятий, как «антивозрастные технологии», «антивозрастная медицина» и т.п., несмотря на широкий спектр именуемых подобных родом услуг на рынке предоставления различных услуг.

В качестве примера вопросов, требующих решения в области геронтологического образования для лиц, занимающихся продвижением оздоровительных технологий в рамках общественной деятельности и не имеющих соответствующей профессиональной подготовки, является необходимость перевода в профессиональную плоскость деятельности распространителей биологически активных добавок, людей, пропагандирующих определенные виды диетотерапии, режимы физической активности и т.д.

Также в геронтологическом образовании нуждаются различные группы населения, дифференцируемые по возрасту, наличию той или иной возраст-ассоциированной патологии и ее факторам риска. Надо отметить, что в настоящее время технологии геронгологии развиты хорошо, и образованием охвачено довольно значительное количество людей средних и старших возрастов. Вместе с тем, существует недостаточная информированность населения в вопросах наличия и возможности применения новых биомедицинских технологий. Также практически отсутствует геронтологическое образование для детей, подростков и людей молодого возраста, хотя это направление является актуальным, т.к. человек к моменту вступления в средний возраст должен быть подготовлен по вопросам применения современных методов профилактики и коррекции биомедицинских технологий.

АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» совместно с кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» накопил определенный опыт в области геронтологического образования. В 2011-2015 гг. были разработаны и внедрены следующие программы повышения квалификации и дополнительного образования взрослых: «Основы антивозрастной медицины», «Диагностика и профилактика преждевременного старения», «Пептидная и непептидная биорегуляция старения», «Основные гериатрические синдромы», «Сезонные антивозрастные программы» и ряд других. Данные программы дифференцированы в зависимости от профиля и исходного уровня подготовки потребителей образовательных услуг. Наибольшую результативность эти программы имели в случае

кооперации с другими организациями, реализующими параллельные образовательные и/или информационные программы (в частности, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Научно-производственный центр ревитализации и здоровья, Всероссийский научно-методический геронтологический центр» и др.). Повышают охват этими программами такие формы работы, как выездное обучение, обучение без отрыва от производства, дистанционное обучение, работа с использованием социальных сетей и т.д.

Вместе с УО «Витебский государственный медицинский университет» с 2016 года в рамках дисциплины по выбору для студентов 6 курса лечебного факультета «Актуальные вопросы медико-социальной реабилитации лиц старшего возраста» реализуется программа на додипломном этапе подготовки кадров.

Большое значение в популяризации и развитии геронтологического обучения имеет поддержка органов власти. Мы имеем положительный опыт работы с такими регионами Российской Федерации, как Белгородская, Орловская, Владимирская области и рядом других.

Анализ реализации данных образовательных программ показал не только повышение показателя уровня информированности людей, прошедших обучение, с 19,6-28,2% до 58,3-76,8%, но и, что самое главное, улучшение показателей, характеризующих здоровье, в группах населения, с которыми работали лица, прошедшие обучение, например: увеличение степени мобильности, снижение темпов прогрессирования старческой астении, профилактика саркопении, улучшение показателей течения артериальной гипертензии и т.д.

Таким образом, стратегия геронтологического образования, направленная на обеспечение высокого качества обучения в течение жизни (life-long learning) различных групп специалистов и населения на основе их социального и профессионального взаимодействия, является одним из ведущих механизмов в развитии и внедрении биомедицинских технологий.

Заключение. Стратегия, направленная на реализацию интегрированной многоуровневой многоцелевой программы геронтологического образования способствует своевременному и адекватному внедрению в клиническую практику биомедицинских инноваций для профилактики старения, что вкупе с образованием населения и смежных специалистов способствует повышению индексов качества жизни людей, степени их независимого существования, продлению увеличения доли активно проживаемых лет и продлению периода трудоспособности.

MOODLE-ТЕХНОЛОГИИ В ЛАБОРАТОРНОМ ПРАКТИКУМЕ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ИНФОРМАТИКА В МЕДИЦИНЕ» ДЛЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ

ЗАВАДСКАЯ В.М., НАУМЮК Е.П.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Уже не первый год в УО «Гродненский медицинский университет» обучаются студенты из разных стран (Нигерия, Индия, Мальдивы, Кения, Иран, Ирак, Шри-Ланка и др.). Поскольку студенты факультета иностранных учащихся отличаются между собой по базовой подготовке, по системе школьного образования, по индивидуальным способностям к восприятию языка и дисциплин общенаучного цикла, самой оптимальной средой для обучения студентов является система дистанционного обучения Moodle. В системе можно создавать и хранить электронные учебные материалы, задавать последовательность их изучения. Благодаря тому, что доступ к Moodle осуществляется через Интернет, студенты не привязаны к конкретному месту и времени, могут двигаться по материалу в собственном темпе из любой части земного шара.

Электронный формат среды Moodle позволяет использовать в качестве «учебника» не только текст, но и интерактивные ресурсы любого формата – от статьи в Википедии до видеоролика на YouTube. Все материалы курса хранятся в системе, их можно организовать с помощью ярлыков, тегов и гипертекстовых ссылок.

На кафедре медицинской и биологической физики в рамках образовательной программы для спе-

специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» (General medicine) иностранным учащимся преподается дисциплина «Информатика в медицине» (компонент УВО).

На занятиях по информатике в медицине используется «Руководство к лабораторным занятиям по информатике для студентов факультета иностранных учащихся» («Informatics Laboratory Guide for Students of the Faculty of Foreign Students») авторов Бертеля И.М., Завадской В.М., Клинецевича С.И., Наумюк Е.П. и информационно-образовательная среда Moodle, в которой представлены индивидуальные варианты заданий и формы отчетов по выполняемым лабораторным работам.

Кроме этого, на кафедре имеется зарегистрированный и утвержденный ЭУМК «Computer Studies / Информатика в медицине» для специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» для ФИУ (англ. язык обучения), регистрационный номер № 4141606498 от 02.02.2016) Калюта Е.А., Наумюк Е.П., Завадская В.М.

ЭУМК «Computer Studies / Информатика в медицине» содержит стандартные разделы, где представлены: программа дисциплины, вопросы к занятиям, названия лабораторных работ, отчеты по лабораторным работам, статистические таблицы, мультимедийные презентации к лекциям, лабораторно-практическим занятиям и др. При проведении лекций и практических занятий используются мультимедийные презентации, видеофайлы, тестирование в образовательной среде Moodle.

Для входа в образовательную среду Moodle студенты используют свои студенческие билеты. В качестве логина пишут фамилию и имя латинскими буквами без пробела, в качестве пароля – номер студенческого билета.

После входа в Moodle студенты выбирают необходимую лабораторную работу, читают порядок выполнения, выполняют, а в конце занятия отправляют работу в Moodle. В образовательной среде Moodle у студентов есть возможность круглосуточного доступа, поэтому выполнять лабораторные работы по информатике и тестовые задания они могут в любое удобное для них время. Поскольку ЭУМК содержит не только теоретическую часть, но и практическую, возможность прохождения тестов несколько раз позволит повысить средний балл по информатике в медицине. И вопросов по поводу выставления оценок не возникнет, поскольку в Moodle они выставляются автоматически. После того, как студент отправит работу, преподаватель может ее проверить, оставить комментарий и поставить оценку либо отправить работу на доработку.

Широкие возможности для коммуникации – одна из самых сильных сторон Moodle. В форуме можно проводить обсуждение по группам, оценивать сообщения, прикреплять к ним файлы любых форматов. В личных сообщениях и комментариях – обсудить конкретную проблему с преподавателем лично. В чате обсуждение происходит в режиме реального времени. Рассылки оперативно информируют всех участников курса или отдельные группы о текущих событиях: не нужно писать каждому студенту о новом задании, группа получит уведомления автоматически.

Moodle-технологии позволяют существенно улучшить качество образовательной деятельности. Опыт применения Moodle-платформы и встроенной в нее тестирующей системы позволяет сделать следующие выводы о возможностях, которые Moodle дает пользователям:

1. Студентам:

- учиться в любое время, в любом месте, в удобном темпе,
- тратить больше времени на глубокое изучение интересных тем,
- лучше усваивать знания.

2. Преподавателям:

- поддерживать курс в актуальном состоянии,
- менять порядок и способ подачи материала в зависимости от работы группы,
- тратить больше времени на творческую работу и профессиональный рост,
- поддерживать обратную связь со студентами, в том числе и после окончания учебы.

Литература

1. Клинецевич, С. И. Обучение основам информационных технологий в медицинском университете с использованием платформы Moodle / С. И. Клинецевич, И. М. Бертель, Е. Я. Лукашевич // Перспективы развития высшей школы : материалы VII Междунар. науч.-метод. конф. – Гродно, 2014. – С. 255–257.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ДИСТАНЦИОННЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ ВРАЧЕЙ

АЛЕКСЕЕНКО Ю.В., БЕЛЯВСКИЙ Н.Н., ЛЯЛИК А.И.

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

Специфика деятельности врача, особенно в современных условиях глобализации и стремительного научно-технического прогресса, определяет необходимость постоянной работы над повышением уровня своей профессиональной квалификации. Необходимыми инструментами для обеспечения этого процесса является владение специалистами современными информационными технологиями и удобными средствами коммуникации, знание иностранных языков. Обязательным условием также является свободный доступ к высококачественным образовательным и профессиональным ресурсам. Этап последиplomного образования для врачебных специалистов становится все более сложным, насыщенным и в полном смысле этого слова непрерывным, абсолютно необходимым на протяжении всей врачебной карьеры. Важнейшим компонентом последиplomной подготовки специалистов практического здравоохранения является прохождение ими тематических циклов усовершенствования в медицинских высших учебных заведениях с отрывом от работы, участие в образовательных семинарах и научно-практических конференциях. Однако прохождение 1-2 таких циклов в течение 5 лет представляется не вполне достаточным для достижения или поддержания оптимального уровня профессиональной компетентности. Безусловно, в значительной степени это может быть компенсировано активной самостоятельной работой специалиста в указанном направлении посредством ознакомления с соответствующей медицинской литературой, а также использования многочисленных и разнообразных образовательных ресурсов, доступных в настоящее время в сети интернет. Весьма перспективным направлением в системе постоянного дополнительного образования практикующего врача представляется использование некоторых инновационных педагогических технологий дистанционного обучения.

