



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

2018
Том 17
№2



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 17

№2

2018

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;
Конева Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
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:

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.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилиус 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. – 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;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – 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;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
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:

Бешко 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) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

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. 17

No. 2

2018

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:

Shchastnyi Anatoliy 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;
Kozlovskiy 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;
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:

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;
Klochko S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
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;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrunov 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) 55-10-95, <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, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Масюк Н.Ю., Городецкая И.В.

Влияние стресса на твердые ткани зуба

Городецкая И.В., Масюк Н.Ю.

Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на ткани челюстно-лицевой области

Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы

Гистология, цитология, эмбриология

Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я.

Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи белых крыс в возрастном аспекте

Микробиология

Тапальский Д.В.

Чувствительность госпитальных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к препаратам для фаготерапии

Патологическая анатомия

Светлицкая О.И., Юдина О.А., Кашанский Р.В., Канус И.И.

Морфологическая характеристика поражения внутренних органов при остром респираторном дистресс-синдроме вирусно-бактериальной этиологии

Травматология и ортопедия

Горегляд А.М.

Изменение контаминированности ран под действием локального применения негативного давления

Педагогика и психология высшей школы

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

Витебский государственный медицинский университет: новые экзаменационные технологии при аттестации субординаторов по скорой медицинской помощи

Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я.

Преподавание учения о стволовых клетках на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии:

CONTENTS

Review

7 Masyuk N.Yu., Gorodetskaya I.V.

The influence of stress on hard dental tissues

20 Gorodetskaya I.V., Masyuk N.Yu.

The effect of iodine-containing thyroid hormones on the tissues of the maxillofacial area

30 Bon L.I., Maksimovich N.Ye.

Morphological notions of the rat's brain blood circulation

Histology, cytology, embryology

37 Myadelets O.D., Lebedeva E.I., Myadelets N.Y.

Phosphatase-positive stem cells of the skin of white rats in the age aspect

Microbiology

47 Tapalski D.V.

Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial isolates to the preparations for phagotherapy

Pathologic anatomy

55 Svetlitskaya O.I., Yudina O.A., Kashanski R.V., Kanus I.I.

The morphologic characteristic of the inner organs lesion in the acute respiratory distress syndrome of the viral and bacterial etiology

Traumatology and orthopedics

63 Horehliad O.M.

The change of wound contamination under the influence of local application of negative pressure

Pedagogics and psychology of higher school

70 Shchastniy A.T., Konevalova N.Y., Rednenko V.V., Poplavets E.V.

Vitebsk State Medical University: new examination technologies on certification of subinterns in the field of emergency medical care

76 Myadelets O.D., Lebedeva E.I., Myadelets N.Y.

Teaching of stem cells theory at the chair of histology, cytology and embryology: tissue and

тканевые и органые региональные стволовые
клетки

organic regional stem cells

Кульбашна Я.А., Захарова В.А.

Роль проектной работы в процессе формирования
иноязычной компетентности будущих
стоматологов

87

Kulbashna Ya.A., Zakharova V.A.

The role of project work in the process of future
dentists' foreign language competence formation

Некролог

93

Obituary

Новости

96

News

Правила для авторов

99

Instructions for authors

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБА

МАСЮК Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 7-19.

THE INFLUENCE OF STRESS ON HARD DENTAL TISSUES

MASYUK N.Yu., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(2):7-19.

Резюме.

Кариес является одним из наиболее часто встречающихся видов патологии челюстно-лицевой области и имеет повсеместную распространенность независимо от пола и возраста человека. Нарушения в зубочелюстной системе ведут к ряду негативных последствий, сопровождающихся изменением функционирования многих систем организма. Стресс является одной из немаловажных причин, провоцирующих развитие кариеса и других заболеваний тканей челюстно-лицевой области. Обзор посвящен анализу факторов, снижающих резистентность эмали и дентина и окружающих их тканей, выявлению механизмов их альтерации при различных видах стрессорных воздействий. Изложено влияние на твердые ткани зуба активации перекисного окисления липидов, снижения активности антиоксидантных систем, стимуляции протеолиза, уменьшения скорости слюноотделения, количества ионов кальция и фосфора, нарушения соотношения активности кислой и щелочной фосфатаз в слюне, угнетения местного иммунитета, нарушения микроциркуляции в пульпе зуба. Представленная в статье информация расширяет представления о причинах возникновения кариеса в стрессовых условиях.

Ключевые слова: кариес, стресс, перекисное окисление липидов, слюна.

Abstract.

Caries is one of the most wide-spread types of the maxillofacial area pathology and has an all-round prevalence regardless of the sex and age of a person. Disturbances in the dentoalveolar system lead to a number of negative consequences, accompanied by a change in the functioning of many body systems. Stress is not the least of the reasons provoking the development of caries and other diseases of the tissues of the maxillofacial area. The review is devoted to the analysis of the factors reducing the resistance of the enamel, dentin and their surrounding tissues, as well as to revealing the mechanisms of their alteration under various types of stress. The influence on hard dental tissues of such factors as activation of lipid peroxidation, reduction of antioxidant systems activity, stimulation of proteolysis, decrease in salivation rate, quantity of calcium and phosphorus ions, the disturbance of the ratio between the activity of acidic and alkaline phosphatases in the saliva, suppression of local immunity, disturbance of microcirculation in the tooth pulp is presented. The information provided in the article broadens the notions about the causes of caries development in the conditions of stress.

Key words: caries, stress, lipid peroxidation, saliva.

Кариес зубов является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Им поражено почти все взрослое и детское население земного шара. Распространенность кариозного процесса у 6-летних детей составляет 18,64% с интенсивностью 0,27 пораженных зубов на человека, у 12-летних, по разным эпидемиологи-

ческим обследованиям, от 84% до 92% с интенсивностью 2,83 – 3,66, у 15-летних – в среднем 88% с интенсивностью 4,04, у взрослых до 35 лет – 98,69% с интенсивностью 8,93, у людей старше 35 лет – 100% с интенсивностью 13,74 и выше [1]. Кариес является основной причиной потери зубов у лиц моложе 40 лет [2].

Теории возникновения кариеса

Исторически сложились следующие теории возникновения кариеса:

1. Теория «Химического агента» (Parmly, 1841), согласно которой зуб подвергается деминерализации кислотами, образующимися в полости рта вследствие жизнедеятельности бактерий.

2. Химико-паразитарная теория (Miller, 1890), согласно которой микроорганизмы, обитающие в ротовой полости, секретируют ферменты, которые вызывают брожение углеводистых остатков продуктов питания с образованием кислот, деминерализующих твердые ткани зуба и растворяющих неорганический матрикс. После этого эмаль становится слабой, может механически повреждаться и удаляться в процессе жевания. То есть, согласно указанной теории, существуют 4 фактора, которым принадлежит определяющая роль в развитии кариозного поражения: бактерии, наличие углеводного субстрата на поверхности зуба, органические кислоты, зубной налет (муцин слюны, слущенные эпителиальные клетки и микроорганизмы). Содержание бактерий в зубном налете составляет 2×10^8 /мг веса. Выявлено, что у лиц, пораженных кариесом, pH налета составляет 5,5, у лиц без кариеса варьирует от 6 до 7 (Miller, 1890).

3. Физико-химическая теория (Энтин, 1929), учитывающая «осмотические» токи, проходящие через ткани зуба, за счет разности осмотического давления крови и слюны.

4. Протеолитическая теория (Готтилеб, 1941), связывающая кариес с проникновением в органические пути (ламеллы) зуба микроорганизмов и их протеолитическим действием, приводящим к растворению неорганических солей матрикса твердых тканей зуба.

5. Биологическая теория (Лукомский, 1948), согласно которой нарушение минерального и белкового обмена, ослабление активности одонтобластов, формирование неустойчивых к неблагоприятным воздействиям, в том числе к кариозному процессу, эмали и дентина являются следствием воздействия эндогенных факторов (недостаток витаминов, неправильное соотношение солей кальция, фосфора, фтора в пище и др.).

6. Обменная теория (Шарпенак, 1949), связывающая кариес с обеднением эмали белками в результате ускорения их распада и замедления ресинтеза, наблюдающимися при эндокринной патологии (например, дисфункции щитовидной

железы), стрессовых состояниях, повышенной возбудимости нервной системы, беременности и т.д.

7. Протеолизно-хелационная теория (Шатц и Мартин, 1958), предполагающая одновременное разложение органических компонентов эмали и дентина бактериальными протеолитическими ферментами (протеолиз) и нарушение их минерального состава вследствие образования комплексных соединений ионов металлов с органическими анионами (комплексообразование – хелация). В результате протеолиза происходит разрыв связей между белками и минералами эмали, в процессе хелации – разрушение минеральной части твердых тканей зуба.

8. Трофоневротическая теория (Платонов, 1957), рассматривающая кариес как процесс, развивающийся из-за нарушения питания эмали и дентина вследствие повышения активности нервной системы.

9. Аутоиммунная теория (Jekson, Burch, 1972), связывающая развитие кариозного процесса с подавлением аутоиммунных механизмов в одонтобластах пульпы, из-за чего теряется целостность эмали и дентина.

10. Теория ионных качелей (Левин, 1977), учитывающая связь между зубным налетом и факторами, определяющими транспорт минералов (кальция, фосфат-ионов, фторидов) из слюны и обратно, при этом деминерализация и реминерализация эмали представляют собой непрерывный процесс. Если число ионов, покинувших эмаль, превышает таковое поступивших в нее, то превалируют процессы деминерализации, являющейся началом кариозного поражения.

11. Инфекционная теория (Fejerskov, Kidd, 2004), делающая акцент на «паразитарную» составляющую в возникновении кариозного процесса на основе корреляции между его появлением и наличием бактерий рода *Streptococcus* (преимущественно *Str. Mutans*) в полости рта.

12. Полиэтиологическая концепция (Рыбаков, 1970), предполагающая взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов, на основе которой базируются современные взгляды на патогенез кариеса.

Факторы развития кариозного поражения в зубах

В этом процессе принимает участие большое количество факторов, как общих (влияющих

на организм в целом), так и местных (воздействующих на зубочелюстную систему). К общим факторам относят:

1) наследственность и генетическую предрасположенность – играют роль в развитии кариеса, определяя формирование эмали и дентина, форму зуба, его ямок и фиссур, положение в зубной дуге.

Наличие или отсутствие ответственных генов определяет кариесвосприимчивость эмали:

- полиморфизм гена VDR (Vitamin D receptor) изменяет состояние кальций-фосфорного обмена за счет влияния на формирование рецепторов, связывающих витамин D, вследствие чего экспрессия указанного гена может быть использована в качестве маркера для идентификации пациентов с высоким риском развития кариеса (Cogulu, 2016);

- мутация гена DSPP (dentin sialophosphoprotein), расположенного в хромосоме 4q21, определяет формирование несовершенного дентина, в результате чего устойчивость зубов к кариесу снижается (Eckert, 2017);

- мутация гена AMELX (amelogenin X-linked), ассоциированного с X-хромосомой, нарушает синтез белка амелогенина, вследствие чего страдает образование эмали (Vieira, 2015).

2) состояние эндокринной системы:

Сахарный диабет приводит к существенно-му поражению тканей ротовой полости: у 23,5% пациентов обнаружен гингивит, у 24,8% – периодонтит, у 19,5% – кариес, у 21,5% – кандидоз полости рта, у всех – более высокий индекс «Кариес. Пломба. Удален» (Bissong, 2015).

Механизмы развития кариозного процесса при сахарном диабете:

- более низкий уровень гигиены ротовой полости (Bissong, 2015);

- значительное снижение активности амилазы и количества белка в слюне (Lima-Aragão, 2016);

- низкая скорость слюноотделения (Futura, 2016).

Нарушение функции гипоталамуса, вызванное, например, окислительным стрессом, определяет остановку или изменение центробежного потока жидкости в дентинных канальцах, за счет которого осуществляется доставка питательных веществ и физиологическое очищение зуба. Как следствие, зуб делается уязвимым для бактерий (Southward, 2011).

3) метаболические нарушения, способству-

ющие гипосаливации, ведут к стремительному ухудшению гигиены полости рта и способствуют развитию мультифокального кариеса и периодонтита (Ueda, 2013).

4) неполноценное питание и некачественная питьевая вода – нехватка необходимых питательных веществ, витаминов, микроэлементов ослабляет организм в целом, в результате чего увеличивает его подверженность различным заболеваниям, в том числе и кариесу (Lanigan, 2007; Marshall, 2003). Имеет значение дефицит таких ионов, как кальций, фосфор, фтор (Jevtić, 2015):

- нехватка витамина D приводит к метаболическим сдвигам в амелобластах, что сопровождается гипоплазией эмали и уменьшением её кариесрезистентности. Поэтому воздействие солнечных лучей обратно коррелирует с показателями кариеса зубов и выпадением последних у подростков и молодых людей (Grant, 2011);

- снижение пренатального уровня 25-гидроксивитамина D нарушает формирование молочного прикуса и вызывает развитие раннего детского кариеса (Robert, 2014).

Механизм действия ультрафиолетового излучения и витамина D на твердые ткани зуба:

- индукция антимикробных эндогенных пептидов: кателицидина и дефензинов, которые снижают риск возникновения кариеса посредством влияния на кариесогенные бактерии полости рта (Grant, 2011);

- поддержание кальций-фосфорного обмена на уровне, необходимом для полноценной минерализации твердых тканей зуба (Zhan, 2014);

- стимуляция иммунной системы, что увеличивает сопротивляемость организма-хозяина к кариесогенным бактериям (Griffin, 2003).

5) экстремальные воздействия, активирующие, наряду со специфическими, ряд неспецифических реакций, совокупность которых представляет собой общий адаптационный синдром.

Состояние стресса является неизбежным спутником жизни и основным фактором нарушения здоровья современного человека. Поэтому изучение его патогенеза, как и механизмов адаптационных реакций, является актуальным направлением современной физиологии и медицинской науки. Их раскрытие будет способствовать профилактике и лечению заболеваний, развитие которых провоцируется стрессом.

Исследования в данной области были начаты ещё в 1900-ых годах. Основоположником

учения о стрессе – Гансом Селье были выявлены следующие классические проявления стресс-реакции:

- гипертрофия коры надпочечников;
- тимолимфатическая инволюция;
- ульцерация слизистой оболочки желудка (Селье, 1954).

В настоящее время установлено, что стрессорные нарушения не ограничиваются вышеописанной триадой и развиваются практически во всех системах организма. При стрессе наблюдаются и изменения в челюстно-лицевой области:

- увеличение распространенности, частоты и тяжести кариозного процесса у людей после длительного эмоционального стресса [3];
- повышение частоты поражаемости кариозным процессом у беженцев [4];
- возрастание индекса «Кариес. Пломба. Удален» у людей, трудящихся на вибропроизводстве, на 92% через 10-15 лет работы [5];
- увеличение стертости твердых тканей зуба в окклюзионной части вследствие бруксизма, развившегося в результате хронического стрессового состояния [6];
- потеря зубов в условиях хронической депрессии, тревоги, напряжения [7];
- повышение заболеваемости периодонтизом и кариесом у детей и подростков, подвергнутых значительным психологическим нагрузкам [8];
- увеличение риска развития раннего детского кариеса, распространенности кариозных поражений постоянных зубов (в 2,4 раза) у взрослых в условиях хронического стресса [9] и у детей, матери которых испытывали хронический стресс во время беременности [10] или страдали тревожными состояниями [11];
- повышение распространенности кариозных полостей и гингивитов (более чем в 2 раза) после пережитой в детстве психологической травмы [12].