Одной из наиболее многообещающих дистанционных образовательных технологий является использование уже известной и успешно развивающейся системы Moodle. Работа в данной системе позволяет, во-первых, проводить мониторинг уровня знаний обучающегося специалиста в динамике (исходный, промежуточный, рубежный, итоговый) с сохранением полученных данных (портфолио) и возможностью их углубленного анализа. Во-вторых, имеется возможность использования различных форм образовательного контента (текстовый, аудио- и видеоматериалы). В-третьих, использование системы Moodle обеспечивает разнообразие форм взаимодействия обучающегося и преподавателя (в режиме реального времени или отсроченном, индивидуальном или групповом).

Еще одной весьма востребованной современным здравоохранением, практико-ориентированной формой дистанционного обучения является использование технологий телемедицины. Данная технология нацелена, прежде всего, на обеспечение доступности высококвалифицированной консультативной медицинской помощи населению. Особенно актуально это для проживающих в регионах, удаленных от республиканского и областных центров. В то же время, специалисты, вовлеченные в обсуждение клинических случаев опытными консультантами, автоматически становятся не только участниками своеобразного дистанционного клинического разбора или консилиума, но также высококачественного проблемно-ориентированного образовательного процесса. Все более широкое распространение в настоящее время получают различные дистанционные образовательные программы, основанные на использовании современных коммуникационных технологий, такие как онлайн-конференции врачебных специалистов, вебинары и т.д.

Более широкое использование инновационных дистанционных педагогических технологий в дополнительном образовании врачей позволяет в некоторой степени преодолеть известные трудности – расширенный объем практической деятельности и перегрузка на врачебном приеме, невозможность перепоручения своих пациентов другим специалистам, отсутствие библиотечных дней, ограничение финансовых ресурсов для оплаты командировочных расходов. Необходимость обеспечения в процессе последиplomного образования непрерывности, системности, контроля качества и

результативности ни у кого не вызывает сомнения. Очевидно, что реальное обеспечение этих важных требований - одна из самых сложных проблем внедрения медицинских дистанционных образовательных технологий. Помимо декларирования этих принципов, необходимо создание технических условий на каждом рабочем месте специалистов и в лечебном учреждении в целом. Требуется также определение временных параметров этого вида деятельности в структуре служебных обязанностей специалистов не только в качестве дополнительной нагрузки преимущественно в свободное от работы время, а в виде обязательной активности и в рамках стандартного графика работы. Формального выполнения этих требований позволяет избежать тщательно продуманная многоуровневая система мотивации специалистов к постоянному профессиональному самосовершенствованию. Непрерывность повышения квалификации образования принята большинством врачей. К сожалению, необходимые средства на развитие и активное использование дистанционных форм медицинского образования отсутствуют как у большинства врачей-специалистов, так и у работодателей. В этом отношении возможно использование международного опыта участия и частичного финансирования образовательных проектов фармацевтическими производителями с соблюдением необходимых этических, академических и юридических стандартов.

Таким образом, использование инновационных педагогических технологий дистанционного обучения является важнейшим компонентом системы постоянного дополнительного образования практикующего врача и характеризуется целым рядом преимуществ, таких как экономия финансовых ресурсов и времени, разнообразие форм педагогического взаимодействия обучающегося и преподавателя, индивидуализация образовательного процесса с учетом конкретных потребностей и уровня знаний врача-специалиста и др. Одновременно необходимо организационно-техническое обеспечение этого процесса на рабочем месте специалистов, а также эффективная система мотивации и контроля.

ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА КРЫМСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ПИКАЛЮК В.С., ОВЧАРЕНКО В.В., МАЛОВ А.Е.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Крым

Внеаудиторная работа студентов на кафедре нормальной анатомии структурирована по трем направлениям. Первое – организация самоподготовки студентов на территории кафедры к последующим практическим занятиям, семинарам. С этой целью на кафедре оборудован зал самоподготовки на 85 мест, ещё 50 рабочих мест предоставлено в холлах и препаровальном зале. Выдача препаратов и литературы с учебного фонда кафедры производится шесть дней в неделю (кроме воскресения) с 7.00 до 20.00. Во второй половине дня (с 16.00) функции лаборантов выполняют студенты старших курсов (по 2 человека). Они вместе с дежурным преподавателем являются одновременно и консультантами при препаровке и самоподготовке по натуральным препаратам. Все рабочие места в помещениях кафедры имеют доступ к интернету, что позволяет студенту через собственные средства электронной связи зайти на любой из двух наших кафедральных сайтов и воспользоваться выставленными на них учебно-календарными рабочими программами, кафедральными методическими пособиями (около 50 по всем разделам анатомии), электронной библиотекой атласов, учебников, презентаций. Здесь же на кафедральных сайтах выставлены контрольные вопросы промежуточных тематических модулей, экзаменов. А ещё открыт доступ для удаленного индивидуального тестирования в обучающем и контролирующем режимах по всему массиву тестов трехсеместрового курса нормальной анатомии (около 1500 тестов 1-3 уровней сложности). Вся информация структурирована по факультетам, семестрам, дублирована на русском и английском языках. Модераторами сайтов выступают студенты старших курсов под руководством сотрудников кафедры.

Вторым направлением внеаудиторной работы студентов 1-2 курсов выступает учебно-исследо-

вательская работа студентов (УИРС). По окончании каждого семестра вот уже 15 лет на кафедре проходит предметная олимпиада и конкурс-конференция студенческого мастерства по пяти направлениям: натуральный анатомический препарат, анатомический рисунок или репродукция, оригинальное учебное пособие (в т.ч. электронные стенды, муляжи, модели), другие виды работ (вышивка, резьба по дереву, лепка, оригами и т.д.). Параллельно проходит конкурс-конференция в 3-5 секциях на лучший студенческий доклад – презентацию или фильм. Они представляют собой учебные (возрастная и клиническая анатомия, эмбриология, тератология, история анатомии), клинические (морфофункциональное обоснование этиологии и патогенеза редких заболеваний и синдромов) и научно-исследовательские разработки на основании литобзоров и статистических выкладок. На сегодня кафедральный фонд насчитывает более 850 презентаций по всем разделам и направлениям анатомии.

Всё это позволило создать на кафедре постоянную экспозицию УИРСовских студенческих работ и полноценный морфологический музей, где за системно-анатомическим принципом представлено более 1500 анатомических препаратов, изготовленных с использованием классических и современных анатомических методик (препарирование, влажная фиксация, мумификация, пластинация, коррозия, 3-Д моделирование и печать). Особую ценность музейной экспозиции представляет антропологическая коллекция черепов, собранная проф. В.В.Бобиным во время палеонтологических изысканий в Крыму, на Кавказе, юге Украины и насчитывающая более 50 черепов, датированных 3-5 ст. нашей эры, 13 искусственно-деформированных черепов. Историко-библиографические составляющие кафедрального музейного комплекса – мемориальная комната-музей проф. В.В. Бобина, мемориальные уголки «Н.И. Пирогов и Крым», «Святитель Лука – проф. В.Ф. Войно-Ясенецкий», портретно-картинная галерея. В них представлены восковые фигуры профессоров В.В. Бобина, С.Н.Боткина, Н.И.Пирогова, барельефы и скульптурные фигуры святителя Луки, проф.В.И.Зяблова, Н.И.Пирогова, научные труды, портреты, личные вещи профессоров, копии художественных полотен, рукописи и подлинные документы. Всего учебно-музейная экспозиция кафедры насчитывает в своих фондах около 3,5 тысяч единиц хранения, выставленных в 135 витринах и 115 стендах или хранящихся в архивах кафедры. Художественно-эстетическим обрамлением антропо-морфологических коллекций музея являются более 166 портретов и скульптурных барельефов, бюстов, статуй, восковых фигур, более 250 копий художественных полотен и рисунков художников разных эпох и столетий. Об историко-научно-архитектурной ценности нашего своеобразного анатомического театра свидетельствуют 5 мемориальных плит на его фасаде, кафедральный герб и девиз «Mortei docent vivas» на фронтоне здания с почтенным возрастом более 220 лет, под чьим покровом работали Пирогов, Боткин, В.В.Бобин, Арндт. 85-летняя история кафедры отражена в двух научно-популярных фильмах, созданных студентами-уирсовцами: «Мертвые учат живых» и «Primus inter parus – Первая среди равных». Музей кафедры внесён в единый реестр 100 музеев Европейской ассоциации историков медицины.

Победители и лауреаты предметной олимпиады, студенческой научной конференции, конкурсов УИРС награждаются дипломами 1, 2, 3 степеней и могут претендовать на дополнительный балл к положительной экзаменационной оценке, а также конкурируют при назначении повышенных и именных стипендий. Как показывает ежегодное анонимное анкетирование, школу УИРСовской деятельности проходят и оценивают положительно от 40% до 75% студентов I и II курсов всех факультетов.

Третье направление внеаудиторной деятельности студентов – научно-исследовательская работа (НИРС). Её главные организационные формы представляют студенческий научный кружок (СНК) и монотематические экспериментальные группы. Заседания СНК проходят ежемесячно в фиксированный день и время. Каждое заседание посвящается, как правило, одному из научных направлений или научной проблеме, по которой ведутся исследования на кафедре. Доклады делают преподаватели (в основном по методикам морфологических исследований) и студенты-кружковцы по материалам собственных исследований. Ведущей научной темой комплексных исследований на кафедре на сегодня есть изучение влияния экзогенных факторов различной этиологии и интенсивности на экспериментальных моделях в онтогенетическом аспекте с поиском путей терапевтической профилактики и коррекции. В качестве внешнепередовых факторов для изучения студенты предложили исследовать влияние потребления энергетических напитков, электронных сигарет, биоорганических средств для похудения. Для успешной работы студентов-экспериментаторов на кафедре создан научно-ис-

следовательский комплекс, включающий в себя виварий (животные для подопытных групп – крысы линии Вистар – подбираются по дате рождения с разбросом в массе 5-10 грамм), оборудованная гистологическая лаборатория с двумя профессиональными гистологическими препаратами, операционная с бинокулярным микроскопом для осуществления микрохирургических оперативных вмешательств, препаровальный зал для забора материала, лаборатория 3-Д моделирования и принтерной трехмерной печати. Наличие соответствующей материально-технической базы позволяет привлекать к экспериментальным исследованиям 25-35 студентов 1-6 курсов, интернов, аспирантов, соискателей. Ежегодно они публикуют 25-50 тезисов и статей, становятся соавторами патентов и авторских свидетельств, именными стипендиатами. Выпускники СНК последних лет пополнили ряды аспирантов, клинординаторов, стажеров-исследователей медицинских вузов и ведущих научных учреждений Санкт-Петербурга и Москвы, базовых клиник Симферополя, Ставрополя, Волгограда.

Литература

1. Пикалюк, В. С. Мемориальная комната Бобина Виктора Владимировича / В. С. Пикалюк, Е. Ю. Бессалова // Асклепий. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 88–96.
2. Пикалюк, В. С. Инновационные методики в практической анатомии / В. С. Пикалюк, Д. В. Шадуро // Укр. морфол. альм. – 2011. – Т. 9, № 3, дод. – С. 82–84.
3. Пикалюк, В. С. Организация деятельности кафедры нормальной анатомии Крымского медуниверситета при переходе на кредитно-модульную систему изучения предмета / В. С. Пикалюк // Научная организация деятельности анатомических кафедр в современных условиях : материалы междунар. науч.-практ. конф. рук. анатом. каф. и ин-тов вузов СНГ и Восточ. Европы, посвящ. 75-летию УО ВГМУ, 3–4 нояб. 2009 г. – Витебск, 2009. – С. 91–93.
4. Спосіб виготовлення корозійних анатомічних препаратів : пат. 67957 Україна ; МПК А 61 К 35/00 / Шадуро Д. В., Пикалюк В. С. – № u 2011 09997 ; заяв. 12.08.11 ; публ. 12.03.12. – Бюл. № 5.
5. Спосіб балзамування анатомічних препаратів : пат. 39660 Україна ; МПК А 61 К 35/00 / Пикалюк В.С., Шадуро Д.В. – № 138/32/0. Реєстр галузевих нововведень № 32/33. – 2 с.
6. Формы организации учебно-исследовательской работы студентов кафедры анатомии ГУ «КГМУ» / В. С. Пикалюк [и др.] // О формах организации самостоятельной работы студентов. – Симферополь : Ариал, 2013. – С. 83–85.
7. Методы стимулирования самостоятельной работы студентов при изучении курса анатомии человека / В. С. Пикалюк [и др.] // Макро-микроскопическая анатомия органов и систем в норме, эксперименте и патологии : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. Зои Измайловны Ибрагимовой. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 243–246.
8. Из опыта организации УИРС на кафедре нормальной анатомии медакадемии КФУ / В. С. Пикалюк [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – № S2. – С. 162–163.
9. Организация предметной олимпиады на кафедре нормальной анатомии / В. С. Пикалюк [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – № S2. – С. 161–162.
10. Пикалюк, В. С. Из опыта работы кафедры нормальной анатомии Крымской медицинской академии имени С. И. Георгиевского по оптимизации учебного процесса / В. С. Пикалюк, Н. А. Новосельская // Крым. журн. эксперим. и клин. медицины. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 249–251.
11. Эволюция научных направлений крымской школы анатомов / А. Е. Малов [и др.] // Крым. журн. эксперим. и клин. медицины. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 212–217.
12. Пикалюк, В. С. Студенческий конкурс на лучший анатомическо-художественный рисунок, как составляющая часть конференции УИРС / В. С. Пикалюк // Учителя и ученики: преемственность поколений : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 250-летию со дня рождения проф. Е. О. Мухина. – М., 2016. – С. 232–233.
13. Мемориальный уголок Св. Луки на кафедре анатомии в Крыму / Е. Е. Зверева [и др.] // Учителя и ученики: преемственность поколений : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 250-летию со дня рождения проф. Е. О. Мухина. – М., 2016. – С. 125–126.
14. Использование 3-Д реконструкции с последующей 3-Д печатью на этапе преоперационного планирования в соответствии с индивидуальными анатомическими особенностями пациента / В. В. Овчаренко [и др.] // Дни науки КФУ им. В. И. Вернадского : сб. тез. участников II науч. конф. профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых. – Симферополь, 2016. – С. 314–315.

ОЦИФРОВАННЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ОБУЧЕНИИ И ОТРАБОТКЕ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ И УМЕНИЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ГИСТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

САЗОНОВ С.В.

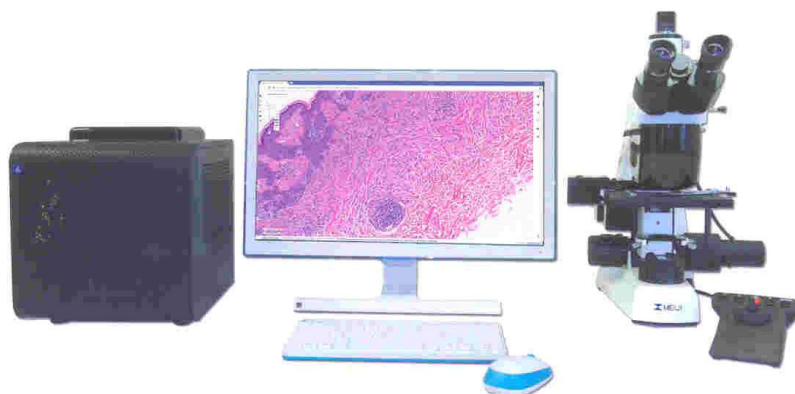
Уральский государственный медицинский университет, Институт медицинских клеточных технологий,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Актуальность работы связана с увеличением роли практических навыков и умений в изучении дисциплины, увеличением доли самостоятельной работы студентов по дисциплине, с необходимостью развития интерактивных форм обучения, необходимостью внедрения в учебный процесс новых инновационных технологий обучения студентов, позволяющих формировать специалистов с новым мышлением [1-3].

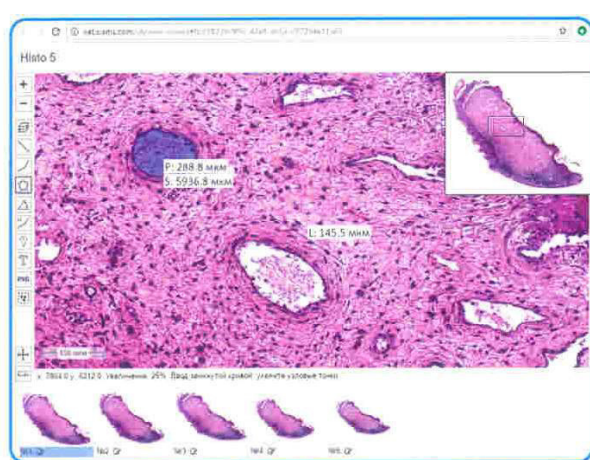
В настоящее время сформулировано понимание необходимости разработки и внедрения в процесс обучения на морфологической кафедре принципиально нового подхода к приобретению практических навыков студентами, реализации их теоретических знаний в практику через новые, доступные им информационные технологии [4-6]. В новом ФГОС 3+ большое внимание уделяется формированию именно практических навыков и умений студентов при обучении гистологии, цитологии и эмбриологии. Важным дополнением к традиционной световой микроскопии на лабораторном занятии, а также частичным замещением гистологического препарата при подготовке студента к практическим навыкам может выступать внедрение в образовательный процесс сканированных (оцифрованных) гистологических препаратов, формирующих виртуальную галерею [7, 9, 10].

На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ активно разрабатываются и внедряются в образовательный процесс новые технологии: оборудованы рабочие места преподавателей с возможностью использования интерактивной доски с компьютеризированным комплексом OLYMPUS BX51, оснащенный цифровой цветной камерой Deltapix и программным продуктом CELL (Olympus); осваивается работа и возможности обучения с использованием компьютерного класса; разработан и внедрен для использования «студенческий гистологический альбом», позволяющий оптимизировать время, отведенное для самостоятельной работы на занятии; разработан мультимедийный электронный образовательный ресурс по гистологии, позволяющий осуществлять обучение студентов практическим навыкам при изучении ими гистологических препаратов. В то же время, становится очевидной необходимость предоставления студентам новых, более широких возможностей для самостоятельного изучения гистологических препаратов. Причем изучение может осуществляться как традиционным способом с использованием светового микроскопа непосредственно на кафедре, так и с использованием сканированного (оцифрованного) гистологического препарата, позволяющего проводить его изучение дистанционно, с использованием доступных для студента электронных компьютерных средств. Такая возможность появилась в связи с созданием многофункционального комплекса для телепатологии «Микросканометр», разработанного совместно ООО «СИТ – Системы Интеллектуальной Телемедицины», ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий и кафедрой гистологии УГМУ в 2016 г. (рис. 1). Собственная разработка комплекта системы моторизации и программного обеспечения позволяет успешно сканировать любые гистологические препараты, сохранять их в виде цифровых слайдов, накапливать и хранить в едином электронном хранилище (сервере).