В экспериментах на животных, преимущественно с использованием модели хронического иммобилизационного стресса, были выявлены следующие изменения эмали, дентина и тканей, их окружающих:

- ограничение подвижности крыс в пластиковой трубке диаметром 4,5 см и длиной 15,5 см в течение 2 часов на протяжении 10, 17 и 24 дней: значительная задержка в репаративном приросте кости верхней челюсти после экстракции зуба, связанная с нарушением организации коагулята;

тенденция к увеличению объема соединительной ткани, уменьшение объемной доли верхнечелюстной кости в среднем на 40% [13];

- нахождение крыс в пластиковой трубке ежедневно по 12 часов на протяжении 7, 15 и 30 дней: увеличение потери костной массы челюстей [14];

– ограничение подвижности беременных крыс с 7 по 18 гестационный день: прогрессирующая потеря костной ткани челюстей, индуцированной фиксацией лигатуры в области периодонта, у потомства [15];

- фиксация крыс в течение 2 часов дважды в день на протяжении 7 суток: потеря костной массы челюстей, развитие тяжелого периодонтита [16];

– ограничение подвижности крыс на 12 часов в день на протяжении 2, 4, 6, 8 и 10 дней: прогрессирующее воспаление периодонта, существенная резорбция альвеолярной кости, начиная с 8 дня, разрастание нервных окончаний вокруг сосудов в области фуркации зуба [17];

- иммобилизация крыс по 12 часов на протяжении 22 суток: потеря костной массы челюстей, активация остеокластов, снижение экспрессии генов цитокинов. Данные эффекты усиливались при одновременном воздействии *Porphyromonas gingivalis*, также индуцирующей периодонтит [18].

С использованием других моделей стресса установлено:

- холодовой стресс (нахождение крыс в ванне с холодной водой на протяжении 1, 2, 4, 6 недель): увеличение глубины периодонтальных карманов, числа остеокластов в маргинальном периодонте, резорбция альвеолярного отростка нижней челюсти [19];

– комбинированный стресс (чередование в случайном порядке иммобилизации крыс, их погружения в холодную воду, имитации присутствия хищника на протяжении 1, 2, 4 и 6 недель): атрофия периодонта, гипоксия его тканей [20];

- переменный умеренный хронический стресс (случайное чередование стрессоров: мигающий свет, изоляция, запах крови, иммобилизация крыс при низкой или при комнатной температуре в течение 29, 43 и 57 дней): уменьшение расстояния между эмалевоцементным соединением зуба и альвеолярной костью [21];

– вибрация (экспозиция крыс-самок на вибростенде в течение 60 минут в период с 9 по 18 сутки беременности, т. е. в период фолликуляр-

ного развития зубов у потомства) – нарушение раннего дентиногенеза, угнетение формирования эктодермальных структур зачатков зубов. Клинически это проявлялось развитием системной гипоплазии эмали, очаговой деминерализацией твердых тканей и, как следствие, кариесом [22];

- эмоционально-холодовое воздействие (погружение крыс в ванну с холодной (4°C) водой на 10 минут в течение 1, 4 и 30 дней): изменение метаболических процессов в пульпе зубов (увеличение активности лактатдегидрогеназы в 4 раза, уменьшение таковой малатдегидрогеназы в 3 раза), повышение содержания малонового диальдегида, свидетельствующее об активации свободно-радикального окисления; снижение активности щелочной фосфатазы более чем в 2 раза и падение уровня аннексина V (кальций-зависимого белка, связывающегося с анионными фосфолипидами) в 3 раза, указывающие на нарушение фосфорно-кальциевого обмена и процессов обезызвращения дентина; вакуолизация и гибель одонтобластов [23];

- краудинг-стресс (скупенное содержание крыс по 18 голов в клетке размером 20х30х40 см на протяжении 1, 2 и 3 месяцев): увеличение рецессии десны, начиная со 2 месяца воздействия, резорбция альвеолярных отростков нижней челюсти, развитие маргинального периодонтита и повышение подвижности зубов [24];

- скупенное содержание крыс (в течение 56 дней): образование кариозных полостей в зубах [25];

- ограничение свободного перемещения 21-дневных крысят (на протяжении 9 дней): развитие деструктивных процессов в твердых тканях зуба [26];

- периодическое воздействие на молодых животных (возраст – 21 день) электрического тока (в течение 120 дней): ускоренное развитие кариозного процесса [27];

- гальванизация (действие электрического тока плотностью 0,1-0,2 мА/см² на хвост крыс по 16-20 минут ежедневно на протяжении 10 дней): увеличение распространенности кариозного поражения зубов на 30% [28];

- низкочастотное электромагнитное воздействие (нахождение крыс в клетке с индукцией магнитного поля 2,48 мкТл и напряженностью электрического поля 80,3 В/м в течение 26 и 52 дней): повышение концентрации в твердых тканях зуба элементов, увеличивающих их кариес-восприимчивость: лития, цинка, кадмия, селена,

бора и, напротив, снижение кариес-статических: кальция, фосфора, железа [29];

- «New York City Subway Stress» (иммобилизация крыс в узкой поливинилхлоридной трубке диаметром 3 см и длиной 10 см, размещенной на вибростолке с частотой действия вибрация/сек в течение часа на протяжении 30 дней): существенное повышение ноцицептивной чувствительности дентина [30].

Среди наиболее значимых местных факторов этиопатогенеза кариозного процесса выделяют:

- 1) микроорганизмы, колонизирующиеся в зубном налете. Наиболее патогенными для развития кариозного поражения являются *Streptococcus mutans* и *Lactobacilli*. Многочисленные колонии указанных видов бактерий были обнаружены как у взрослых (Bojanich, 2017), так и у детей с тяжелой формой раннего детского кариеса (Almståhl, 2013.). К факторам вирулентности данных бактерий можно отнести способность выживать в среде с низким уровнем pH благодаря наличию в их структуре фосфоенолпируват фосфотрансферазы, которая эффективно переносит сахара (Tahmourespour, 2013), возможность синтезировать из имеющегося субстрата специфические полисахариды (гликаны и декстраны), облегчающие организацию и структурирование зубного налета (Hoshino, 2012), а также выработку коллаген-связывающих белков, что поддерживает кариозный процесс в дентине (Caulfield, 2015);

- 2) гипосаливацию. Снижение количества секретируемой слюны наблюдается при таких соматических заболеваниях, как синдром Шегрена, диабет, ревматоидный артрит и др. (Dowd, 1999). Гипосаливацию может спровоцировать прием некоторых медикаментозных средств, лучевая терапия (Villa, 2015). Слюна – естественная биологическая среда организма, участвующая в поддержании гомеостаза в полости рта. Она представляет собой смесь секрета слюнных желез, десневой жидкости из десневой борозды, десквамированных эпителиальных клеток, остатков пищи, микроорганизмов и продуктов, полученных в результате их жизнедеятельности. С помощью слюны происходит минерализация зуба после его прорезывания за счет насыщения ионами кальция, фосфора, фтора. Между эмалью зуба и ротовой жидкостью существует постоянное динамическое равновесие. Его нарушение ведет к деминерализации твердых тканей зуба (Смоляр, 2015). Гипосаливация ухудшает буферные свойства и антибактериальное действие слюны,

снижает самоочищающую способность ротовой полости (Dowd, 1999);

3) изменение вязкости слюны:

– повышение – препятствует естественному очищению зуба, способствует отложению зубного налета на поверхности зуба;

– снижение – уменьшает количество минералов и бикарбонатов, тем самым ограничивая их противокариесную активность (Animireddy, 2014);

4) нарушение баланса активности щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз в слюне. ЩФ определяет полноценную минерализацию костной ткани (в том числе, твердых тканей зуба), а КФ, напротив, активирует процессы деминерализации, снижает pH, ускоряет резорбцию костной ткани челюстей (Hegde, 2014);

5) большое количество углеводистых продуктов питания в рационе. Карисогенный эффект зависит от их консистенции, химического состава, частоты приема и продолжительности воздействия. Значение pH зубного налета после ферментации углеводов падает до 4,5-5 уже примерно через 1-3 минуты (Rezende, 2017). Негативное влияние, как указано выше, обусловлено тем, что углеводы являются субстратом для патогенных микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых – кислоты, оказывающие деминерализующее действие (Paglia, 2016). Если потребление свободных сахаров составляет меньше 15-20 кг в год, кариес зубов имеет меньшую активность во всех возрастных группах (Moynihan, 2014);

6) плохую гигиену полости рта. Несвоевременная и неполноценная очистка зубов от зубного налета ведет к высокой колонизации бактерий и определяет наличие пищевых остатков, являющихся субстратом для кислотообразующих микроорганизмов (Rothen, 2014);

7) неполноценную структуру эмали и дентина. Эмаль – наиболее прочная ткань организма. На 95-98% состоит из неорганического матрикса. Её структурным элементом являются эмалевые призмы, складывающиеся из тесно переплетенных кристаллов. Дентин – минерализованная ткань зуба, 45% которой приходится на гидроксиапатиты, 33% – на органический матрикс, 22% – на воду. Состоит из микроскопических трубочек – трабекул. На кариесрезистентность влияет содержание кальция и фосфора в твердых тканях зуба, их соотношение между собой (Simsek, 2017);

8) состояние пульпы зуба – рыхлой волокнистой соединительной ткани, богатой кровеносными, лимфатическими и нервными сосудами. Обеспечивает обмен веществами между зубом и организмом, участвует в регенерации клеток дентина (Манак, 2012). Поскольку твердые ткани зуба аваскулярны, поступление питательных веществ к одонтобластам осуществляется через пульпу. Поэтому нарушение кровообращения в ней провоцирует образование неполноценных клеток и их гибель (Dick, 2014).

К факторам, способствующим формированию резистентности и обеспечивающим защиту твердых тканей зуба к карисогенным воздействиям, относят:

– употребление грубоволокнистой пищи: меньшая доступность к ферментированию микроорганизмами;

– хорошую гигиену полости рта: механическое очищение зуба, использование паст, содержащих в своем составе кальций и фтор. Последние повышают кислотоустойчивость эмали. Кроме того, фтор ускоряет накопление «полезных» минералов в твердых тканях зуба и предупреждает возникновение кариеса (Medjedovic, 2015);

– полноценное питание: поступление продуктов, обладающих кариестатическим эффектом (содержащих кальций, фосфаты, фториды);

– лизоцим: защищает эмаль от воздействия карисогенных бактерий за счет расщепления β -1,4-гликозидных связей в их плазматической мембране (Amara, 2016);

– антиоксидантные ферменты (пероксидаза и каталаза) слюны: расщепляют пероксид водорода, а также другие гидроперекиси с образованием воды и кислорода, что предохраняет клетки от повреждения (Сабитова, 2016);

– паротин: поддержание кальций-фосфорного баланса, нормальной функциональной активности одонтобластов, стимулирующее действие на макрофаги (Saitoh, 2000);

– муцин: стабилизирует минеральный компонент мицеллы (составная единица слюны), входит в состав пелликулы (защитной пленки). Смазывает поверхность зуба, предохраняя его от механического износа, а также связывает многие виды бактерий (Лю, 2000);

– лактоферрин слюны: антимикробное действие за счет железо-хелатирующей способности, что лишает бактерии этого важнейшего элемента, в результате чего уменьшается колонизация

Streptococcus mutans (Velusamy, 2016); противовоспалительная активность (Jenssen, 2009).

Механизмы развития кариозного процесса

Из анализа литературных данных можно установить следующие механизмы повреждения твердых тканей зуба:

1) активация перекисного окисления липидов (ПОЛ):

– у детей с повышенной интенсивностью кариозного поражения обнаружено увеличение уровня одного из наиболее важных конечных продуктов этого процесса – малонового диальдегида (МДА) в ротовой жидкости (на 41%) [31];

– у лиц с высокой активностью кариеса установлено возрастание концентрации МДА в слюне (на 172%) [32];

– у детей с ранним кариесом выявлено повышение содержания конечных продуктов ПОЛ в ротовой жидкости [33];

– у взрослых с активным кариозным процессом обнаружено увеличение уровня МДА в слюне [34].

2) снижение антиоксидантной активности в слюне:

– у лиц с существенным повышением индекса «Кариес. Пломба. Удален» выявлено падение активности супероксиддисмутазы (на 10% [35] и 27% [36]);

– у пациентов с интенсивным кариозным поражением обнаружено уменьшение активности каталазы (на 22% [36] и 53% [31]);

– у людей с высокой частотой возникновения кариеса зубов установлено снижение активности глутатионпероксидазы (на 28%) [36].

3) стимуляция протеолиза:

– у лиц с разрушенной дентинной матрицей, состоящей из коллагена I типа и небольших количеств коллагена V типа, выявлено увеличение активности бактериальных коллагеназ и матричных металлопротеиназ в слюне [37];

– у пациентов с прогрессирующим в толщину твердых тканей зуба кариесом обнаружено повышение экспрессии матриксной металлопротеиназы-13 в коронковом и корневом дентине (при начальном поражении эмали увеличения активности указанного фермента не наблюдалось) [38].

4) гипосаливация:

– снижение скорости слюноотделения меньше 0,9 мл/мин – полная вторичная адентия

у 64% лиц [39];

– хроническая ксеростомия (сухость полости рта) – рост распространенности кариозного поражения [40].

5) уменьшение содержания ионов кальция, фосфора в слюне и твердых тканях зуба:

– снижение суточного потребления данных элементов, кальций/фосфорного соотношения – повышение количества зубов, пораженных кариесом [41];

– падение уровня ионизированного кальция в слюне (на 11%) – развитие более интенсивного кариозного процесса [42].

6) нарушение соотношения фосфатаз:

– уменьшение активности ЩФ и, наоборот, увеличение таковой КФ – множественное кариозное поражение эмали и дентина [43];

– снижение активности ЩФ – развитие кариозного процесса (на 66% – средней интенсивности, на 76% – высокой, на 84% – очень высокой) [44].

7) угнетение местного иммунитета:

– падение концентрации лизоцима (на 77%) – возникновение раннего детского кариеса [45];

– уменьшение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне (на 26%) – увеличение риска кариозного поражения [46]. У лиц с развившимся кариесом содержание данного белка, напротив, значительно повышалось (в ответ на микробную обсемененность полости рта) [47].

8) нарушение микроциркуляции в пульпе зуба:

– снижение вазомоторики капилляров (на 51%), интенсивности кровообращения (на 17%) – возникновение кариозного процесса средней степени [48];

– нарушение васкулярного статуса в пульпе – увеличение распространенности кариеса твердых тканей зуба [49].

Мобилизация указанных механизмов патогенеза кариозного поражения наблюдается при многих видах стресса в разных тканях:

1) стимуляция ПОЛ:

– хронический непредсказуемый слабый стресс (действие на крыс случайно выбранного стрессора небольшой силы в течение 20, 40 и 60 дней): начиная с 40 дня – снижение уровня восстановленного глутатиона, увеличение активности ПОЛ в печени и поджелудочной железе (López-López, 2016);

– иммобилизационный стресс (острый – фиксация крыс на протяжении 3 часов, хронический – фиксация на протяжении 30 дней)

ческий – аналогичное воздействие в течение 5 дней): возрастание уровня начальных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и МДА в крови на 42% (в обоих случаях) после однократной иммобилизации, на 73% и 37% – после многократной (Городецкая, 2010);

– краудинг-стресс (скученное содержание крыс по 18 особей в клетке): повышение концентрации ДК в периодонте на 20, 44 и 67%, МДА – на 24, 33 и 41%, скорости ПОЛ – на 34, 53 и 75% после 1, 2 и 3 месяцев (Кореневская, 2010);

– иммобилизационный стресс (фиксация крыс за 4 конечности в положении на спине без ограничения подвижности головы на протяжении 3 и 6 часов): повышение концентрации ДК в миокарде на 103% и 88%, МДА – на 93% и 69% (Городецкая, 1990);

– температурный стресс (нахождение крыс на протяжении 3 часов при температуре 40-42°C (тепловой) или 4°C (холодовой)): увеличение содержания ДК на 43% и 45%, МДА – на 45% только при тепловом стрессе в миокарде крыс (Городецкая, 2004);

– иммобилизационно-тепловой или иммобилизационно-холодовой стрессы (фиксация крыс в положении на спине при вышеуказанной температуре на протяжении 3 часов): увеличение содержания ДК на 117% и 78%, МДА – на 73% и 62% в миокарде (Городецкая, 2004);

– химический (внутрижелудочное введение крысам 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела), эмоциональный (свободное плавание животных в клетке) и холодовой (содержание крыс в течение 30 минут при температуре 4°C) стрессы: повышение концентрации ДК на 24%, 32% и 13%, МДА – на 20%, 37% и 16%, скорости ПОЛ – на 29%, 42% и 20% в миокарде (Евдокимова, 2013).

2) падение активности антиоксидантных систем:

– острый иммобилизационный стресс (фиксация крыс на протяжении 60, 120 и 240 минут): стимуляция ПОЛ, снижение содержания восстановленного глутатиона, увеличение активности глутатионпероксидаз 1 и 4 типов, уменьшение экспрессии цитозольной регуляторной субъединицы НАДФ-оксидазы (фермента, продуцирующего супероксид-анион) в гиппокампе (Spiers, 2016);

– иммобилизационный (фиксация крыс в положении на спине в течение 3 часов): уменьшение активности супероксиддисмутазы на 14%,

каталазы на 22% и общей антиоксидантной способности на 83% в миокарде (Городецкая, 2004);

– тепловой и холодовой стрессы (нахождение крыс при температуре 40-42°C и 4°C в течение 3 часов): падение общей антиоксидантной активности в миокарде на 68% и 18%, активности супероксиддисмутазы (на 6%) и каталазы (на 13%) при тепловом воздействии (Городецкая, 2004);

– иммобилизационно-тепловой или иммобилизационно-холодовой (указанные температурные воздействия и одновременная фиксация крыс на протяжении 3 часов) стрессы: уменьшение активности супероксиддисмутазы на 24% и 17%, каталазы на 25% и на 18%, общей антиоксидантной способности на 86% и 61% в миокарде (Городецкая, 2004);

– краудинг-стресс (нахождение крыс по 18 голов в клетке): повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы на 21% и 20% через 1 месяц, затем её постепенное снижение – через 2 месяца на 11% и 5%, через 3 – на 31% и 26% (Кореневская, 2010);

– химический (однократное интрагастральное введение крысам 3,5 г/кг массы этанола), эмоциональный (свободное плавание в клетке) и холодовой (воздействие температуры 4°C 30 минут) стрессы: уменьшение уровня восстановленного глутатиона в миокарде на 31%, 23% и 11% после всех воздействий, витамина Е в крови только после химического и эмоционального – на 43% и 38%, витаминов А и С после эмоционального – на 41% и 7% (Евдокимова, 2013).

3) стимуляция протеолиза:

– хронический иммобилизационный стресс и травма (нахождение мышей на протяжении 3 дней до и 5 дней после трепанобиопсии в лопаточной области по 13 часов в узкой пластиковой пробирке объемом 50 мл): повышение активности матриксной метоллопротеиназы-8 в раневой ткани (Gajendrareddy, 2013);

– хронический иммобилизационный стресс (ограничение подвижности крыс в проволочной сетке размером 26×26 см на протяжении 21 дня в течение 6 часов): увеличение активности матриксной метоллопротеиназы-9 в гиппокампе (Van der Kooij, 2014);

– иммобилизационный стресс (нахождение мышей 12-недельного возраста в прозрачных пластиковых конических пробирках объемом 50 мл в течение 1, 2, 6, 24 часов или по 1 часу в день на протяжении недели): снижение активности карбоксипептидазы Е на 47% в гиппокампе при

остром воздействии, при хроническом – её повышение на 50% сразу после эксперимента и на 70% в течение последующих 24 часов (Murthy, 2013);

– радиационный стресс (однократное воздействие на крыс ионизирующего излучения в дозе 20 Гр): повышение поверхностной экспрессии протеолитических мишеней на мембранах клеток эндотелия сосудов головного мозга (McRobb, 2017);

– эмоциональный стресс (свободное плавание крыс в течение часа): увеличение активности трипсиноподобных протеолитических ферментов в печени и крови на 23% и 33% в стадию тревоги стресс-реакции (через 1 час после воздействия), нормализация в стадию устойчивости (через 48 часов после стресса) и вновь стимуляция в стадию истощения (плавание по 1 часу на протяжении 10 дней) – на 38% и 52% (Гусакова, 2013).

4) уменьшение скорости слюноотделения: у человека – при хроническом психологическом стрессе (Naumova, 2014), после перенесенного «боевого» стресса (Казарина, 2010), при постоянном воздействии электромагнитного излучения (Марковская, 2014).

5) нарушение кальций-фосфорного обмена:

– нахождение в состоянии хронического стресса, депрессии: снижение концентрации кальция в сыворотке крови, развитие остеопороза (Прохоренко, 2012);

– хронический иммобилизационный стресс (ограничение подвижности на 2 часа в течение 5 дней с 2 днями отдыха до достижения 42 иммобилизаций): падение концентрации кальция и фосфора в позвонках после острой (на 2 часа), кратковременной (7-кратной в указанном режиме) и долговременной (42-кратной) иммобилизации (Patterson-Buckendahl, 2001);

– чрезмерная физическая нагрузка (интенсивная тренировка спортсменов-волейболистов): уменьшение концентрации кальция в слюне, нарушение организованности микрокристаллических структур ротовой жидкости (Чиканова, 2015).

6) изменение активности фосфатаз:

– острый иммобилизационный стресс (в течение 3 часов): падение активности ЩФ в слизистой оболочке тонкого кишечника у сытых крыс на 8-10%, у предварительно голодавших на протяжении суток – на 48% (Винникова, 2010).

7) снижение иммунитета:

– эмоциональный стресс (у студентов во время экзаменов): уменьшение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне (Brandtzaeg P, 2013);

– 20-минутная тренировка защиты у овчарок: падение концентрации иммуноглобулина А в слюне (Svobodová, 2014);

– острый иммобилизационный стресс (нахождение крыс в узких клетках-пеналах в течение часа): выраженная иммуносупрессия, снижение содержания иммуноглобулинов А, G и М в сыворотке крови на 41%, 9% и 66%, а также сдвиг циркадных ритмов их секреции (Степанчук, 2013);

– хронический иммобилизационный стресс (фиксация крыс в положении на спине в течение часа на протяжении 30 дней): падение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови, индекса активации нейтрофилов (Егоркина, 2006).

8) нарушение кровообращения:

– острый иммобилизационный стресс (фиксация крыс на спине в течение 2 часов): сразу после воздействия – сужение капилляров в головном мозге (на 17,2%), сменяющееся компенсаторной дилатацией (на 2,5%), сохраняющейся два дня, и затем вновь незначительное сужение (на 5,6%) (Danielyan, 2008);

– комбинированный стресс (случайное чередование стрессоров, таких как шум, вибрация, пульсирующий яркий свет, наряду с одновременным ограничением подвижности и повышением температуры в клетке, ежедневно по 30 минут на протяжении 7 дней) – нарушение кровообращения в микроциркуляторном русле головного мозга крыс (Смирнов, 2015).

Заключение

Из анализа литературных данных установлены следующие механизмы развития кариозного поражения твердых тканей зуба: общие – наследственность и генетическая предрасположенность, эндокринные и метаболические нарушения, недостаток витаминов и микроэлементов, экстремальные воздействия; местные – кариесогенные бактерии, гипосаливация, нарушения вязкости слюны, соотношения активности кислой и щелочной фосфатаз в ней, большое количество углеводов в рационе, неудовлетворительная гигиена полости рта, неполноценная структура эмали и дентина, нарушение кровообращения в пульпе зуба и подавление местного иммунитета. Основ-

ными механизмами этиопатогенеза кариеса при стрессе являются: активация перекисного окисления липидов, протеолиза, снижение активности антиоксидантных систем, содержания ионов кальция и фосфора в слюне, процессов минерализации твердых тканей зуба вследствие изменения активности щелочной и кислой фосфатаз, гипосаливация, угнетение местного иммунитета и нарушение микроциркуляции в пульпе зуба. Новое знание о механизмах поражения твердых тканей зуба при стрессе создает научную основу для поиска более эффективных способов повышения их кариесрезистентности, что, учитывая высокую распространенность данного вида стоматологической патологии и его влияние на функционирование многих систем организма, во многом будет способствовать сохранению и укреплению здоровья человека.

Литература

1. Черкасов, С. М. Анализ распространенности заболеваний зубочелюстной системы, формирующих спрос на стоматологические услуги / С. М. Черкасов // *Фундам. исслед.* – 2014. – № 2. – С. 186–189.
2. Upadhyaya, C. The pattern of tooth loss due to dental caries and periodontal disease among patients attending dental department (OPD), Dhulikhel Hospital, Kathmandu University Teaching Hospital (KUTH), Nepal / C. Upadhyaya, M. Humagain // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2009 Jan-Mar. – Vol. 7, N 25. – P. 59–62.
3. Anxiety and dental caries / N. Shimura [et al.] // *Community Dent. Oral. Epidemiol.* – 1983 Aug. – Vol. 11, N 4. – P. 224–227.
4. Honkala, E. Dental caries and stress among South African political refugees / E. Honkala, D. Madi, S. Kolmakow // *Quintessence Int.* – 1992 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 579–583.
5. Апраксина, Е. Ю. Стоматологическая заболеваемость работников предприятий, связанных с вибрацией / Е. Ю. Апраксина, П. И. Пушилилин // *Мед. образование Сибири.* – 2015. – № 1. – С. 26.
6. Ferreira-Bacci Ado, V. Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism / V. Ferreira-Bacci Ado, C. L. Cardoso, K. V. Díaz-Serrano // *Braz. Dent. J.* – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 246–251.
7. The relationship between tooth loss and psychological factors / H. Roohafza [et al.] // *Community Dent. Health.* – 2015 Mar. – Vol. 32, N 1. – P. 16–19.
8. A life course approach to assessing causes of dental caries experience: the relationship between biological, behavioural, socio-economic and psychological conditions and caries in adolescents / B. Nicolau [et al.] // *Caries Res.* – 2003 Sep-Oct. – Vol. 37, N 5. – P. 319–326.
9. Examining the association between parenting stress and the development of early childhood caries / C. Tang [et al.] // *Community Dent. Oral. Epidemiol.* – 2005 Dec. – Vol. 33, N 6. – P. 454–460.
10. Shin, B. M. Association between the prevalence of dental caries in children and factors related to their mothers / B. M. Shin, D. Y. Park // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2017 Nov. – Vol. 15, N 4. – P. e173–e179.
11. The relationship between dental caries of deciduous teeth and anxiety of mothers associated with child-care / S. Iwata [et al.] // *Nihon. Koshu. Eisei. Zasshi.* – 2003 Dec. – Vol. 50, N 12. – P. 1144–1152.
12. Gingivitis, Psychological Factors and Quality of Life in Children / L. da Silva Pde [et al.] // *Oral. Health. Prev. Dent.* – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 227–235.
13. Prolonged immobilization-induced stress delays alveolar bone healing. A histometric study in rats / K. F. Prado [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2001 Apr. – Vol. 16, N 2. – P. 481–485.
14. Methodological model of chronic stress associated with ligature-induced periodontitis in rats: a radiographic study / A. Semenoff-Segundo [et al.] // *Braz. Oral. Res.* – 2010 Oct-Dec. – Vol. 24, N 4. – P. 455–459.
15. The influence of chronic stress imposed on pregnant rats on the induced bone loss in their adult offspring / A. Semenoff-Segundo [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2012 May. – Vol. 57, N 5. – P. 477–482.
16. Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat / E. Rettori [et al.] // *Neuroimmunom.* – 2012. – Vol. 19, N 5. – P. 293–303.
17. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats / T. Takada [et al.] // *J. Periodontol.* – 2004 Feb. – Vol. 75, N 2. – P. 306–315.
18. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model / K. Nakajima [et al.] // *J. Periodontol. Res.* – 2006 Dec. – Vol. 41, N 6. – P. 527–534.
19. Ge, S. Y. The effect of stress on periodontitis model of guinea pigs / S. Y. Ge, D. Y. Li // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2003. – Vol. 12, N 1. – P. 30–33.
20. The role of psychologic stress-induced hypoxia-inducible factor-1 α in rat experimental periodontitis / S. Huang [et al.] // *J. Periodontol.* – 2011 Jan. – Vol. 82, N 6. – P. 934–941.
21. Susin, C. Effect of variable moderate chronic stress on ligature-induced periodontal disease in Wistar rats / C. Susin, C. K. Rösing // *Acta Odontol. Scand.* – 2003 Oct. – Vol. 61, N 5. – P. 273–277.
22. Влияние промышленной вибрации на органы полости рта / С. В. Залавина [и др.] // *Хирургия, морфология, лимфология.* – 2014. – Т. 22, № 11. – С. 26–28.
23. Ерофеева, Л. М. Структурно-функциональное состояние пульпы зубов крыс при воздействии эмоционально-холодового стресса / Л. М. Ерофеева, И. Г. Островская, Т. П. Вавилова // *Международ. журн. приклад. фундам. исслед.* – 2013. – № 7. – С. 89–91.
24. Корневская, Н. А. Состояние тканей маргинального периодонта зависит от тиреоидного статуса организма / Н. А. Корневская, И. В. Городецкая // *Вестн. ВГМУ.* – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 142–149.
25. Stress and dental caries in the rat / M. Borysenko [et al.] // *J. Behav. Med.* – 1980 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 233–243.
26. Steiman, R. Comparison of Caries Incidence in Exercised and Immobilized Rats / R. Steiman, M. Brussett, P. Tartaryn // *J. Dent. Res.* – 1961 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 218.
27. Reyna, J. Leo. Psychological Stress and Experimental Caries / Leo J. Reyna, A. Dimascio, N. Berezin // *Psychosomatics.* – 1967. – Vol. 8, N 3. – P. 138–140.
28. Пат. SU 1720082 СССР, G 09 B 23/28. Способ модели-