В соответствии с Рабочей программой дисциплины отсканировано 49 гистологических препаратов, являющихся основой 5 учебных модулей при приобретении умений и отработке студентами практических навыков (табл. 1). При этом, эти же реальные препараты остаются доступными для студентов в оригинальной форме на кафедре и появляется дополнительная возможность изучать их с помощью разработанных ранее и размещенных на сайте кафедры электронных мультимедийных образовательных ресурсов (ЭОР).



А.



Б.

Рисунок 1 – Многофункциональный комплекс «Микросканометр» (Россия) для сканирования гистологических препаратов: А. – внешний вид комплекса. Б. – Оцифрованный гистологический препарат.

Каждый сканированный гистологический препарат и ЭОР отражают дидактическую единицу, изучаемую в определенном модуле и направленную на отработку студентами практических навыков как на практическом занятии, так и при самостоятельном изучении материала. В пособии определены основные структурные элементы, которые студент должен найти в сканированном гистологическом препарате, которыми необходимо овладеть студенту. Порядковый номер пособия соответствует номеру реального и сканированного гистологического препарата, подлежащего изучению, и списку вынесенных препаратов для итоговой аттестации студентов по дисциплине. Сканированный гистологический препарат может использоваться и преподавателем на практическом занятии. С его помощью он не только может продемонстрировать все основные структурные элементы изучаемого органа, но и акцентировать внимание студентов на особенностях гистологического строения данного органа. После разбора строения органа на сканированном гистологическом препарате разбираются основные принципы, подходы к дифференциальной диагностике с другими гистологическими препаратами, имеющими похожий план строения и являющиеся основой появления диагностических ошибок у студентов.

Результаты и обсуждение. При отработке практических навыков и умений по каждой дидактической единице как на практическом занятии, так и при самостоятельной работе в учебном классе кафедры каждый студент получает рабочее место, оснащенное световым микроскопом и персональным компьютером. Каждый обучающийся имеет доступ к электронным заданиям по дидактической единице, учебно-наглядным пособиям, разработанным на кафедре в последние годы, и в том числе к реальному и сканированному гистологическому препарату. Студенты на компьютерах класса создают собственный электронный гистологический альбом. Индивидуализация рабочего места в данном случае важна, т.к.

Таблица 1 – Перечень оцифрованных гистологических препаратов для студентов, используемых на кафедре гистологии

№ п.п. модуль	№ п.п. Гистологический препарат. Дидактическая единица.
Модуль 1 Цитология	1. Кровь
Модуль 2 Общая гистология	2. Плотная оформленная соединительная ткань (сухожилие, поперечный и продольный срез) 3. Эластическая хрящевая ткань (эластический хрящ) 4. Пластинчатая костная ткань (кость, поперечный срез) 5. Развитие кости на месте хряща
Модуль 3 Частная гистология. Регулирующие системы организма человека.	6. Спинной мозг 7. Спинномозговой узел 8. Нерв (поперечный срез) 9. Кора больших полушарий 10. Мозжечок 11. Передний отдел глаза 12. Задний отдел глаза 13. Спиральный орган 14. Капилляры, артериолы, венулы 15. Артерия и вена 16. Сердце 17. Костный мозг (срез) 18. Лимфатический узел 19. Селезенка 20. Тимус 21. Щитовидная железа 22. Гипофиз 23. Надпочечник 24. Околощитовидная железа
Модуль 4. Частная гистология. Органы желудочно-кишечного тракта. Дыхательная система.	25. Язык (поперечный срез) 26. Небная миндалина 27. Околоушная железа 28. Поднижнечелюстная железа 29. Пищевод 30. Дно желудка 31. Двенадцатиперстная кишка 32. Тощая кишка 33. Толстая кишка 34. Печень 35. Поджелудочная железа 36. Трахея 37. Легкое 38. Кожа пальца 39. Кожа с волосом
Модуль 5. Мочеполовая система. Эмбриология.	40. Почка 41. Мочевой пузырь 42. Мочеточник 43. Яичко 44. Придаток яичка 45. Предстательная железа 46. Яичник 47. Матка 48. Молочная железа 49. Плацента

развивает у студентов (будущих врачей) необходимую им в их дальнейшей работе ответственность при выполнении задания. В то же время преподаватель не теряет контроль над обучающимися и с помощью головного компьютера класса отслеживает успешность процесса отработки практических навыков и выполнения задания студентами. В случае обнаружения ошибок в выполнении задания преподаватель корректирует работу студента. Результатом самостоятельной работы студента на таком занятии должны стать заполненные страницы электронного гистологического альбома и сдача практических навыков путем непосредственной микроскопии реального гистологического препарата. Приобретенные практические навыки оцениваются в соответствии с требованиями БРС кафедры и после коррекции замечаний преподавателя сохраняются студентами на их личных цифровых носителях. Сканированные гистологические препараты могут использоваться как для подготовки к практическим занятиям, для самостоятельной работы, при подготовке к сдаче диагностик, курсового экзамена, так и при дальнейшем обучении на других кафедрах УГМУ [4, 8, 11].

Изучение сканированных гистологических препаратов может проводиться обучающимися как на территории кафедры гистологии, так и непосредственно на любом доступном ему браузере (компьютере или ином устройстве), в т.ч. мобильном, за счет использования возможностей технологии M-learning, когда студенты имеют доступ на сайт кафедры со своих карманных устройств. В любое удобное для себя время, используя их, студент может самостоятельно находить основные структурные элементы органов и тканей, студенту обеспечивается возможность заранее иметь доступ к изучаемым препаратам как на текущих, так и контрольных занятиях. Внедрение в учебный процесс сканированных препаратов повышает доступность студентам к образовательным технологиям, и, соответственно, создает предпосылки к повышению качества подготовки ими практических навыков и умений.

Литература

1. Информационно-коммуникационные технологии в образовании. Электронные образовательные ресурсы. Общие положения : ГОСТ Р 53620-2009. – Изд. офиц. – Введ. 2009–12–15. – М. : Стандартинформ, 2011. – IV, 12 с.
2. Сазонов, С. В. Новые возможности инновационных технологий обучения студентов на кафедре гистологии / С. В. Сазонов, Е. О. Шамшурина, О. Ю. Береснева // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 4. – С. 123b.
3. Новые инновационные технологии обучения студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии / С. В. Сазонов [и др.] // Повышение качества высшего профессионального образования : материалы Всерос. науч.-метод. конф., Красноярск, 15–17 окт. : в 3 ч. – Красноярск, 2009. – Ч. 1. – С. 97–99.
4. Сазонов, С. В. Балльно-рейтинговая система оценки знаний студентов лечебно-профилактического факультета на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии : учеб.-метод. пособие / С. В. Сазонов. – Екатеринбург : УГМА, 2010. – 32 с.
5. Шешенина, А. В. Сравнение эффективности применения различных форм и методов контроля самостоятельной работы студентов на практических занятиях на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии по результатам анкетирования студентов / А. В. Шешенина, О. Ю. Береснева, С. В. Сазонов // Актуальные проблемы современной науки : VII Междунар. науч.-практ. телеконф. : материалы науч. тр. – Томск, 2012. – Т. 1, № 1. – С. 115–116.
6. Сазонов, С. В. Использование мультимедийных технологий на практических занятиях в курсе обучения гистологии / С. В. Сазонов, А. В. Шешенина, А. Г. Коротких // Вопросы морфологии XXI века : сб. науч. тр.: «Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии» : (220 лет со дня рождения профессора МХА К. М. Бэра). – СПб., 2012. – Вып. 3. – С. 153–155.
7. Береснева, О. Ю. Оценка студентами новых методических приемов проведения практических занятий на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии / О. Ю. Береснева, А. В. Шешенина, С. В. Сазонов // Управление качеством высшего профессионального образования в условиях внедрения ФГОС : материалы III межрегион. конф. с междунар. участием, 23 янв. 2013 г. – Екатеринбург, 2013 г. – С. 349–353.
8. Сазонов, С. В. Создание мультимедийного электронного образовательного ресурса для обучения и закрепления навыков и умений студентов по гистологии / С. В. Сазонов // Морфология. – 2014. – Т. 145, № 3. – С. 169.
9. Береснева, О. Ю. Некоторые особенности учебной мотивации студентов на кафедре гистологии / О. Ю. Береснева, А. В. Максимова, С. В. Сазонов // Морфология. – 2014. – Т. 145, № 3. – С. 32.
10. Сазонов, С. В. Инновационные технологии обучения студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Уральского государственного медицинского университета / С. В. Сазонов // От качества медицинского образования – к качеству медицинской помощи : материалы II науч.-практ. конф. с междунар. участием, 17–20 нояб. 2014 г. – Екатеринбург : УГМУ, 2014. – С. 342–348.

11. Сазонов, С. В. Использование электронных образовательных ресурсов в обучении студентов на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии / С. В. Сазонов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. В. Павлова. – 2016. – № 2, прил. – С. 178–179.

ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ НА КАФЕДРЕ ГИГИЕНЫ ТРУДА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА АСТАНА

МУСИНА А.А.

Медицинский Университет Астана, г. Астана, Казахстан

Актуальность и значимость обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РК определяет необходимость повышения уровня подготовки кадрового потенциала для учреждений Агентств по защите прав потребителей.

На сегодняшний день базовая подготовка студентов по специальности «Медико-профилактическое дело» в АО «Медицинский университет Астана» определяется запросами санитарно-эпидемиологической службы РК. Конкуренция на рынке труда и образовательных услуг требует подготовки специалистов, способных вырабатывать и развивать новые идеи, творчески мыслить, адаптироваться и успешно трудиться в динамично развивающемся обществе.

Как и в других ВУЗах Республики Казахстан, в АО «Медицинский университет Астана» (далее МУА) проводится активная работа по внедрению инновационных методов и форм обучения [1].

В рамках подготовки специалистов в МУА внедрена программа, которая охватывает профильные компетенции, сгруппированные в обобщенные кластеры компетенций. Кластер включает 6 направлений предметно-специфичных компетенций, а именно: менеджмент; коммуникацию, партнерство и работу в команде; санэпидблагополучие; этику и профессионализм; профилактику и укрепление здоровья; универсальные.

Исследовательская компетенция играет одну из ведущих ролей в учебном процессе и формируется преимущественно в рамках учебно-исследовательской и научно-исследовательской деятельности студентов. Ее формирование у обучающихся одна из неотъемлемых задач в ходе направления учебно-познавательной деятельности обучающихся [3].

Для стимулирования учебно-познавательной деятельности в области санитарно-гигиенического мониторинга при кафедре гигиены труда и коммунальной гигиены используется неимитационная активная исследовательская методика, которая позволяет студентам лично самореализоваться, творчески применить предметные знания и навыки при выполнении своих исследовательских работ [4].

Форма организации занятия чаще проходит в виде презентаций исследовательских работ студентов. На занятиях студенты демонстрируют поисковый, аналитический и практический этапы по объектам, показателям и факторам среды с последующим обобщением и систематизацией выводов тем исследований.

Групповой метод работы значительно повышает уровень проработки учебного материала базовых знаний и представлений по обсуждаемым вопросам. Студенты на занятиях анализируют данные Министерства труда и социальной защиты населения РК (далее – МТСЗН РК), научно-исследовательских институтов, отраслевые программы, ведомственные целевые программы предприятий и т.д. Учатся применять технологии выборки, сбора и группировки данных, использования современных методов статистической обработки, практикуют навыки планирования и разработки рекомендаций по снижению и устранению факторов риска с учетом специфик отраслей промышленности.

Методы обучения направлены, главным образом, на организацию у студентов навыков самостоятельного получения знаний, освоения умений и навыков надзора за факторами риска, которые необходимы будут им в процессе практической деятельности.

В качестве инновационной образовательной технологии нами также используется успешно зарекомендовавший себя кейс-метод, который применяется нами при проведении занятий по дисциплине «Гигиена труда». Методика позволяет совместными усилиями группы проанализировать производ-

ственную ситуацию – case, возникающую на конкретном предприятии и отрасли, выработать практическое решение; оценить предложенные группами алгоритм и выбрать лучший в контексте поставленной проблемы решение.

В процесс обучения нами интегрированы различные формы и методы, где традиционные проблемно-поисковые, иллюстративные методы сочетаются с интерактивными формами, а именно прикладными компьютерными технологиями.

Одним из таких новых компьютерных технологий стали интерактивные компьютерные тренажеры. Широкие возможности мультимедиа в сочетании с меньшими финансовыми затратами делают это направление для нас весьма привлекательным. Применение нами виртуальных интерактивных тренажеров для обучения студентов по специальности МПД позволяет отработать практические навыки по проведению санитарного надзора и тем самым заменить реальный объект виртуальным. Так, используемые модули позволяют создать различные ситуации с формированием линейного сюжета, в пределах которого отрабатываются знания и умения студента. Конструкторы программ позволяют создавать различные персонажи и виды производств (работодателя, работника, инспектора и т.д.), производственные ситуации, осмотры, тесты, моделирование диалогов и т.д. Основной их особенностью является максимально полное воспроизведение внешнего вида цехов, оборудования, рабочего места, спецодежды, а также отработка обучающимися всех действий специалиста санэпиднадзора при проведении санитарно-гигиенического обследования.

Литература

1. Жаксылыкова, Г. А. Компетентностный подход в сфере высшего образования / Г. А. Жаксылыкова, А. А. Абдулдаева // Медицина и экология. – 2015. – Спец. вып. – С. 166–167.
2. Эффективность использования виртуальных интерактивных тренажеров при оценке практических навыков санитарного надзора / Б. Т. Рахметова [и др.] // Медицина и экология. – 2015. – Спец. вып. – С. 299–300.
3. Березнева, Е. Ю. Роль научной деятельности в формировании исследовательской компетенции студентов первого курса / Е. Ю. Березнева, Л. В. Черная, С. И. Андреева // Профессиональная компетентность преподавателя медицинского вуза как условие повышения качества образования : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Омск, 2014. – С. 14–17.
4. Мусина А.А., Сембиева Ф.Т., Сулейменова Р.К., Мукашева К.М. Активный неимитационный исследовательский метод обучения при подготовке специалиста медико-профилактического профиля. Свидетельство МЮ РК № 2413 от 24.12.2015 г. ИС 003362.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ: ИННОВАЦИИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

КОНЫШКО Н.А., КОЗЫРЕВ О.А., КРИКОВА А.В., ЗАЙЦЕВА В.М.

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Российская Федерация

В последние десятилетия мы наблюдаем ряд противоречий в организации практической подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием. С одной стороны, специалисту необходимо быть аналитиком не только многовекового интеллектуального опыта, современных информационных технологий, но и инструктивно-предписывающих форм организации работы в системе здравоохранения. С другой стороны, подчёркивается высокая значимость реализации личностно-ориентированного и компетентностного подхода в образовательном и лечебно-диагностическом процессах [1, 2, 3]. В то же время, при проектировании учебной и производственной практики студентов иногда не учитывается необходимость подготовки узких специалистов, владеющих новыми медицинскими и фармацевтическими технологиями, ориентированных на деятельность в условиях страховой и регламентированной медицины.

Таким образом, использование только традиционных форм организации подготовки студентов медицинского ВУЗа препятствует разрешению данной ситуации. Это актуализирует проблему анализа

существующих и поиска новых организационных и образовательных подходов к практической подготовке специалистов с высшим медицинским образованием.

Целью исследования явилась попытка оптимизации принципов междисциплинарного взаимодействия на основе медико-социологического анализа проектирования практической подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием.

Объект исследования: взаимодействие участников организации практической подготовки ФГБОУ ВО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России и профильных учреждений.

Теоретико-методологическую основу исследования составили Указ Президента РФ «О неотложных мерах по обеспечению здоровья населения РФ» №468 от 20. 04. 93, Федеральный закон от 29.12.2012 г. №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (в ред. от 01.09.2016 г.), приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 августа 2013 г. №585н «Об утверждении порядка участия обучающихся по основным профессиональным образовательным программам и дополнительным профессиональным программам в оказании медицинской помощи гражданам и в фармацевтической деятельности», приказ Минздрава России от 3 сентября 2013 г. №620н «Об утверждении Порядка организации и проведения практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, фармацевтического образования», приказ Министерства образования и науки от 27 ноября 2015 г. №1383 «Об утверждении положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования» Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н (ред. от 15.05.2013) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», Приказ Минздрава России от 30.06.2016 №435н «Об утверждении типовой формы договора об организации практической подготовки обучающихся, заключаемого между образовательной или научной организацией и медицинской организацией либо организацией, осуществляющей производство лекарственных средств, организацией, осуществляющей производство и изготовление медицинских изделий, аптечной организацией, судебно-экспертным учреждением или иной организацией, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья», образовательные программы, Государственные образовательные стандарты, Положения о практике студентов ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Программы практики по профильным дисциплинам, договоры о совместной деятельности с субъектами здравоохранения и фармации в сфере подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием, методики социологического исследования. Регламентирующая внутривузовская документация и «Методика опроса по организации и совершенствованию учебной и производственной практики» рассматриваются руководителями практики на профильной цикловой комиссии Университета.

Эмпирическую базу составляет медико-социологическое исследование статистических данных органов управления и субъектов здравоохранения ЦФО об обеспеченности медицинскими и фармацевтическими кадрами, коечном фонде (использованы для расчёта распределения студентов по отделениям учреждений здравоохранения и нагрузки базовых руководителей), по успеваемости студентов и распределению их на производственные базы практики, отчётно-плановой и нормативной документации, результатов проведения и мониторинга мнений студентов, сотрудников, базовых руководителей процесса организации практики.

Результаты исследования и их обсуждение. Полная информированность о современных нормативно-правовых основах планирования практики составляет у университетских и базовых руководителей соответственно 80,3 и 31,2%, доступность информации оценили положительно 80,3 и 44,8% респондентов, желание участвовать в разработке дополнений и поправок в регламентирующие документы выразили 21,4 и 4,0%. На вопрос о приемлемости в нормативно-правовых документах положений об учебной и производственной практике студентов ответили 185 респондентов (56 университетских и 129 базовых руководителей). Полностью согласились с существующими положениями 119 человек (53,8%). В целом согласились, но с поправками – 66 руководителей практики (29,8%). Таким образом, более половины участвующих в опросе позитивно оценили существующие положения. В высказываниях анкетированных, поддержавших положения с оговорками, фактически представлена конструктив-

ная критика некоторых позиций. Эта критика в ряде случаев касалась филологического оформления понятий: «некоторые пункты нуждаются в речевой коррекции». Дополнения касались оформления и хранения отчётно-плановой документации руководителей и студентов, предложенные схемы, сроки и условия будут рассмотрены на очередном заседании цикловой методической комиссии. Один из центральных пунктов критики – «централизованная регуляция отношений Университета и клинических баз в правовом поле субъекта федерации». Респонденты отмечают «плановое управленческое взаимодействие на этапе заключения договоров о совместной деятельности». Была представлена точка зрения: «Понятие «практическая подготовка специалистов» предоставляет равные возможности по её организации и контролю всем участникам. Но не все ступени освоены в равной степени. Это должно быть обязательно отражено на совместных учебно-практических конференциях». Выполнение программы практики оценено руководителями как удовлетворительное в 100% случаев университетскими и базовыми, однако позитивная оценка работы противоположного звена была в 29,4 и 80,3% соответственно.