- рования кариеса / Г. И. Донский, О. Н. Павлюченко, А. В. Меликов ; заявитель и патентообладатель Донец. гос. мед. ун-т им. М. Горького. – № 4781223/14 ; заявл. 10.01.90 ; опубл. 15.03.92, Бюл. № 10. – 3 с.
29. Effect of electromagnetic fields and antioxidants on the trace element content of rat teeth / M. S. Dogan [et al.] // Drug. Des. Devel. Ther. – 2017 May. – Vol. 11. – P. 1393–1398.
 30. Stress and its role in the dentin hypersensitivity in rats / M. R. Bergamini [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2017 Jan. – Vol. 73. – P. 151–160.
 31. Пинда, М. Я. Показники систем гомеостазу порожнини рота у 6-річних дітей з високою інтенсивністю карієсу зубів / М. Я. Пинда, М. М. Якимець, Г. Б. Карніківська // Вісн. проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 354–357.
 32. Association between Dental Caries and Lipid Peroxidation in Saliva / G. Sarode [et al.] // Int. J. Oral. Maxill. Path. – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 2–4.
 33. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary pH in caries-free and severe early childhood caries children / S. Muchandi [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2015 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 234–237.
 34. Salivary lipid peroxidation product malonaldehyde in various dental diseases / B. Rai [et al.] // World J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 1, N 2. – P. 100–101.
 35. Антонова, А. А. Активность кариеса, показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у детей Хабаровского края / А. А. Антонова, Е. Г. Рябцева, В. А. Рябкова // Дальневосточ. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 62–65.
 36. Видойник, О. Я. Показники гомеостазу ротової порожнини у дітей зі стоматологічною захворюваністю на фоні бронхіальної астми / О. Я. Видойник // Вісн. проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 47–51.
 37. The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases / M. Maciejczyk [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2016 Mar-Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 383–390.
 38. Lee, T. Y. MMP-13 expression in coronal and radicular dentin according to caries progression – a pilot study / T. Y. Lee, E. J. Jin, B. Choi // Tissue Eng. Regen. Med. – 2013 Dec. – Vol. 10, N 6. – P. 317–321.
 39. The Impact of Hyposalivation on Quality of Life (QoL) and Oral Health in the Aging Population of Al Madinah AlMunawwarrah / M. S. Ahmad [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2017 Apr. – Vol. 14, N 4. – P. E445.
 40. Ouanounou, A. Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment / A. Ouanounou // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2016 May. – Vol. 37, N 5. – P. 306–311.
 41. Association of dietary calcium, phosphorus, and magnesium intake with caries status among schoolchildren / H. S. Lin [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2014 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 206–212.
 42. Воевода, Е. А. Особенности минерализующей функции слюны у детей с различной степенью активности кариеса зубов / Е. А. Воевода, И. Н. Голубева, Е. И. Остапко // Соврем. стоматология. – 2014. – № 1. – С. 79–80.
 43. Курдиш, Л. Ф. Результати дослідження вмісту електролітів, ферментативної активності лужної та кислої фосфатаз ротової рідини підлітків після лікування і профілактики множинного карієсу зубів [Электронный ресурс] / Л. Ф. Курдиш // Укр. стоматол. альм. – 2012. – № 5. – Режим доступа: cyberleninka.ru/article/n/rezultati-doslidzhennya-vmistu-elektrolitiv-fermentativnoyi-aktivnosti-luzhnoyi-ta-kisloyi-fosfataz-rotovoyi-ridini-pidlitkiv-pislya. – Дата доступа: 02.06.2017.
 44. Изучение особенностей фосфорнокальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста / Л. П. Кисельникова [и др.] // Рос. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 27–30.
 45. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries / M. Moslemi [et al.] // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects. – 2015. – Vol. 9, N 2. – P. 109–114.
 46. Иммунологические показатели у больных с кариесом контактных поверхностей боковых зубов / А. В. Хейгетян [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2015. – Т. 60, № 8. – С. 52–54.
 47. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children / E. Ranadheer [et al.] // J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent. – 2011 Apr-Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 106–112.
 48. Рассадина, А. В. Реактивность микрососудов пульпы зуба при лечении кариеса зубов композитными материалами / А. В. Рассадина, Е. К. Кречина, В. В. Маслова // Стоматология – 2007 : материалы IX ежегод. науч. форума, посвящ. 45-летию ЦНИИС. – М., 2007. – С. 170–171.
 49. Rodd, H. D. Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease / H. D. Rodd, F. M. Boissonade // Eur. J. Oral. Sci. – 2005 Apr. – Vol. 113, N 2. – P. 128–134.

Поступила 28.09.2017 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Cherkasov SM. Analysis of the prevalence of dental diseases that drive the demand for dental services. Fundam Issled. 2014;(2):186-9. (In Russ.)
2. Upadhyaya C, Humagain M. The pattern of tooth loss due to dental caries and periodontal disease among patients attending dental department (OPD), Dhulikhel Hospital, Kathmandu University Teaching Hospital (KUTH), Nepal. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2009 Jan- Mar;7(25):59-62.
3. Shimura N, Nakamura C, Hirayama Y, Yonemitsu M. Anxiety and dental caries. Community Dent Oral Epidemiol. 1983 Aug;11(4):224-7.
4. Honkala E, Mäkiti D, Kolmakow S. Dental caries and stress among South African political refugees. Quintessence Int. 1992 Aug;23(8):579-83.
5. Apraksina EYu, Pushilin PI. Stomatologic morbidity of employees of the enterprises connected with vibration. Med Obrazovanie Sibiri. 2015;(1):26. (In Russ.)
6. Ferreira-Bacci Ado V, Cardoso CL, Díaz-Serrano KV. Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism. Braz Dent J. 2012;23(3):246-51.
7. Roohafza H, Afghari P, Keshteli AH, Vali A, Shirani M, Adibi P, Afshar H. The relationship between tooth loss and psychological factors. Community Dent Health. 2015 Mar;32(1):16-9.
8. Nicolau B, Marcenes W, Bartley M, Sheiham A. A life course approach to assessing causes of dental caries experience: the

- relationship between biological, behavioural, socio-economic and psychological conditions and caries in adolescents. *Caries Res.* 2003 Sep-Oct;37(5):319-26. doi: 10.1159/000072162
9. Tang C, Quinonez RB, Hallett K, Lee JY, Whitt JK. Examining the association between parenting stress and the development of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005 Dec;33(6):454-60. doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00249.x
10. Shin BM, Park DY. Association between the prevalence of dental caries in children and factors related to their mothers. *Int J Dent Hyg.* 2017 Nov;15(4):e173-e179. doi: 10.1111/idh.12261
11. Iwata S, Ohashi T, Ishizu E, Hirose A, Isozaki A, Kani T. The relationship between dental caries of deciduous teeth and anxiety of mothers associated with child-care. *Nihon Kosho Eisei Zasshi.* 2003 Dec;50(12):1144-52.
12. da Silva Pde L, Barbosa Tde S, Amato JN, Montes AB, Gavião MB. Gingivitis, Psychological Factors and Quality of Life in Children. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(3):227-35. doi: 10.3290/j.ohpd.a32344
13. Prado KF, Carvalho TL, Franci JA, Brentegani LG. Prolonged immobilization-induced stress delays alveolar bone healing. A histometric study in rats. *Histol Histopathol.* 2001 Apr;16(2):481-5.
14. Semenoff-Segundo A, Semenoff TA, Borges AH, Pedro FL, Sakai VT. Methodological model of chronic stress associated with ligature-induced periodontitis in rats: a radiographic study. *Braz Oral Res.* 2010 Oct-Dec;24(4):455-9.
15. Semenoff-Segundo A, Delle Vedove Semenoff TA, Borges AH, Pedro FL, Caporossi LS, Bosco AF. The influence of chronic stress imposed on pregnant rats on the induced bone loss in their adult offspring. *Arch Oral Biol.* 2012 May;57(5):477-82. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.10.018
16. Rettori E, De Laurentiis A, Zorrilla Zubilete M, Rettori V, Elverdin JC. Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19(5):293-303. doi: 10.1159/000339113
17. Takada T, Yoshinari N, Sugiishi S, Kawase H, Yamane T, Noguchi T. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2004 Feb;75(2):306-15. doi: 10.1902/jop.2004.75.2.306
18. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, Sato S. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res.* 2006 Dec;41(6):527-34. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00901.x
19. Ge SY, Li DY. The effect of stress on periodontitis model of guinea pigs. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2003;12(1):30-3.
20. Huang S, Lu F, Zhang Z, Yang X, Chen Y. The role of psychologic stress-induced hypoxia-inducible factor-1 α in rat experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2011 Jun;82(6):934-41. doi: 10.1902/jop.2010.100610
21. Susin C, Rösing CK. Effect of variable moderate chronic stress on ligature-induced periodontal disease in Wistar rats. *Acta Odontol Scand.* 2003 Oct;61(5):273-7.
22. Zalavina SV, Apraksina EYu, Pushilin PI, Elyasin PA. The effect of industrial vibration on the organs of the oral cavity. *Khirurgiia Morfologiia Limfologiia.* 2014;22(11):26-8. (In Russ.)
23. Erofeeva LM, Ostrovskaya IG, Vavilova TP. Structural and functional state of rat teeth pulp under the influence of emotional and cold stress. *Mezhdunar Zhurn Prikladn Fund Issled.* 2013;(7):89-91. (In Russ.)
24. Korenevskaya NA, Gorodetskaya IV. The state of marginal periodontal tissues depends on the thyroid status of the organism. *Vestn VGMU.* 2010;9(1):142-9. (In Russ.)
25. Borysenko M, Turesky S, Borysenko JZ, Quimby F, Benson H. Stress and dental caries in the rat. *J Behav Med.* 1980 Sep;3(3):233-43.
26. Steiman R, Brussett M, Tartaryn P. Comparison of Caries Incidence in Exercised and Immobilized Rats. *J Dent Res.* 1961 Jan;40(1):218.
27. Reyna JLeo, Dimascio A, Berezin N. Psychological Stress and Experimental Caries. *Psychosomatics.* 1967;8(3):138-40.
28. Donskiy GI, Pavlyuchenko ON, Melikov AV; zaiavitel' i patentoobladatel' Donets gos med un-t im M Gor'kogo Pat. SU 1720082 SSSR, G 09 B 23/28. A method of modeling dental caries. № 4781223/14; zaiavl. 10.01.90; opubl. 15.03.92, Biul. № 10. 3 p. (In Russ.)
29. Dogan MS, Yavas MC, Yavuz Y, Erdogan S, Yener İ, Simsek İ, et al. Effect of electromagnetic fields and antioxidants on the trace element content of rat teeth. *Drug Des Devel Ther.* 2017 May;11:1393-1398. doi: 10.2147/DDDT.S132308
30. Bergamini MR, Kabadayan F, Bernardi MM, Suffredini IB, Ciaramicoli MT, Kodama RM, et al. Stress and its role in the dentin hypersensitivity in rats. *Arch Oral Biol.* 2017 Jan;73:151-160. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.007
31. Pinda MYa, Yakimets' MM, Karnikiv'ska GB. The parameters of systems of a homeostasis of the oral cavity in 6-year-old children with high intensity of dental caries. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2014;1(4):354-7. (In Ukr.)
32. Sarode G, Shelar A, Sarode S, Bagul N. Association between Dental Caries and Lipid Peroxidation in Saliva. *Int J Oral Maxill Path.* 2012;3(2):2-4.
33. Muchandi S, Walimbe H, Bijle MN, Nankar M, Chaturvedi S, Karekar P. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary pH in caries-free and severe early childhood caries children. *J Contemp Dent Pract.* 2015 Mar;16(3):234-7.
34. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Salivary lipid peroxidation product malonaldehyde in various dental diseases. *World J Med Sci.* 2006;1(2):100-1.
35. Antonova AA, Ryabtseva EG, Ryabkova VA. The activity of dental caries, indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in children in Khabarovsk region. *Dal'nevostochn Med Zhurn.* 2006;(2):62-5. (In Russ.)
36. Vidoynik OYa. The parameters of homeostasis of the oral cavity in children with stomatological morbidity on the background of bronchial asthma. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2014;1(3):47-51. (In Russ.)
37. Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska, Knaś M, Daniszewska I. The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016 Mar-Apr;25(2):383-90. doi: 10.17219/acem/30428
38. Lee TY, Jin EJ, Choi B. MMP-13 expression in coronal and radicular dentin according to caries progression – a pilot study. *Tissue Eng Regen Med.* 2013 Dec;10(6):317-21.
39. Ahmad MS, Bhayat A, Zafar MS, Al-Samadani KH. The Impact of Hyposalivation on Quality of Life (QoL) and Oral Health in the Aging Population of Al Madinah Al Munawwarah. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Apr;14(4):E445. doi: 10.3390/ijerph14040445
40. Ouanounou A. Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compend Contin Educ*

- Dent. 2016 May;37(5):306-311.
41. Lin HS, Lin JR, Hu SW, Kuo HC, Yang YH. Association of dietary calcium, phosphorus, and magnesium intake with caries status among schoolchildren. Kaohsiung J Med Sci. 2014 Apr;30(4):206-12. doi: 10.1016/j.kjms.2013.12.002
42. Voevoda EA, Golubeva IN, Ostapko EI. Features mineralizing function of saliva from children with various degrees of activity of dental caries. Sovrem Stomatologiya. 2014;(1):79-80. (In Russ.)
43. Kurdish LF. The results of the study of electrolytes, enzyme activity of alkaline and acid phosphatase in saliva of adolescents after treatment and multiple prevention of dental caries [Elektronnyi resurs]. Ukr Stomatol Al'm. 2012;(5). Rezhim dostupa: cyberleninka.ru/article/n/rezultati-doslidzhennya-vmistu-elektrolitiv-fermentativnoyi-aktivnosti-luzhnoyi-ta-kisloyi-fosfataz-rotovoyi-ridini-pidlitkiv-pislya. Data dostupa: 02.06.2017. (In Ukr.)
44. Kisel'nikova LP, Alekseeva IA, Danilova IG, Gette IF, Ozhgikhina NV. The study of characteristics of phosphoric calcium metabolism in pathogenesis of caries in children of adolescent. Ros Med Zhurn. 2014;(2):27-30. (In Russ.)
45. Moslemi M, Sattari M, Kooshki F, Fotuhi F, Modarresi N, Khalili Sadrabad Z, et al. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2015;9(2):109-14. doi: 10.15171/joddd.2015.022
46. Kheygetyan AV, Bragin EA, Maksyukov SYu, Labushkina AV, Alutina EL, Kharseeva GG. Immunological parameters in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. Klin Lab Diagnostika. 2015;60(8):52-4. (In Russ.)
47. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2011 Apr-Jun;29(2):106-12. doi: 10.4103/0970-4388.84681
48. Rassadina AV, Krechina EK, Maslova VV. Reactivity of the tooth pulp microvessels in the treatment of dental caries with composite materials. V: Stomatologiya – 2007: materialy IX ezhegod nauch foruma, posviashch 45-letiiu TsNIIS. Moscow, RF: 2007. P. 170-1. (In Russ.)
49. Rodd HD, Boissonade FM. Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease. Eur J Oral Sci. 2005 Apr;113(2):128-34.