Негативные отзывы руководителей касались недостаточности контроля студентов работниками практического звена, отсутствия в ряде случаев отчётной документации от клинической базы и невыполнения ряда практических навыков студентами из-за их объективной недоступности (материально-техническое оснащение, отсутствие специалистов, устаревшие методики), отсутствия материального стимула, избытком студентов на базах г. Смоленска (от одного до 6 студентов под руководством непосредственного руководителя), несоблюдения графика работы на удалённых базах. Ряд опрошенных (80,3%) высказались за оптимизацию организационных мероприятий на этапе планирования: предложен централизованный запрос местных органов управления отрасли с указанием количества студентов согласно виду практик, исходя не только из потребностей, но и из возможностей, и технологического оснащения конкретных учреждений. Реструктуризацию системы контроля практических навыков предложили 11,7% респондентов из числа университетских руководителей: исходное теоретическое тестирование, семинары на темы информированности студентов об этапах планирования практики, участие базовых руководителей в заключительном этапе контроля практических навыков. 80,3% респондентов отметили факторы, осложняющие участие базовых руководителей в этапах планирования практики студентов: отсутствие в ряде случаев материальной компенсации, законодательных и планово-отчётных регламентов на клинических базах, отсутствие заинтересованности в подготовке специалистов, недоступность информации об обязанностях и программе практики. Последние замечания касались удалённых баз.

Положительные отзывы касались мотивационно-этических аспектов (14,8% оценили студентов стоматологического факультета, 11,7% студентов факультета иностранных учащихся), теоретической и практической подготовки (28,5% оценили студентов педиатрического факультета, 26,6% – студентов лечебного факультета, что соответствует количеству студентов, имеющих средний балл 3,5 и выше по профильной дисциплине), профессиональной подготовки университетских и базовых руководителей практики (на специализированных клинических базах врачей хирургов, специалистов функциональной диагностики, акушерских стационаров, руководителей клинических баз), регулярности контроля студентов на базах г. Смоленска, Брянска, Калуги, Калининграда и Смоленской области, чётко отрегулированных механизмов оплаты труда руководителей практики (отметили все руководители практики клинических баз г. Смоленска). Руководители практики студентов отметили возможность посещения международных выставок, семинаров, стажировок на современных предприятиях и в клиниках Европы, подготовку совместно со студентами научно-исследовательских работ. Востребованность студентов в лечебно-диагностической, учебно-исследовательской и просветительской работе была высоко оценена всеми участниками опроса, 100% базовых руководителей отметили студентов 2-4 курсов педиатрического и лечебного факультетов. В результате ежегодной планово-организационной работы руководителей практики на клинических базах по месту целевого направления и жительства студентов работают в качестве помощников специалистов от 1 до 10 человек в профильных учреждениях Центрального федерального округа, что создаёт благоприятные условия для выполнения практических навыков и оптимизирует курацию пациентов. Большинство респондентов отметили позитивное отношение последних к студентам ФГБОУ ВО СГМА Минздрава России. Ряд студентов продолжают работу на клинической базе после окончания практики в качестве младшего и среднего медицинского персонала во внеучебное время.

Обсуждение результатов. Развитие системы образования в целом и организация практической

подготовки студентов медицинского вуза в частности, в виде расширения номенклатуры и объёмов образовательных услуг, должна лежать, как правило, ориентация не только на нормативные регламенты и мировой опыт, но и на интересы непосредственных конкретных потребителей (студентов, руководителей учреждений и предприятий). В этой связи возникает угроза того, что долгосрочные цели образования, связанные с получением нового знания, могут быть вытеснены стремлением получить краткосрочные выгоды.

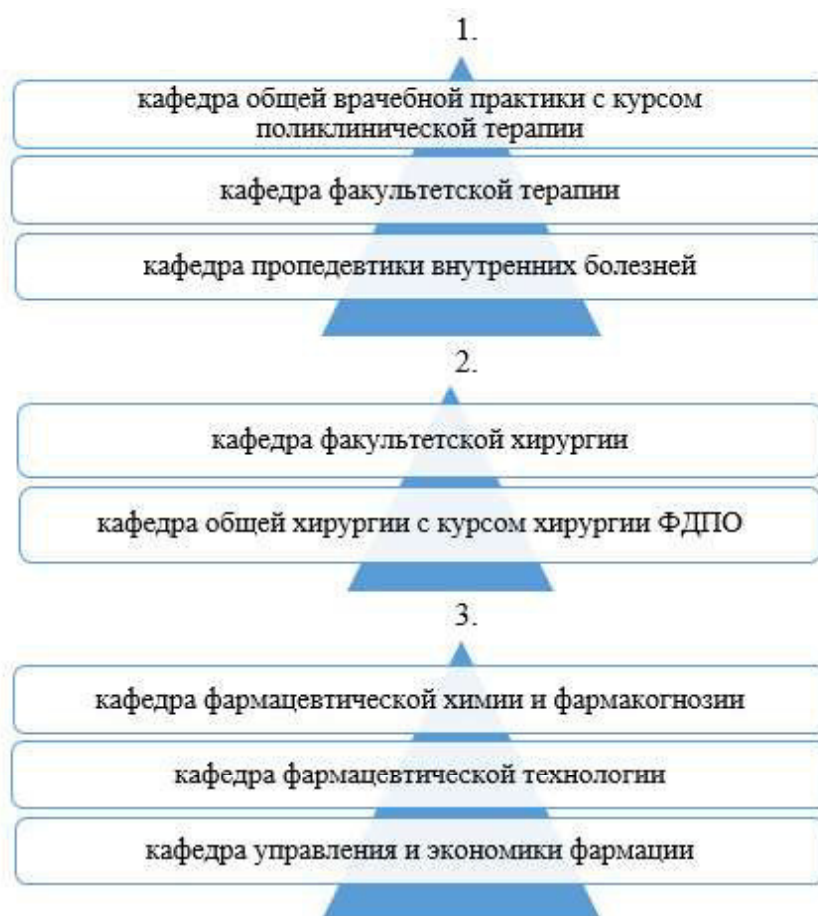
Практика – промежуточный этап взаимодействия всех звеньев подготовки медицинских и фармацевтических кадров. При чёткой организации и многокомпонентном контроле практической работы студентов со стороны органов управления административного уровня, базовых и университетских руководителей, своевременно вскрываются нужды и противоречия, доступные безболезненной коррекции всеми исполнителями на этапе обучения.

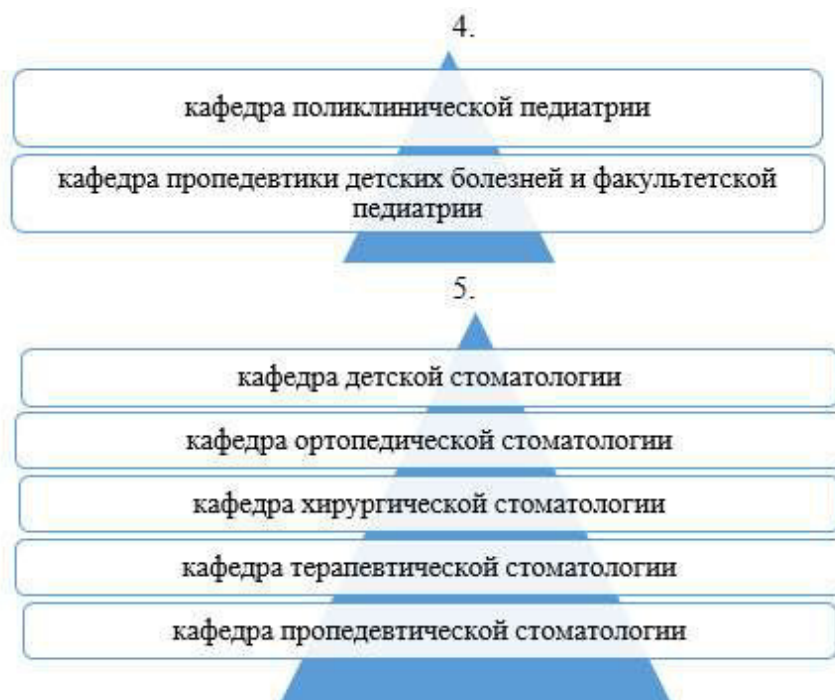
Уровни взаимодействия сотрудников ВУЗа на этапе организации практической подготовки медицинских и фармацевтических кадров:

- 1) межкафедральный,
- 2) междисциплинарный,
- 3) межвузовский,
- 4) международный.