Submitted 28.09.2017

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Масюк Н.Ю. – аспирант кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Information about authors:

Masyuk N.Yu. – postgraduate of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, dean of the Medical Faculty, 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 нормальной физиологии. E-mail: koxinorlnata@gmail.com – Масюк Наталья Юзефовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: koxinorlnata@gmail.com – Natalya Yu. Masyuk.

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ТКАНИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., МАСЮК Н.Ю.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 20-29.

THE EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON THE TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL AREA

GORODETSKAYA I.V., MASYUK N.Yu.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(2):20-29.

Резюме.

Изменение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов приводит к ряду негативных последствий в организме, в том числе к повреждению тканей челюстно-лицевой области. Изучены и обобщены основные стоматологические проявления нарушения функции щитовидной железы: нарушения формирования и прорезывания временных и постоянных зубов, их кариозное поражение, воспалительные и дегенеративные процессы в периодонте и деснах, деструкция альвеолярных костей челюстей. Обзор посвящен анализу факторов, снижающих устойчивость тканей ротовой полости, определению механизмов их альтерации (стимуляция перекисного окисления липидов и протеолиза, депрессия активности антиоксидантных систем, снижение скорости слюноотделения, нарушение ионного состава слюны, соотношения активности кислой и щелочной фосфатаз в ней, угнетение местного иммунитета, нарушение микроциркуляции в пульпе зуба). Отдельное внимание уделено установлению возможности повышения резистентности эмали и дентина и окружающих их тканей к стрессу путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, кариес, слюна.

Abstract.

The change in the level of iodine-containing thyroid hormones results in a number of negative consequences in the body, including the damage to the maxillofacial area tissues. The main dental manifestations of the thyroid dysfunction, i.e. disruption in the formation and eruption of temporary and permanent teeth, their carious lesion, inflammatory and degenerative processes in the periodontium and gums, destruction of the alveolar bones of the jaws have been studied and summarized. The review deals with the analysis of those factors that reduce the resistance of the oral cavity tissues, as well as the determination of their alteration mechanisms (stimulation of lipid peroxidation and proteolysis, depression of the activity of antioxidant systems, decrease in the rate of salivation, disturbance of the ionic composition of the saliva, the ratio between the activity of acidic and alkaline phosphatases in it, suppression of the local immunity, damaged microcirculation in the dental pulp). Special attention is paid to establishing the possibility of increasing the resistance of the enamel, dentin and their surrounding tissues to stress by means of the purposeful correction of the thyroid status.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, caries, saliva.

Патология щитовидной железы широко распространена во всем мире и на территории Республики Беларусь, в частности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ти-

реоидная дисфункция занимает 2 место среди эндокринной патологии. В Беларуси нарушение функции щитовидной железы имеют люди всех возрастных групп, но пик её распространенности

приходится на подростков и пожилых людей. Тиреоидит встречается в среднем с частотой 12,0, врожденный гипотиреоз – 0,10-0,25, приобретенный – до 2,5 на 1000 населения; частота тиреотоксикоза в некоторых возрастных группах достигает 1,3-1,7 на 1000 человек [Корытько, 2013]. Также значительно распространены гипо- и гипертиреоз в Европе: коэффициент заболеваемости равен соответственно 226,2 (222,26-230,17) и 51 (49,23-52,88) на 100 000 человек. По результатам исследований американской ассоциации клинических эндокринологов, у 4,6% населения Соединенных Штатов имеется гипотиреоз, у 1,3% – гипертиреоз [Hollowell, 2002]. В Европе распространенность недиагностированной дисфункции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоза) оценивается на уровне 4,94% (4,75%-5,13%) и 1,72% (1,66%-1,88%) соответственно [Garmendia Madariaga, 2014]. В Америке около 13 миллионов человек, или 4,78% населения, имеют её [Garber, 2012]. Это означает, что рутинное стоматологическое лечение таких пациентов может не привести к благоприятному результату.

Рассмотрим влияние нарушения функции щитовидной железы на состояние твердых тканей зуба и окружающих их тканей.

Влияние гипотиреоза

У гипотиреоидных пациентов обнаружены:

- высокие распространенность и тяжесть кариеса (повышение индекса «Кариес. Пломба. Удален») и маргинального периодонтита (увеличение значений десневого и комплексного периодонтального индексов) как у взрослых [Артеменко, 2014; Бериашвили, 2016; Venkatesh Babu, 2016], так и у детей [Камиева, 2014];

- врожденный гипотиреоз сопровождается поражением всех молочных зубов с тяжестью 5,94, а интенсивность кариозного процесса у подростков со сниженной функцией щитовидной железы в среднем в 2,12 раза выше, чем в аналогичной возрастной группе без эндокринной патологии [Деньга, 2013];

- изменение строения рельефа твердых тканей зуба: деформация эмалевых призм и трабекул дентина, увеличение расстояния между ними, разрушение эмалево-дентинной связи, появление большого количества пор неправильной формы в твердых тканях зуба, снижение содержания кальция в них [Павлова, 2014];

- нарушение минерализации зубов, микро-

элементарной структуры эмали и дентина, приводящие к изменению формы зубов, укорочению коронок, их слиянию [Бабаджян, 2013];

- увеличение показаний упрощенного индекса гигиены полости рта Грина-Вермиллиона (в 7,44 раза), индекса папиллярного кровотечения по Мюллеману (в 2,97 раза), периодонтального скринингового индекса (в 3,67 раза), снижение уровня прикрепления десны и деструкция костной ткани альвеолярных отростков нижней челюсти (по данным ортопантограммы) [Bhankhar, 2017];

- задержка прорезывания как молочных, так и постоянных зубов [Gratkowska, 2000];

- изменение развития зубов и цефалометрических индексов верхней и нижней челюстей, недостаточное их формирование [Ferrazzo, 2014];

- гипо- (уменьшение количества зубов) или гипердонтия (появление дополнительных сверхкомплектных зубов) [Surendran, 2014];

- некроз и изъязвление слизистой оболочки десен, секвестрация альвеолярной кости [Kim, 2015];

- увеличение случаев возникновения периимплантитов (воспалительного процесса, развившегося вокруг установленного дентального импланта), резорбции костной ткани челюстей [Attard, 2002];

- возникновение подвижности зубов 2 и 3 степени, периодонтальных карманов глубиной 10 мм, потеря костной ткани на 60% и более [Patil, 2012];

- недостаток места для правильного прорезывания вторых моляров, нарушение роста ветви нижней челюсти [Loevy, 1987];

- появление антител к тиреоидной пероксидазе, ухудшение развития зубов у детей [Vucic, 2017].

Экспериментальный гипотиреоз:

- введение пропилтиоурацила (0,05% раствор в питьевой воде в течение 70 дней) [Haldi, 1962] или тиреоидэктомия [Schneider, 1975] – увеличение распространенности кариозного процесса;

- введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 1,2 мг/100 г на протяжении 14 дней, в половинной дозе – до окончания эксперимента) – рецессия десны и атрофия альвеолярных отростков нижней челюсти на 34% и 35% через 2 месяца, на 74% и 55%, а также увеличение подвижности зубов на 40% через 3 месяца [Корневская, 2010];

– потеря костной ткани верхней и нижней челюстей, развитие маргинального периодонтита [Feitosa, 2008].

Влияние гипертиреоза

У пациентов с гиперфункцией щитовидной железы выявлены:

– раннее формирование и прорезывание зубов, их неполноценная минеральная структура [Little, 2006; Белая, 2006];

– гипертрофический гингивит – чрезмерное разрастание слизистой оболочки десен [Attia, 1978];

– гипоплазия эмали – появление белых меловых пятен, участков повышенной прозрачности [Бабаджанян, 2013];

– увеличенное образование кальцификатов в пульпе зубов [Терехова, 2008];

– множественные кариозные поражения и их осложнения (зависящие от степени гипертиреоза) [Годованец, 2012; Ковач, 2011];

– остеопения и грубые челюстно-лицевые деформации [Ковач, 2011];

– кровоточивость десен [Годованец, 2012].

В опытах на животных установлено:

– введение L-тироксина (внутрибрюшинно в дозе 10 и 20 мкг/кг веса крысы в течение 16 дней) – уменьшение оптической плотности костей альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, твердого нёба, черепа [Talaiepour, 2005];

– введение L-тироксина (интраперитонеально 20 мкг/кг) – резорбция корней зубов у крыс, деструктивные процессы в челюстях [Shirazi M, 1999].

Таким образом, выраженность изменений в тканях полости рта зависит от степени и длительности нарушения функции щитовидной железы. Из анализа литературных данных можно сформулировать следующие механизмы поражения твердых тканей зуба и окружающих их тканей в указанных условиях:

– активация остеокластов [1]: высокие дозы L-тироксина (внутрибрюшинно 20 мкг/кг) увеличивают их активность путем стимуляции экспрессии простагландинов, а также действуя опосредованно через инсулиноподобный фактор роста I и интерлейкин 1 β , которые продуцируются локально под воздействием тиреоидных гормонов [2];

– подавление иммунитета за счет уменьше-

ния общего числа лейкоцитов и, особенно, нейтрофилов [3];

– нарушение гигиены полости рта (возрастание величины индекса Грина-Вермиллиона) [4];

– уменьшение скорости слюноотделения, содержания кальция, фтора в слюне и повышение её вязкости [5-7];

– повышение проницаемости капилляров и, как следствие, нарушение кровообращения в периодонте и пульпе зубов [8];

– снижение активности α -амилазы в слюне [6];

– увеличение активности ЩФ в слюне [6].

Рассмотрим влияние на повреждение эмали и дентина нарушения функции щитовидной железы:

1) стимуляция ПОЛ:

у пациентов с гипотиреозом

– повышение уровня МДА в плазме крови [9; 10];

– увеличение концентрации стабильных конечных продуктов ПОЛ (гидроксиоктадекадиеновой кислоты и гидроксизетатетраеновой кислоты) в плазме [11];

– повышение концентрации МДА в слюне [12];

при экспериментальной гипофункции щитовидной железы

– введение пропилтиоурацила (внутрибрюшинно 10 мг/кг ежедневно на протяжении месяца) – возрастание уровня МДА в почках и семенниках крыс [13];

– введение 0,05% раствора 6-н-пропил-2-тиоурацила (в питьевой воде в течение 30 и 90 дней) новорожденным крысам – повышение концентрации тиобарбитурат-активных продуктов в головном мозге через 30 и 90 дней (на 45 и 52%) [14];

– введение мерказолила (внутрижелудочно, первые 14 дней в дозе 1,2 мг/100 г, затем в половинной дозе) – уменьшение концентрации ДК, МДА и скорости ПОЛ в периодонте крыс на 29%, 32% и 31% через 1 месяц; снижение содержания ДК на 9% через 2 месяца; и, напротив, увеличение концентрации ДК, МДА и скорости ПОЛ на 45%, 29% и 20% через 3 месяца [15];

у лиц с гипертиреозом

– повышение содержания МДА в крови на 21% [16], 57% [17] и 75% [18] при субклинической форме, на 83% – при явной [16];

при экспериментальной тиреоидной гиперфункции

– введение L-тироксина (20 мкг/100г подкожно в течение 4 недель) – увеличение уровня МДА в тканях матки крыс [19];

– введение L-тироксина (в питьевой воде 0,4 мг/100 г подкожно на протяжении 30 дней) – повышение содержания МДА в крови крыс [20];

2) уменьшение антиоксидантной активности:

у пациентов, страдающих гипотиреозом

– падение общей антиоксидантной способности крови [10];

– снижение ферментативной антиоксидантной активности (супероксиддисмутазы и каталазы на 16,4% и 57,9%) и неферментативной (уровня восстановленного глутатиона на 52,8%) в гемолизате эритроцитов [21];

– уменьшение общей антиоксидантной способности, в том числе и ферментативного компонента (супероксиддисмутазы и каталазы) в слюне [12];

при экспериментальной гипофункции щитовидной железы

– введение 0,05% раствора 6-пропил-2-тиоурацила (в питьевой воде в течение 4 недель) – значительное снижение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в матке крыс [19];

– введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг на протяжении 20 дней) – падение активности супероксиддисмутазы (на 23%), каталазы (на 15%), уровня восстановленного глутатиона (на 10%) в миокарде, концентрации витаминов А, Е и С (на 42%, 36% и 7% соответственно) в плазме крови крыс [22];

– введение мерказолила (интрагастрально в дозе 1,2 мг/100 г в течение 14 дней, затем в половинной дозе до окончания опыта) – прогрессирующее снижение активности супероксиддисмутазы (на 9, 23 и 31%) и каталазы (на 6, 14 и 23%) через 1, 2 и 3 месяца в периодонте крыс [23];

– получение 0,05% раствора 6-пропил-2-тиоурацила (в питьевой воде на протяжении 7, 15 и 30 дней) кормящими самками крыс – уменьшение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в головном мозге новорожденных крысят [24];

– введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 2,5 мг/100 г в течение 3 недель) – падение активности супероксиддисмутазы (на 14%), глутатионпероксидазы (на 23%), каталазы (на 60%) в гомогенатах печени крыс [25];

при экспериментальной гиперфункции щитовидной железы

щитовидной железы

– введение L-тироксина (подкожно в дозе 20 мкг/100 г в течение 4 недель) – снижение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в матке крыс [19];

– введение L-тироксина (в дозе 0,4 мг/100г в питьевой воде на протяжении 30 дней) – уменьшение уровня глутатиона в крови крыс [20];

3) активация протеолиза:

при экспериментальном гипотиреозе

– введение метимазола (в питьевой воде в концентрации 0,025%) беременным крысам с 8 гестационного дня – увеличение активности протеолитических ферментов в мозжечке потомства [26];

– введение мерказолила (интрагастрально 25 мг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 20 дней) – падение активности трипсиноподобных протеолитических ферментов в печени и крови крыс (на 12% и 24%), активности ингибиторов протеиназ α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина (на 13% и 12% и на 11% и 17%) [27];

– введение йода-131 (на протяжении 6, 12 или 18 месяцев) – повышение активности металлопротеиназ-2, -9 и -14 в спинномозговой жидкости собак во всех временных промежутках [28];

при экспериментальном гипертиреозе

– введение тирокина и трийодтиронина (в дозе 50 и 0,67 мкг/кг массы тела в сутки на протяжении 6 дней) женщинам – стимуляция протеолиза в мышцах предплечья [29];

4) нарушение саливации:

у пациентов, страдающих гипотиреозом

– снижение скорости слюноотделения [30, 31];

– уменьшение секреторной функции слюнных желез, их гиперплазия, сухость полости рта, нарастающие с увеличением длительности заболевания [6];

при экспериментальной гипофункции щитовидной железы

– введение пропилтиоурацила (в питьевой воде 0,05 г/100 мл на протяжении 4 недель) – падение скорости слюноотделения в 2 раза, уменьшение паренхимы слюнных желез, атрофия ацинусов [32];

5) изменение содержания кальция, фосфора: *при гипотиреозе*

– снижение концентрации указанных элементов в сыворотке крови [33];

– уменьшение содержания общего и ионизированного кальция в сыворотке крови после

тиреоидэктомии [34];

при гиперфункции щитовидной железы

– увеличение концентрации кальция в крови [35];

– гиперкальциемия, гиперфосфатемия [36];

б) изменение активности фосфатаз:

у пациентов с гипофункцией щитовидной железы

– падение уровня ЩФ в сыворотке крови у детей [37];

– возрастание активности КФ в крови [38];

у лиц с гипертиреозом

– увеличение сывороточной концентрации

ЩФ [39];

7) подавление иммунитета:

у гипотиреоидных пациентов

– уменьшение уровня иммуноглобулина Ig-G4 в сыворотке и плазме крови [40];

– падение содержания интерлейкина-17 и 23 в сыворотке крови [41];

у лиц с гиперфункцией щитовидной железы

– снижение уровней интерлейкина-6, CD 4 и CD 25 в крови и, напротив, увеличение интерлейкина-10 [42];

8) нарушение микроциркуляции:

у пациентов, страдающих гипотиреозом

– более длительная постокклюзионная реактивная гиперемия, сниженная скорость кровотока в капиллярах кожи [43];

– сужение микрососудов межзубных со-

сочков, большая извилистость капилляров десен [44];

у лиц с гиперфункцией щитовидной железы

– увеличение диаметра капилляров кожи, лазерного доплеровского потока в них [45];

– уменьшение структурной плотности капилляров сердца [46].

После заместительной терапии L-тироксина при гипофункции щитовидной железы наблюдается нормализация вышеописанных механизмов альтерации:

у пациентов

– снижение содержания МДА в крови [9];

– уменьшение активности медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов 18 и 6) в зубном налете [47];

у животных

– возрастание уровня супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс [48];

– повышение активности ЩФ в клетках свода черепа мышей [49].

Имеются единичные работы, доказываю-

щие влияние изменения тиреоидного статуса на устойчивость тканей ротовой полости к стрессу:

гипотиреоз

– введение мерказолила (интрагастрально 1,2 мг/100 г массы в течение 14 дней, в половинной дозе – до окончания эксперимента): появление рецессии десны через 1 месяц и её увеличение на 14% и 26% через 2 и 3 месяца скученного содержания крыс, возрастание атрофии альвеолярных отростков челюстей на 28% и 36% и подвижности зубов на 23% и 31% после 2 и 3 месяцев стресса [15];

малые дозы L-тироксина

– внутрижелудочное введение в дозах 3,0-5,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем в половинной дозе до 90 дня – ограничение рецессии десны на 34%, деструкции кости альвеолярных отростков нижней челюсти на 19%, подвижности зубов на 23%, вызванных 3-месячным скученным содержанием крыс [15];

5 мкг/кг массы тела в течение 12 дней – снижение резорбции альвеолярных отростков верхних челюстей крыс, вызванной силовым перемещением [50].

Исходя из анализа литературных источников, можно выявить следующие механизмы влияния йодсодержащих тиреоидных гормонов на ткани полости рта при стрессе:

1) ограничение интенсификации ПОЛ:

– введение L-тироксина (интрагастрально от 3,0 до 5,0 мкг/кг на протяжении 28 дней, затем в половинной дозе): предупреждение увеличения содержания ДК и скорости ПОЛ в периодонте через 1 месяц, МДА через 1 и 2 месяца, ограничение возрастания ДК (на 25% и 39%) и скорости ПОЛ (на 34% и 30%) через 2 и 3 месяца, уровня МДА (на 16%) через 3 месяца скученного содержания крыс [23];

– введение L-тироксина (внутрижелудочно в дозе 1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 дней): лимитирование возрастания концентрации ДК, МДА и скорости ПОЛ в миокарде крыс после химического (25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела) и эмоционального (свободное плавание крыс) стрессов (на 14% и 16%, на 3% и 15%, на 17% и 16%), предупреждение изменения указанных показателей после физического стресса (30-минутное нахождение животных при температуре 4°C) [22];

2) стимуляция антиоксидантной активности:

– введение L-тироксина (в постепенно нарастающих дозах от 3,0 до 5,0 мкг/кг на про-

тяжении 28 дней, после в половинной дозе): предупреждение падения активности супероксиддисмутазы и каталазы в периодонте крыс после 2 месяцев и минимизация её снижения после 3 месяцев краудинг-стресса (на 12 и 6%) [23];

– введение L-тироксина (внутрижелудочно 1,5-3,0 мкг/кг 28 дней): большие, чем у эутиреоидных животных, стимуляция активности супероксиддисмутазы (на 9% и 8%) и содержание восстановленного глутатиона (на 25% и 24%) в миокарде после химического (внутрижелудочное введение 3,5 г/кг этанола) и эмоционального (свободное плавание крыс) стрессов, большая активность каталазы (на 7%) в миокарде и лимитирование снижения концентрации витаминов А и С в крови (на 44% и 11%) после эмоционального стресса, минимизация падения уровня витамина Е в плазме (на 20%) после химического [22];

3) ограничение интенсификации протеолиза в результате стимуляции активности ингибиторов протеолитических ферментов:

– введение L-тироксина (интрагастрально в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней): минимизация увеличения трипсиноподобной активности в крови и печени (на 17% и 13%) в стадию тревоги стресс-реакции (через час после свободного плавания крыс в клетке в течение 60 минут), её нормализация в крови и ограничение стимуляции в печени (на 8%) в стадию устойчивости (через 48 часов), лимитирование возрастания (на 11% и 20%) в стадию истощения (плавание в течение 1 часа на протяжении 10 дней). В основе – предотвращение падения активности α_2 -макроглобулина в печени и увеличение активности α_1 -антитрипсина (на 13%) в крови в стадию тревоги; лимитирование изменения активности обоих ингибиторов в печени и повышение активности α_1 -антитрипсина (на 7%) в крови на стадии устойчивости; ограничение снижения активности α_1 -антитрипсина (на 14% и 11%) и α_2 -макроглобулина (на 9% и 18%) в печени и крови на стадии истощения [27].

Заключение

Как клинические наблюдения, так и экспериментальные исследования доказывают, что резистентность тканей челюстно-лицевой области зависит от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы. При тиреоидной дисфункции наблюдаются нарушения формирования и прорезывания временных и постоянных зубов,

их кариозное поражение, воспалительные и дегенеративные процессы в периодонте и деснах, их изъязвление, деструкция альвеолярных костей челюстей. Гипотиреоз определяет более выраженное повреждение тканей ротовой полости при стрессе. Нормализация тиреоидного статуса, напротив, способствует ограничению стресс-индуцированного изменения тканей челюстно-лицевой области. В основе обнаруженных эффектов – влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на интенсивность ПОЛ и протеолиза, антиоксидантную активность, иммунитет, количественный и качественный (ионный) состав слюны, активность фосфатаз в ней, микроциркуляцию в тканях ротовой полости.

Литература

1. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats / D. S. Feitosa [et al.] // J. Periodont. Res. – 2009 Aug. – Vol. 44, N 4. – P. 472–478.
2. Seifi, M. The Effect of Thyroid Hormone, Prostaglandin E2, and Calcium Gluconate on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats / M. Seifi, R. Hamed, Z. Khavandegar // J. Dent. (Shiraz). – 2015 Mar. – Vol. 16, N 1, suppl. – P. 35–42.
3. Anti-inflammatory mechanism of PPAR γ on LPS-induced pulp cells: role of the ROS removal activity / J. C. Kim [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2012 Apr. – Vol. 57, N 4. – P. 392–400.
4. Артеменко, Т. В. Анализ стоматологического здоровья у пациентов с эндокринной патологией (гипотиреоз) / Т. В. Артеменко, Н. А. Сахарук // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 124–128.
5. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction / S. Beriashvili [et al.] // Georgian Med. News. – 2016 Nov. – Vol. 260, N 11. – P. 28–34.
6. Асиятилов, А. Х. Состояние слюновыделительной системы у больных сиалоденозом при патологии щитовидной железы / А. Х. Асиятилов, Г. А. Асиятилов, Х. А. Ордашев // Вестн. Дагестан. гос. мед. акад. – 2012. – № 1. – С. 28–30.
7. Sialometry: aspects of clinical interest / D. P. Falcão [et al.] // Rev. Bras. Reumatol. – 2013 Nov-Dec. – Vol. 53, N 6. – P. 525–531.
8. Hemorrhoeological status during periodontitis with and without thyroid dysfunction between children the age of 11–15 / S. D. Beriashvili [et al.] // Евраз. союз ученых. – 2015. – № 1/2. – С. 46–48.
9. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism / C. Erem [et al.] // Endocr. Res. – 2016 Nov. – Vol. 41, N 4. – P. 350–360.
10. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism / M. J. Cheserek [et al.] // J. Med. Biochem. – 2015 Jul. – Vol. 34, N 3. – P. 323–331.
11. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows

- increased lipidperoxidation / K. Zha [et al.] // *Lipids Health. Dis.* – 2015 Aug. – Vol. 14. – P. 95.
12. Майборода, Ю. Н. Влияние препарата «Мексидол» на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность слюны у больных пародонтитом на фоне гипотиреоза / Ю. Н. Майборода, М. В. Гоман, О. Ю. Хорев // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2014. – № 4. – С. 74–78.
13. Lipid peroxidation in kidney and testis tissues in experimental hypothyroidism: the role of zinc / A. K. Baltaci [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2014. – Vol. 115, N 8. – P. 498–501.
14. Jena, S. Effect of persistent and transient hypothyroidism on histoarchitecture and antioxidant defence system in rat brain / S. Jena // *Neurol. Sci.* – 2015 Jun. – Vol. 36, N 6. – P. 953–959.
15. Городецкая, И. В. Влияние состояния функции щитовидной железы на реакцию тканей зуба и пародонта на стресс / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // *Стоматология.* – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 34–36.
16. Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress / C. Erem [et al.] // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62, N 6. – P. 493–501.
17. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism / A. Cetinkaya [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2005. – N 1. – P. 57–59.
18. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with non-autoimmunological subclinical hyperthyroidism / B. Rybus-Kalinowska [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2009 May-Jun. – Vol. 60, N 3. – P. 199–202.
19. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats / L. Kong [et al.] // *J. Reprod. Dev.* – 2015. – Vol. 61, N 3. – P. 219–227.
20. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism / Yücel R. [et al.] // *Endocrine.* – 2009 Dec. – Vol. 36, N 3. – P. 498–502.
21. Сравнительный анализ состояния про-/антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза / Е. И. Ременякина [и др.] // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2014. – № 2. – С. 335–336.
22. Городецкая, И. В. Зависимость состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы миокарда при кратковременных стрессах от тиреоидного статуса / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2013. – Т. 99, № 11. – С. 1285–1293.
23. Городецкая, И. В. Зависимость изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при остром и хроническом стрессах от тиреоидного статуса организма / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 2010. – № 4. – С. 38–42.
24. Jena, S. Hypothyroidism alters antioxidant defence system in rat brainstem during postnatal development and adulthood / S. Jena, S. Bhanja // *Neurol. Sci.* – 2014 Aug. – Vol. 35, N 8. – P. 1269–1274.
25. 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. Камиров // *Ом. науч. вестн.* – 2011. – Т. 104, № 1. – С. 92–94.
26. Enhanced neuronal loss under perinatal hypothyroidism involves impaired neurotrophic signaling and increased proteolysis of p75(NTR) / R. A. Sinha [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2009 Mar. – Vol. 40, N 3. – P. 354–364.
27. Городецкая, И. В. Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции системы протеолиза при стрессе у крыс / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2013. – № 4. – С. 65–70.
28. Evaluation of endothelin-1 and MMPs-2, -9, -14 in cerebrospinal fluid as indirect indicators of blood-brain barrier dysfunction in chronic canine hypothyroidism / T. E. Pancotto [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2016 Apr. – Vol. 105. – P. 115–120.
29. Increased protein turnover and proteolysis is an early and primary feature of short-term experimental hyperthyroidism in healthy women / A. L. Riis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008 Oct. – Vol. 93, N 10. – P. 3999–4005.
30. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction / D. Muralidharan [et al.] // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* – 2013 May. – Vol. 115, N 5. – P. 617–623.
31. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people / D. Smidt [et al.] // *Community Dent. Oral. Epidemiol.* – 2011 Jun. – Vol. 39, N 3. – P. 276–288.
32. Influence of laser photobiomodulation (GaAlAs) on salivary flow rate and histomorphometry of the submandibular glands of hypothyroid rats / V. C. de Jesus [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2015 May. – Vol. 30, N 4. – P. 1275–1280.
33. A study of serum magnesium, calcium and phosphorus in hypothyroidism / D. Sridevi [et al.] // *Int. J. Clin. Biochem. Res.* – 2016. – Vol. 3, N 2. – P. 236–239.
34. Perioperative determinants of transient hypocalcemia after pediatric total thyroidectomy / Y. R. Yu [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2017 May. – Vol. 52, N 5. – P. 684–688.
35. Hyperthyroidism-associated hypercalcemic crisis: A case report and review of the literature / K. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017 Jan. – Vol. 96, N 4. – P. e6017.
36. Persistent arthralgia, vomiting and hypercalcemia as the initial manifestations of hyperthyroidism: A case report / J. Liu [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2017 Feb. – Vol. 6, N 2. – P. 258–260.
37. Рахит у детей первого года жизни с транзиторной недостаточностью щитовидной железы / В. И. Струков [и др.] // *Изв. ВУЗов. Поволж. регион. Мед. науки.* – 2013. – № 3. – С. 62–72.
38. Юхновец, А. А. Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови при заболеваниях щитовидной железы / А. А. Юхновец // *Вестн. ВГМУ.* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 71–78.
39. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men / H. M. El Hadidy [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2011 Aug. – Vol. 11. – P. 15.
40. Dutta, D. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes / D. Dutta, A. Ahuja, C. Selvan // *Endokrynol. Pol.* – 2016. – Vol. 67, N 5. – P. 520–524.
41. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's

- thyroiditis / C. Konca Degertekin [et al.] // Cytokine. – 2016 Apr. – Vol. 80. – P. 13–17.
42. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines / H. Yang [et al.] // Pharm. Biol. – 2017 Dec. – Vol. 55, N 1. – P. 258–263.
43. Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism / A. Mihor [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2016 Nov. – Vol. 64, N 1. – P. 105–114.
44. Scardina, G. A. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? / G. A. Scardina, P. Messina // Ann. Anat. – 2008. – Vol. 190, N 3. – P. 258–263.
45. Hyperthyroidism induced by Graves' disease reversibly affects skin microvascular reactivity / N. B. Bajuk [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2015. – Vol. 61, N 3. – P. 459–470.
46. Cardiac microvascular rarefaction in hyperthyroidism-induced left ventricle dysfunction / F. Freitas [et al.] // Microcirculation. – 2013 Oct. – Vol. 20, N 7. – P. 590–598.
47. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism / R. Marfella [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011 Apr. – Vol. 96, N 4. – P. 1015–1020.
48. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents the oxidative stress and apoptosis in hippocampus of hypothyroid rats / Y. Guo [et al.] // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 684–690.
49. Effects of thyroxine exposure on osteogenesis in mouse calvarial pre-osteoblasts / J. J. Cray [et al.] // PLoS ONE. – 2013 Jul. – Vol. 8, N 7. – P. e69067.
50. Poupmpros, E. Thyroid function and root resorption / E. Poupmpros, E. Loberg, C. Engström // Angle Orthod. – 1994. – Vol. 64, N 5. – P. 389–393.