Варианты организации взаимодействия сотрудников ВУЗа на этапе организации практической подготовки медицинских и фармацевтических кадров:

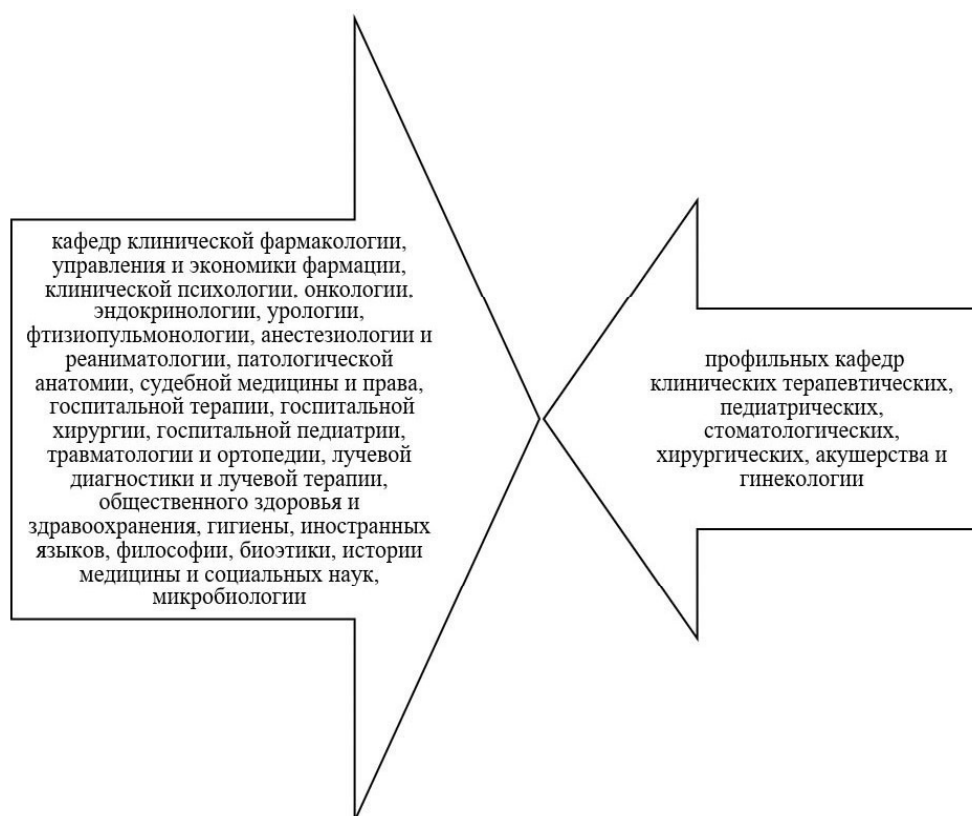
I. Вертикальный вариант – преемственность преподавания дисциплин профильными кафедрами:





II. Горизонтальный вариант взаимодействия иллюстрирует совместная работа:

1.



2. Фармацевтической химии и фармакогнозии, фармацевтической технологии ↔ с кафедрами химии, фармакологии и клинической фармакологии, биологии, нормальной и патологической физиологии, микробиологии;

3. Цикловые методические комиссии профильных дисциплин ↔ и цикловая методическая комиссия по учебной и производственной практике.

4.



Формы совместной работы по проектированию и организации учебной и производственной практики: 1) подготовка совместных печатных научно-методических изданий; 2) участие в формировании нормативной внутривузовской документации; 3) семинар; 4) научно-исследовательская работа студентов; 5) часть комплексного многоцентрового исследования; 6) Контроль освоения практических навыков; 7) контроль практики иногородних студентов; 8) медико-социологические исследования; 8) круглый стол, совместные совещания с представителями практического здравоохранения и фармации г. Смоленска, российских и зарубежных баз практики студентов ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; 9) совместное участие в конференциях различного уровня (внутривузовские, всероссийские, международные) по вопросам учебной и производственной практики обучающихся.

Данный процесс динамичен и нуждается в мониторинге. Таким образом, в рамках менеджмента качества целесообразно ежегодно проводить комплексное проектирование практики студентов с учётом возможных взаимодействий и личностно-ориентированного компетентного подхода. Экспертное исследование его на основе теоретически и концептуально обоснованной методологии исследовательской экспертизы, отвечающей современному состоянию присущих ей уровней управления, а именно административному, исполнительскому и потребительскому, и задачам, стоящим перед ними. Проектирование практики и её экспертное исследование соответствуют принципам менеджмента качества и потребностям управления, таким образом, отражает состояние всех участников процесса практической подготовки врачей и фармацевтов [4].

Заключение. Взаимодействие субъектов в сфере проектирования учебных и производственных практик должно носить комплексный характер и осуществляться на уровнях принятия решений здравоохранения и фармации (уровень заказчика), постановки, контроля исполнения, интерпретации и реализации задач, стоящих перед высшим образованием (уровень исполнителя), и формулировки потребительского заказа (уровень потребителя), а также управления поведением в поле практики (сфера взаимодействия участников).

Результаты исследования показывают, что для данного сектора характерны многоэтапность с высокой степенью регулирования и контроля, тесной интеграцией, наличием четких иерархических уровней. Эффективность стратегии проектирования и контроля обусловлена не только профессиональными и личностными качествами потребителей и поставщиков образовательных услуг, но и патерналистской позицией руководителей в сочетании с центрированием внимания на процессах менеджмента качества и построения рациональной организационной инфраструктуры практики.

Данные, полученные в ходе работы, способствовали разработке практических рекомендаций в сфере технологии планирования и управления практической подготовкой специалистов с высшим образованием в социально значимой сфере здравоохранения, что позволит повысить качество оказываемых образовательных и медицинских услуг, создать благоприятные условия труда студентов и медицинских работников, оптимизировать процесс наблюдения пациентов, содействовать повышению

качества жизни и социального благополучия населения:

1. При проектировании учебной и производственной практики студентов следует учитывать не только выполнение навыков, но и субъективную необходимость всех участников её организации, по отчётам базовых и непосредственных руководителей, исходному тестовому контролю знаний и оценке освоения практических навыков на профильной кафедре с помощью имитационных технологий на фантомной и симуляционной технике.

2. На основании анкетирования и составления индивидуальных программ в соответствии с наиболее значимыми факторами привлекать сотрудников смежных кафедр к этапам практической подготовки, что является надежным и объективным критерием эффективности комплексного подхода в образовательном процессе.

3. С учётом интересов смежных кафедр в рамках учебного плана ежегодно корректировать нормативно-регламентирующую и отчётно-плановую документацию с целью стимулировать непосредственных руководителей практики и студентов участвовать в учебно-практической и научной деятельности ВУЗа.

4. Целесообразно выделить учебное время в программе подготовки студентов в научных конференциях, затрагивающих не только теоретические клинические, но и организационные, социально-экономические, этико-психологические аспекты практики.

5. Руководителям клинических баз следует регулярно оформлять плановую и отчётную документацию утверждённой формы об этапах организации практики, принимать активное участие в проектировании практической и научной подготовки в аспекте междисциплинарного взаимодействия.

6. Разработать и внести изменения и дополнения в нормативные документы университета и профильных учреждений.

Литература

1. Инновации в медицинском образовании: результаты и перспективы / А. А. Протопопов [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 140–144.

2. Князюк, Н. Ф. Социологические аспекты в изучении мотивации персонала как резерв повышения качества управления медицинской организацией / Н. Ф. Князюк, И. С. Кицул, М. Л. Меньшиков // Социология медицины. – 2009. – № 1. – С. 23–26.

3. Медик, В. А. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ / В. А. Медик, А. М. Осипов. – М. : РИОР : ИНФРА-М, 2012. – 358 с.

4. Решетников, А. В. Проведение медико-социологического мониторинга / А. В. Решетников, С. А. Ефименко. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.

К ЮБИЛЕЮ ЮРИЯ ЯКОВЛЕВИЧА РОДИОНОВА 80 лет со дня рождения



5 августа 2017 г. профессор кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Юрий Яковлевич Родионов отметил 80-летний юбилей.

История семьи Юрия Яковлевича богата именами и событиями. Юрий Яковлевич состоит в родстве с представителями старинных русских фамилий: Родионовы, Савченко, Вишняковы, Борисовы... Родился Юрий Яковлевич в сложном и противоречивом 1937 году в селе Наяхан Северо-Эвенского района Дальневосточного края (ныне Магаданская область) в семье офицера – выпускника Ново-Петергофского военно-политического пограничного училища войск НКВД, проходившего там службу. Суровый климат и трудные условия жизни повлияли на решение родителей вывезти маленького Юру в Витебск. Здесь Юра остался с бабушкой и дедушкой, с ними он и встретил Великую Отечественную войну. Дедушка и бабушка смогли уберечь Юру во время войны, оккупации, холода, голода, болезней, лишений, скитаний, бомбёжек и прочих ужасов войны. После ее окончания Юра с родителями переезжал в разные места службы отца. Интереснейший период жизни в Сухуми и потом в Батуми, встречи с замечательными людьми, учёба в мужской школе, друзья, знакомство с грузинским языком и литературой, волшебный аромат южных ночей, море. Там Юрий Яковлевич прочитал книгу Поля Де Крайфа «Охотники за микробами» и влюбился окончательно в медицинскую науку, потом были книги и статьи физиолога Бериташвили, участие во вскрытии умерших дельфинов, знакомство с врачом-физиологом Магакяном, жившим по соседству, который вместе с Миминошвили в Сухумском обезьяньем питомнике получил в 50-е годы первую модель инфаркта миокарда у обезьяны (при стрессовой ситуации). Запоминающимся было общение с врачом-педиатром Руссо (обрусевшим потомком знаменитого французского мыслителя Жан-Жака Руссо), который приходил к Родионовым домой лечить заболевшего младшего брата, родившегося в Сухуми. Из-за службы отца в жизни Юрия Яковлевича было много школ, закончил он Батумскую мужскую школу с серебряной медалью. После отставки отца семья Родионовых переехала в Витебск. Затем были успешное поступление в Витебский медицинский институт, учёба, спорт, поездки в колхоз, студенческая наука, окончание института с отличием, работа (благодаря своему учителю – профессору Г.А. Медведевой, заслуженному деятелю науки БССР, ректору Ви-

тебского мединститута) над интересной темой научного исследования «Влияние острых нарушений почечного кровообращения на артериальное давление и возможное его снижение при артериальной гипотензии», получение вместо гипотензии повышенного кровяного давления, что стало настоящим открытием. Далее были защиты кандидатской и докторской диссертаций, постоянная работа в лаборатории, поездки в Москву, «сидение» в библиотеках, бесконечные конференции, съезды, общение с учёными, знакомство с академиком, вице-президентом Академии наук СССР В.В. Париным, с Е.И. Чазовым (министром здравоохранения СССР), А.М. Чернухом и другими выдающимися деятелями медико-биологических наук.