Поступила 23.10.2017 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Feitosa DS, Marques MR, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, de Toledo S. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats. J Periodontal Res. 2009 Aug;44(4):472-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01144.x.
2. Seifi M, Hamed R, Khavandegar Z. The Effect of Thyroid Hormone, Prostaglandin E2, and Calcium Gluconate on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats. J Dent (Shiraz). 2015 Mar;16(1 Suppl):35-42.
3. Kim JC, Lee YH, Yu MK, Lee NH, Park JD, Bhattarai G, et al. Anti-inflammatory mechanism of PPARγ on LPS-induced pulp cells: role of the ROS removal activity. Arch Oral Biol. 2012 Apr;57(4):392-400. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.09.009.
4. Artemenko TV, Sakharuk NA. Analysis of dental health in patients with endocrine pathology (hypothyroidism). Vestn VGMU. 2014;13(2):124-8. (In Russ.)
5. Beriashvili S, Nikolaishvili M, Mantskava M, Momtselidze N, Franchuk K. Changes in tooth hard tissue mineralization and bone rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction. Georgian Med News. 2016 Nov;(Issue):28-34.
6. Asiyatlov AKh, Asiyatlov GA, Ordashev KhA. State of the salivary system in patients with sialadenitis in thyroid pathology. Vestn Dagestan Gos Med Akad. 2012;(1):28-30. (In Russ.)
7. Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. Rev Bras Reumatol. 2013 Nov-Dec;53(6):525-31.
8. Beriashvili SD, Mantskava M, Momtselidze NG, Tupinashvili TN, Nikolaishvili MI, Tamasidze NA. Hemorheological status during periodontitis with and without thyroid dysfunction between children the age of 11-15. Evraz Soiuz Uchenykh. 2015;(1-1):46-8.
9. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu İ, Uzun A, et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2016 Nov;41(4):350-360. doi: 10.3109/07435800.2016.1163722
10. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism. J Med Biochem. 2015 Jul;34(3):323-331. doi: 10.2478/jomb-2014-0044
11. Zha K, Zuo C, Wang A, Zhang B, Zhang Y, Wang B, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipidperoxidation. Lipids Health Dis. 2015 Aug;14:95. doi: 10.1186/s12944-015-0092-4
12. Mayboroda YuN, Goman MV, Khorev OYu. Effect of Mexidol on lipid peroxidation and antioxidant activity of saliva in patients with periodontitis on the background of hypothyroidism. Kuban Nauch Med Vestn. 2014;(4):74-8. (In Russ.)
13. Baltaci AK, Mogulkoc R, Ayyildiz M, Kafali E, Koyuncuoglu T. Lipid peroxidation in kidney and testis tissues in experimental hypothyroidism: the role of zinc. Bratisl Lek Listy. 2014;115(8):498-501.
14. Jena S. Effect of persistent and transient hypothyroidism on histoarchitecture and antioxidant defence system in rat brain. Neurol Sci. 2015 Jun;36(6):953-9. doi: 10.1007/s10072-015-2199-9
15. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Influence of thyroid function on the reaction of tooth and periodontal tissues to stress. Stomatologiya. 2010;89(6):34-6. (In Russ.)
16. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu İ, Uzun A, et al. Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress. Endocr J. 2015;62(6):493-501. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0542
17. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukbese MA, Kantarceken B, Bulbuloglu E. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. Mediators Inflamm. 2005;(1):57-9. doi: 10.1155/MI.2005.57
18. Rybus-Kalinowska B, Zwirska-Korczala K, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with non-autoimmunological

- subclinical hyperthyroidism. *Endokrynol Pol.* 2009 May-Jun;60(3):199-202.
19. Kong L, Wei Q, Fedail JS, Shi F, Nagaoka K, Watanabe G. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J Reprod Dev.* 2015;61(3):219-27. doi: 10.1262/jrd.2014-129
20. Yücel R, Ozdemir S, Darıyerli N, Toplan S, Akyolcu MC, Yiğit G. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism. *Endocrine.* 2009 Dec;36(3):498-502. doi: 10.1007/s12020-009-9251-6
21. Remenyakina EI, Pavlyuchenko II, Okhremenko OS, Panasenkov YuS. Comparative analysis of the state of Pro/ antioxidant protection in patients with thyroid dysfunction of various origins. *Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniia.* 2014;(2):335-6. (In Russ.)
22. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Dependence on the state of lipid peroxidation and antioxidant system in the myocardium under short-term stress from thyroid status. *Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova.* 2013;99(11):1285-93. (In Russ.)
23. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Dependence of changes in lipid peroxidation and antioxidant activity in acute and chronic stress on the thyroid status of the body. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii.* 2010;(4):38-42. (In Russ.)
24. Jena S, Bhanja S. Hypothyroidism alters antioxidant defence system in rat brainstem during postnatal development and adulthood. *Neurol Sci.* 2014 Aug;35(8):1269-74. doi: 10.1007/s10072-014-1697-5
25. Lobyreva OV, Abdullina GM, Kamilov FK. Activity of antioxidant enzymes of rat liver in experimental hypothyroidism and its correction with iodine-containing polysaccharide complex. *Om Nauch Vestn.* 2011;104(1):92-4. (In Russ.)
26. Sinha RA, Pathak A, Kumar A, Tiwari M, Shrivastava A, Godbole MM. Enhanced neuronal loss under perinatal hypothyroidism involves impaired neurotrophic signaling and increased proteolysis of p75(NTR). *Mol Cell Neurosci.* 2009 Mar;40(3):354-64. doi: 10.1016/j.mcn.2008.12.001
27. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. The role of iodine-containing thyroid hormones in the regulation of proteolysis system under stress in rats. *Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk.* 2013;(4):65-70. (In Russ.)
28. Pancotto TE, Rossmeisl JH, Huckleb WR, Inzana KD, Zimmerman KL. Evaluation of endothelin-1 and MMPs-2, -9, -14 in cerebrospinal fluid as indirect indicators of blood-brain barrier dysfunction in chronic canine hypothyroidism. *Res Vet Sci.* 2016 Apr;(105):115-20. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.01.021
29. Riis AL, Jørgensen JO, Ivarsen P, Frystyk J, Weeke J, Møller N. Increased protein turnover and proteolysis is an early and primary feature of short-term experimental hyperthyroidism in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3999-4005. doi: 10.1210/jc.2008-0550
30. Muralidharan D, Fareed N, Pradeep PV, Margabandhu S, Ramalingam K, Ajith Kumar BV. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 May;115(5):617-23. doi: 10.1016/j.oooo.2012.12.009
31. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011 Jun;39(3):276-88. doi: 10.1111/j.1600-0528.2010.00588.x
32. de Jesus VC, Beanes G, Paraguassú GM, Ramalho LM, Pinheiro AL, Ramalho MJ, et al. Influence of laser photobiomodulation (GaAlAs) on salivary flow rate and histomorphometry of the submandibular glands of hypothyroid rats. *Lasers Med Sci.* 2015 May;30(4):1275-80. doi: 10.1007/s10103-015-1725-6
33. Sridevi D, Dambal AA, Sidrah, Challa AS, Padaki SK. A study of serum magnesium, calcium and phosphorus in hypothyroidism. *Int J Clin Biochem Res.* 2016;3(2):236-9.
34. Yu YR, Fallon SC, Carpenter JL, Athanassaki I, Brandt ML, Wesson DE, et al. Perioperative determinants of transient hypocalcemia after pediatric total thyroidectomy. *J Pediatr Surg.* 2017 May;52(5):684-688. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.011
35. Chen K, Xie Y, Zhao L, Mo Z. Hyperthyroidism-associated hypercalcemic crisis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e6017. doi: 10.1097/MD.0000000000006017
36. Liu J, Tang X, Cheng J, Yang X, Wang Y. Persistent arthralgia, vomiting and hypercalcemia as the initial manifestations of hyperthyroidism: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2017 Feb;6(2):258-60. doi: 10.3892/mco.2017.1127
37. Strukov VI, Maksimova MN, Radchenko LG, Kuptsova TA. Rickets in children of the first year of life with transient thyroid insufficiency. *Izv VUZo. Povolzh Region Med Nauki.* 2013;(3):62-72. (In Russ.)
38. Yukhnovets AA. Cytochemical parameters of peripheral blood leukocytes in diseases of the thyroid gland. *Vestn VGMU.* 2003;2(3):71-8. (In Russ.)
39. El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSh, El Atta MA. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocr Disord.* 2011 Aug;11:15. doi: 10.1186/1472-6823-11-15
40. Dutta D, Ahuja A, Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes. *Endokrynol Pol.* 2016;67(5):520-524. doi: 10.5603/EP.2016.0061
41. Konca Degertekin C, Aktas Yilmaz B, Balos Toruner F, Kalkanci A, Turhan Iyidir O, Fidan I, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine.* 2016 Apr;80:13-7. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.011
42. Yang H, Cong Y, Wu T, Tang H, Ma M, Zeng J, et al. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines. *Pharm Biol.* 2017 Dec;55(1):258-263. doi: 10.1080/13880209.2016.1260595
43. Mihor A, Gergar M, Gaberšček S, Lenasi H. Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016 Nov;64(1):105-114. doi: 10.3233/CH-162062
44. Scardina GA, Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Ann Anat.* 2008;190(3):258-63. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.004
45. Bajuk NB, Zaletel K, Gaberšček S, Lenasi H.

- Hyperthyroidism induced by Graves' disease reversibly affects skin microvascular reactivity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(3):459-70. doi: 10.3233/CH-141911
46. Freitas F, Estado V, Carvalho VF, Torres RC, Lessa MA, Tibiriçá E. Cardiac microvascular rarefaction in hyperthyroidism-induced left ventricle dysfunction. *Microcirculation.* 2013 Oct;20(7):590-8. doi: 10.1111/micc.12057
47. Marfella R, Ferraraccio F, Rizzo MR, Portoghese M, Barbieri M, Basilio C, et al. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):1015-20. doi: 10.1210/jc.2010-1382
48. Guo Y, Wan SY, Zhong X, Zhong MK, Pan TR. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents the oxidative stress and apoptosis in hippocampus of hypothyroid rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(8):684-90.
49. Cray JJ Jr, Khaksarfard K, Weinberg SM, Elsalanty M, Yu JC. Effects of thyroxine exposure on osteogenesis in mouse calvarial pre-osteoblasts. *PLoS One.* 2013 Jul;8(7):e69067. doi: 10.1371/journal.pone.0069067
50. Poumpros E, Loberg E, Engström C. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod.* 1994;64(5):389-93. doi: 10.1043/0003-3219(1994)064<0389:TFARR>2.0.CO;2

Submitted 23.10.2017

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

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

Масюк Н.Ю. – аспирант кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

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

Masyuk N.Yu. – postgraduate of the Chair of Normal Physiology, 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 нормальной физиологии. E-mail: koxinorlnata@gmail.com – Масюк Наталья Юозефовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: koxinorlnata@gmail.com – Natalya Yu. Masyuk.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КРОВООБРАЩЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 30-36.

MORPHOLOGICAL NOTIONS OF THE RAT'S BRAIN BLOOD CIRCULATION

BON L.I., MAKSIMOVICH N.Ye.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):30-36.

Резюме.

Крыса является одним из широко используемых объектов экспериментальных исследований для изучения патологии мозгового кровообращения и его влияния на морфофункциональные особенности коры головного мозга.

Цель – для экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека необходимо представление об особенностях кровообращения головного мозга у крысы.

Кровоснабжение головного мозга крысы. Кровоснабжение головного мозга крысы включает приток крови по внутренним сонным артериям и позвоночным артериям. Виллизиев круг у крыс аналогичен артериальному кругу большого мозга человека.

Связь ангиоархитектоники с цитоархитектоникой мозга. Наличие модульной организации нейронов коры головного мозга связано с аналогичной структурой сосудистых сетей, так как образование последних зависит от организации нейронных ансамблей.

Вывод. Изложенные в статье сведения о значительном сходстве источников формирования виллизиева круга и его топографии у крыс и человека, а также сопоставимое анатомическое строение, морфометрические показатели сосудов и организация кровообращения головного мозга крысы указывают на возможность использования крыс для моделирования различной патологии головного мозга сосудистого генеза и последующей экстраполяции результатов на человека.

Ключевые слова: кровообращение, нейроны, головной мозг.

Abstract.

Introduction. The rat is one of the widely used objects of experimental researches for studying pathology of the cerebral circulation and its influence on the morphofunctional features of the cerebral cortex.

Objectives. In order to extrapolate the data obtained in the experiment to humans, an understanding of the peculiarities of cerebral circulation in the rat is necessary.

Rat's brain blood circulation. The blood supply to the brain of the rat includes the inflow of blood through internal carotid arteries and vertebral arteries. The circle of Willis in rats is analogous to the arterial circle of the human cerebrum.

The connection of angioarchitectonics with cerebral cytoarchitectonics. The presence of a modular organization of neurons of the cerebral cortex is connected with a similar structure of vascular networks, since the formation of the latter depends on the organization of neuronal ensembles.