Когда говорят о науке, Юрий Яковлевич Родионов любит вспоминать слова А. Сент-Дьёрди: «Я люблю ходить на рыбалку с большим крючком: если поймаю, то только большую рыбу». Еще с 1965 года Юрий Яковлевич проводит теоретические исследования проблем, имеющих несомненный приоритет мирового уровня: функциональное и патофизиологическое значение ренин-ангиотензиновой системы; пульсирующий характер микроциркуляции и транскапиллярного обмена (массопереноса); мультифункциональность сердца как биологического насоса-осциллятора, формирующего особый кардиальный уровень интеграции животных организмов; взаимосвязи ренин-ангиотензиновой системы с другими нейрогуморальными регуляторными системами организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии; роль механизмов депрессорного контроля в регуляции артериального давления; функция и дисфункция эндотелия на уровне полостей сердца, кровеносных и лимфатических сосудов и в системе микроциркуляции.

В 1961 году им было открыто ранее неизвестное явление участия ренин-ангиотензиновой системы в регуляции систем свёртывания крови, фибринолиза и комплемента (механизмы врождённого иммунитета) и в их взаимодействиях. Работа была опубликована в Докладах Академии наук СССР, а её результаты, как и последующие публикации в этих научных направлениях, были использованы в различных лабораториях мира (во Франции, Бразилии, Румынии, Германии, США и др.), а также включены в Международное Руководство по фибринолизу и антифибринолитикам в 1978 году (под редакцией лауреата Нобелевской премии Дж. Вэйна, Феррейры и Марквардта). Исследовательский центр фармацевтического концерна «Сервье» (Франция) использовал научные разработки, опубликованные Юрием Яковлевичем, при планировании путей изыскания некоторых новых лекарственных средств. В основе разработки концерном «Хьюлет Паккард» технической документации, совершенствования и коммерческого распространения аппаратуры для измерения артериального давления у интактных мелких лабораторных животных использованы материалы работы Юрия Яковлевича, опубликованные ещё в 1964 году в журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия». Получена приоритетная справка ВНИИГПЭ СССР (1983 г.) на изобретение «Искусственное сердце», обосновывающее основные требования к обеспечению физиологических характеристик «искусственного сердца», близких к таковым естественного сердца, исходя из приоритетного представления о сердце как о биологическом насосе-осцилляторе, обеспечивающем генерацию электромагнитного поля и механических колебаний в пределах животного организма и на некотором отдалении от него. Фундаментальная концепция, имеющая мировой уровень приоритета, о сердце как об информационно-управляющем биомеханизме и энергоинформационном организаторе кровотока в системе макрогемодинамики и микроциркуляции, сформулированная Ю.Я. Родионовым в 1965-1975 гг., и экспериментально и теоретически обоснованная в его работах, а также в совместных с другими авторами исследованиях, в настоящее время получает развитие в нескольких научных центрах мира, например в Институте Heart Math в США (Боулдер Крик, Денвер, штат Колорадо, группа МакКрати). На основе этой концепции становятся более понятными механизмы завихрений потоков крови в полостях сердца и в сосудистой системе. Введённое им понятие о сердце «как генераторе солитонов или солитоноподобных объектов» в гемодинамике, может быть использовано для объяснения природы минимальности диссипации электромеханической энергии сердца, порождаемой сравнительно небольшим по массе органом, но сотрясающим всё тело в ритме своих биений. В своё время эти исследования были включены в Координационные планы НИР Академии Наук СССР (1976-1990 гг.).

Юрий Яковлевич разработал экспериментальную модель артериальной гипертензии после блокады эндогенного биосинтеза простагландинов нестероидными противовоспалительными препаратами. Это позволило ему обосновать новую теорию патогенеза эссенциальной гипертензии как следствия

первичной (генетически обусловленной или приобретённой) недостаточности гуморальной депрессорной системы. Эта модель легла в основу разработки «двух моделей» артериальной гипертензии в исследовательском центре ВКНЦ СССР (РКНЦ в настоящее время, г. Москва). Вместе со своими учениками Юрий Яковлевич разработал и модифицировал более 50 методов исследований гемодинамики (Бронзовая медаль ВДНХ, 1983 г.), системы свёртывания крови и фибринолиза, динамических свойств тромбоцитов (в том числе прижизненная регистрация агрегации тромбоцитов по Хорнстру), кинетики ренин-ангиотензиногеновой реакции и т.д. Им опубликовано более 200 научных работ. Юрием Яковлевым подготовлены три кандидата и один доктор наук.

Самой главной чертой характера Юрия Яковлевича является искренняя, даже азартная юношеская увлеченность наукой. Он всегда говорит: «Мне интересно!». Это привлекает к Юрию Яковлевичу коллег, студентов и всех, имеющих интерес к науке. Все они знают, что будут не только выслушаны, но и получают совет, замечание, важную рекомендацию. Для него характерно постоянное стремление учиться, вникать во что-то сложное, интересоваться всем, быть динамичным и активным. Благодаря этому с ним легко говорить на разные темы: наука, политика, классическая музыка, история, искусство, литература... Выступления Юрия Яковлевича всегда ярки, современны, лишены «нафталина». Юрий Яковлевич не только крупный талантливый ученый, но и общительный, добрый, уважительный, внимательный человек огромной души. Трудно найти человека, которому Юрий Яковлевич отказал бы в помощи. Он – истинный представитель той, старой, уходящей русской интеллигенции, которая формировалась веками. О Юрии Яковлевице можно сказать, что «у него даже из-под телогрейки галстук выглядывает».

Вся трудовая деятельность Юрия Яковлевича связана с Витебским медицинским университетом. Здесь он встретил свою настоящую любовь и верного друга на всю жизнь – Людмилу Николаевну Хотченкову, приехавшую учиться из Смоленска и оставшуюся работать на кафедре организации и экономики фармации. Умная, необыкновенно красивая, закончившая медицинский институт с отличием, Людмила дала возможность своему мужу посвятить себя науке и не думать о трудностях быта. Дочь Ольга тоже работает старшим преподавателем в Витебском государственном медицинском университете на кафедре русского языка факультета подготовки иностранных граждан. Вот так и идёт жизнь со своими радостями и горестями, потерями и обретениями, жизнь, которую невозможно представить себе без родного медицинского университета, связавшего всех.

Сотрудники университета поздравляют дорогого Юрия Яковлевича с 80-летним юбилеем и желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, оптимизма и благополучия!

*Коллектив кафедры патологической физиологии ВГМУ,
О.Ю. Родионова, старший преподаватель
кафедры русского языка ФПИГ ВГМУ*

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Поздравляем аспиранта кафедры организации и экономики фармации Михайлову Надежду с победой в кейс-чемпионате компании BIOCAD, проведенном в рамках I всероссийского межвузовского GxP-саммита с международным участием «Выбор лучших. Время вперед.» (г.Тула, Российская Федерация).

Желаем дальнейших успехов!

ПЕРВЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ GxP-САММИТ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВЫБОР ЛУЧШИХ. ВРЕМЯ ВПЕРЕД»



С 5 по 7 июля в г. Туле проходил I всероссийский межвузовский GxP-саммит с международным участием «Выбор лучших. Время вперед». Цель саммита – развитие и поддержка талантливой и одаренной молодежи в сфере фармации, в частности в отрасли производства лекарственных средств, введение студентов и аспирантов в профессию и создание будущей кадровой базы российских и зарубежных фармацевтических компаний. Организаторами саммита выступили Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова и федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик».

Мероприятие такой направленности было организовано впервые, в нем приняли участие 63 студента и аспиранта из 28 учреждений высшего образования России, Беларуси, Армении и Казахстана.

В GxP-саммите приняла участие и делегация Витебского государственного медицинского университета. Проведению саммита предшествовал отборочный конкурс научных работ, по результатам которого 2 студента и 1 аспирант ВГМУ были приглашены к участию. Честь нашего университета в Туле отстаивали студенты 4 курса фармацевтического факультета Волчкова Елена и Кот Евгения, а также аспирант 2 года обучения Михайлова Надежда в сопровождении старшего преподавателя кафедры промышленной технологии лекарственных средств Шимко Ольги Михайловны.

Три дня, проведенные в г. Туле, были очень насыщенными и запоминающимися. В первый день GxP-саммита прошло торжественное открытие мероприятия. Для делегаций из всех вузов были организованы экскурсии в Тульский кремль и музей оружия. Во второй день состоялся конкурс: студенты и аспиранты решали тестовые задания и задачи на знание и использование в практической деятельности надлежащих практик — лабораторной, клинической, производственной, дистрибьюторской. В этот же день состоялся профориентационный блок саммита, на котором с презентациями выступили представители ведущих фармацевтических компаний.

7 июля были подведены итоги GxP-саммита, победителями которого стали студенты из Казанского государственного медицинского университета, Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии и Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Студенты нашего университета были награждены дипломами об участии и памятными сувенирными пряниками. Аспирант Михайлова Надежда победила в кейс-чемпионате компании BIOCAD, главный приз которого – приглашение на главный производственный комплекс в г. Санкт-Петербург с посещением производства и лабораторий.

Н. Михайлова, аспирант кафедры организации и экономики фармации

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).

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; 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: название статьи; фамилию и инициалы автора (авторов); 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. 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», «Ключевые слова» (не менее 6) 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. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. 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 приставные 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. 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 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 снижения 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 1,5-й интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).

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. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.

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. 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.

Рукописи, поступившие в редакцию журнала, проверяются также с помощью системы «Антиплагиат». При выявлении неправомерных заимствований, а так же при низком коэффициенте оригинальности текста (<75%) рукопись отклоняется от публикации.

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 письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

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.

Подписано в печать 04.08.2017 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,97.

Тираж 200 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, г. Витебск, Республика Беларусь, 210023.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