Conclusions. The information presented in the article about the considerable similarity of the sources of the Willis circle formation and its topography in rats and humans, as well as the comparable anatomical structure, vessels morphometric parameters and the organization of the cerebral circulation of the rat indicate the possibility of using rats for modelling various pathologies of the cerebrovascular origin and subsequent extrapolation of the results to humans.

Key words: blood circulation, neurons, brain.

С целью изучения последствий ишемии и других расстройств кровообращения головного мозга у крыс и человека необходимы адекватные модели на животных. Головной мозг у человека и высших позвоночных, в том числе у крысы, интенсивно снабжается кровью. Крыса является одним из широко используемых объектов экспериментальных исследований для изучения патологии мозгового кровообращения и его влияния на морфофункциональные особенности коры головного мозга. Для возможной экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека необходимо представление об особенностях кровообращения головного мозга у крысы.

Сосудистые структуры являются важным элементом организации нервной системы, имеющим определяющее значение в пластичности и функциональной активности нейронов [1]. Энергия в головном мозге вырабатывается путем окисления глюкозы, в связи с чем нейрональная активность крайне зависима от состояния мозгового кровообращения и чувствительна к его нарушению. Неадекватность кровоснабжения головного мозга и снижение функциональной активности нейронов являются причиной цереброваскулярной патологии, приводя к инвалидизации организма, а также летальному исходу.

Кровоснабжение головного мозга крысы

Согласно современным представлениям, кровоснабжение головного мозга крысы включает приток крови по двум парам основных кровеносных сосудов: внутренним сонным артериям и позвоночным артериям. После достижения позвоночными артериями уровня над шейными позвонками, они сливаются в общую базальную артерию, которая проходит в основании моста по специальной ложбине. Внутренняя сонная артерия отдает среди прочих переднюю и среднюю мозговые артерии: первая ветвь разветвляется в мозолистом теле и на внутренней поверхности полушария, вторая разветвляется на наружной поверхности полушария [2, 3].

Артерии оболочек мозга и приносящее сосуды его паренхимы выстланы эндотелием с хорошо развитой базальной мембраной. Поверхностнее эндотелия лежит слой циркулярно расположенных гладких миоцитов, формирующих среднюю оболочку. Еще более поверхностно находится адвентициальная оболочка, которая во

внутри мозговых артериях является продолжением субарахноидального пространства.

В основном, кровоснабжение головного мозга осуществляется сонными артериями, передним и средними церебральными артериями, передней хориоидальной артерией, а также вертебробазилярной системой сосудов. В связи с более крупным калибром внутренних сонных артерий по сравнению с основной артерией основной приток крови (90%) к головному мозгу у крыс осуществляется по внутренним сонным артериям [2,4]. Внутренние сонные артерии проникают в полость черепа через рваное отверстие и делятся на каудальные и назальные соединительные артерии; последние переходят в средние мозговые артерии на уровне перекреста зрительных нервов. Затем назальные соединительные артерии, погружаясь в продольную щель мозга, или сливаются в непарную назальную мозговую артерию, или следуют параллельно обособленными стволами [2, 4, 5].

Церебральный артериальный (виллизиев) круг представляет собой многоугольный анастомоз, образованный проксимальными частями передней, средней и задней мозговых артерий, а также правой и левой задними сообщающимися артериями [2].

Виллизиев круг у крыс сформирован ветвями внутренней сонной артерии и базилярной артерии. Рострально он закрыт соединительной артерией, а каудально – правой и левой оконечными ветвями базилярной артерии. У крыс каудальные соединительные артерии являются важным анастомозом между системами сонных и позвоночных артерий, а постхиазматическая артерия связывает между собой назальные соединительные артерии и объединяет обе внутренние сонные артерии [2, 4, 5].

Виллизиев круг крыс по анатомическому строению и морфофункциональным характеристикам сосудов весьма схож с артериальным кругом головного мозга человека. Сосуды артериального круга мозга этих животных имеют аналоги среди артерий, формирующих виллизиев круг у человека. Так, например, назальные соединительные артерии аналогичны передним мозговым артериям человека, постхиазматическая ветвь подобна передней соединительной артерии, каудальные соединительные артерии соответствуют задним соединительным, а каудальные мозговые – задним мозговым артериям [4-6] (рис. 1).

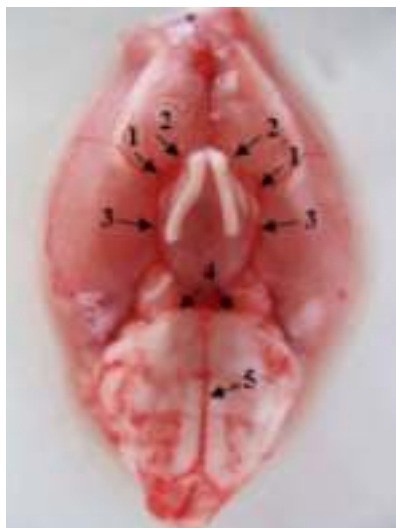


Рисунок 1 – Строение виллизиева круга у белой крысы: 1 – внутренняя сонная артерия; 2 – назальная соединительная артерия; 3 – каудальная соединительная артерия; 4 – каудальная мозговая артерия; 5 – основная артерия [4].

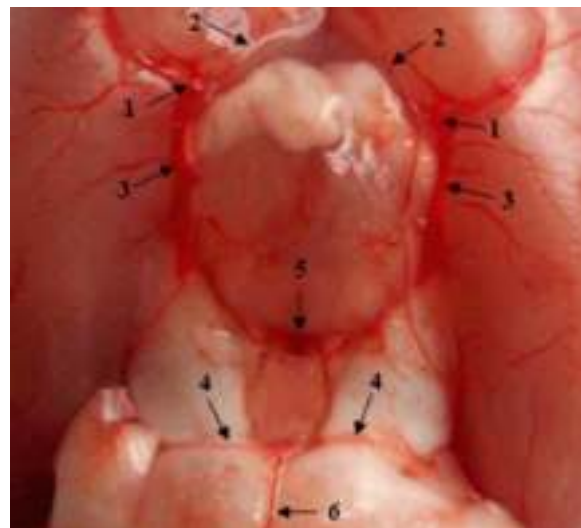


Рисунок 2 – Виллизиев круг белой крысы в виде «восьмерки»: 1 – внутренняя сонная артерия; 2 – назальная соединительная артерия; 3 – каудальная соединительная артерия; 4 – каудальная мозговая артерия; 5 – артерия, соединяющая каудальные соединительные артерии; 6 – основная артерия [4].

Наибольшие вариации в строении артериального круга у крыс проявляются в наличии постхиазматической артерии, а также в различии количественных показателей и морфометрических характеристик сосудов. Так, например, диаметр каудальных соединительных (каждая – около 0,16 мм) и каудальных мозговых артерий (0,13 мм) превышает в 1,5 раза диаметр назальных соединительных артерий (около 0,089 мм), а размеры внутренних сонных артерий (каждая – около 0,2 мм) превосходит диаметр основной артерии (0,17 мм) примерно в 1,2 раза [4, 6].

С наибольшей частотой (75%) у крыс встречается замкнутый виллизиев круг. При этом назальные соединительные артерии соединяются постхиазматической ветвью впереди перекреста зрительных нервов (рис. 1). В 50% случаев артериальный круг белой крысы напоминает формой «восьмерку» (рис. 2): каудальные соединительные артерии на поверхности моста соединяются дополнительной соединительной артерией, которая делит виллизиев круг на два кольца разного диаметра – большее краниальное и меньшее каудальное. В 25% виллизиев круг незамкнут и тогда правая и левая назальные соединительные артерии переходят каждая в соответствующую назальную мозговую артерию, не анастомозируя между собой [2, 4].

Венозные ветви, образуясь из нескольких

капилляров, под прямым или тупым углом вливаются в ствол внутримозговой вены. Крупные вены поверхности мозга построены из двух слоев эндотелия: собственно эндотелия вены и эндотелия ее влагалища с расположенной между ними прослойкой аморфного вещества. Адвентициальная оболочка вен головного мозга крысы не выражена и появляется лишь в случае их фиброза.

Объем венозных сосудов мозга в 2-3 раза превышает объем артериальной системы. Регулирующая роль венозной системы заключается прежде всего в перераспределении давления в сосудистой системе мозга. В кавернозных синусах эвакуации крови содействуют пульсирующие отрезки магистральных артерий. Обратный отток крови по венам внутрь черепа затруднен из-за наличия в них клапанов, препятствующих рециркуляции крови. Давление в венозных синусах головного мозга неодинаково, что обусловлено их анатомическими особенностями [7, 8].

Связующим звеном между артериями и венами головного мозга служит сеть капиллярных сосудов. Чем более значимы в функциональном отношении структуры головного мозга, тем интенсивнее их метаболизм и тем богаче представлена ангиоархитектоника капилляров [9, 10].

Кровеносные капилляры мозга крысы имеют ряд общих особенностей организации, приближающих их к аналогичным микрососудам в

органах с выраженными барьерными свойствами. В то же время их отличает отсутствие соединительнотканного окружения. В формировании кровеносных капилляров участвуют два типа клеток – эндотелиоциты и перициты. Эндотелиоциты – поляризованные клетки, имеющие апикальную и базальную поверхности. Морфологически эндотелий капилляров головного мозга не имеет фенестр, окружен перицитами и хорошо выраженной и непрерывной базальной мембраной. Дифференцированные эндотелиоциты характеризуются незначительным содержанием цитоплазматических органелл, за исключением митохондрий и небольшого числа везикул. Между клетками находится большое число десмосомоподобных соединений.

Гематоэнцефалический барьер образуют высокоспециализированные эндотелиальные клетки, обеспечивающие точный контроль над веществами, которые проникают в головной мозг. Структурную основу гематоэнцефалического барьера образует сеть сложных плотных межклеточных соединений, которая ограничивает парacellularную диффузию гидрофильных молекул. Кроме того, отсутствие фенестр и чрезвычайно низкая пиноцитотическая активность эндотелиальных клеток ингибируют трансцеллюлярный проход молекул через барьер. С другой стороны, для удовлетворения высоких метаболических потребностей ткани центральной нервной системы (ЦНС) специфические транспортные системы, избирательно выраженные в мембранах эндотелиальных клеток мозга в капиллярах, опосредуют направленную транспортировку питательных веществ в ЦНС или токсичных метаболитов из ЦНС. В местах отсутствия гематоэнцефалического барьера (нейроэндокринные ядра гипоталамуса, некоторые участки паренхимы мозга в непосредственном окружении III желудочка и вокруг полости IV желудочка) кровеносные капилляры имеют истонченную, фенестрированную эндотелиальную выстилку, которая обладает высокой степенью проницаемости для макромолекулярных соединений и гормонов [11-13]. В этих зонах выявляется хорошо развитая система малых пор, в связи с чем барьерные свойства слабо выражены [14-18].

Перициты группируются вокруг эндотелия капилляров и являются сократительными клетками, которые изменяют диаметр просвета и обеспечивают адаптированный кровоток, благодаря содержанию актиноподобных микрофиламентов.

Перициты являются очень важной клеточной составляющей гематоэнцефалического барьера. Они играют регуляторную роль в ангиогенезе головного мозга, образовании плотных соединений эндотелиальных клеток, дифференцировке гематоэнцефалического барьера, а также способствуют микроваскулярной вазодинамической способности и структурной стабильности. Перициты центральной нервной системы выполняют функции макрофагов и формируют нейроиммунную сеть гематоэнцефалического барьера. Они обладают уникальными функциональными характеристиками, критическими для патогенеза ряда цереброваскулярных, нейродегенеративных и нейроиммунных заболеваний. Перикапиллярный футляр образован глиальными клетками астроцитами [18].

Исследование изменений кровеносных сосудов коры больших полушарий, мозолистого тела, перегородки и хвостатого ядра мозга крыс с помощью ангиографии и гистологического анализа, выявило однотипность распределения сосудов в каждой из изученных областей. Однако плотность сосудов в единице объема в разных участках головного мозга различна. Распределение микрососудов в паренхиме головного мозга является важнейшим показателем энергопотребления и трофического обеспечения нейронов и зависит от удаления микрососудов от нейрона, размеров и формы тела клетки, условий гемодинамики, содержания в притекающей крови кислорода и нутриентов [19, 20].

Связь ангиоархитектоники с цитоархитектоникой мозга

Кора, покрывающая поверхности больших полушарий головного мозга, представлена пластом нейронов, организованных по экранному типу. Каждый слой коры головного мозга характеризуется определенным набором клеточных элементов – цитоархитектоникой. Структурно-функциональной единицей коры является модуль – вертикальная колонка нейронов, проходящая через все слои коры. Модуль является элементарной единицей обработки информации. Наличие модульной организации нейронов коры головного мозга связано с аналогичной структурой сосудистых сетей, так как образование последних зависит от организации нейронных ансамблей. Примером модульной организации нервной системы является столбчатая организация неокор-

текса мозга как крыс, так и человека. Цитоархитектурные области неокортекса состоят из меньших единиц, локальные нейронные цепи повторяются итеративно в каждой области. Модули могут различаться по типу и режиму нейрональной обработки данных. В пределах одного крупного региона мозга они имеют сходную организацию. Столбцы в цитоархитектурных областях, расположенных на некотором расстоянии друг от друга, но с некоторыми общими свойствами, могут быть связаны между собой. Однако сосудистые модули и их соотношение с цитоархитектоникой головного мозга изучено недостаточно. В корковых модулях первичной зрительной и соматосенсорной коры сосудистая организация соответствует нейрональной цитоархитектонике [21]. Сосудистая архитектура (ангиоархитектоника) определяет церебральный кровоток и кислородный метаболизм в головном мозге. Сосудистые структуры соответствуют границам нейронных модулей и окружены астроцитами, которые изолируют структурно-функциональные единицы мозга. Нейрососудистая единица представляет собой морфофункциональную структуру, состоящую из нейронов, астроцитов, перицитов и эндотелиальных и гладкомышечных клеток, регулирующих кровоток в определенной области мозга [22, 23].

Имеется ряд исследований, подтверждающих наличие связи между ангиоархитектоникой и цитоархитектоникой больших полушарий головного мозга крысы. При изучении распределения сосудов микроциркуляторного русла между модулями соматосенсорной коры мозга крыс была установлена положительная корреляция между распределением митохондриального фермента цитохромоксидазы и электрической и метаболической нейрональной активностью. В париетальной коре крыс подтверждена связь между активностью митохондриальных ферментов цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы и плотностью распределения сосудов микроциркуляторного русла в паренхиме мозга. Распределение сосудов напрямую зависит от функциональной активности отделов мозга и различных модулей коры [23-27].

С возрастом отмечаются значительные структурные перестройки ангиоархитектоники головного мозга, сопровождающиеся морфофункциональными изменениями астроцитов. При изучении возрастных изменений цитоархитектоники головного мозга крысы было выяснено, что

в соматосенсорной коре и ядерных центрах ствола распределение сосудов микроциркуляторного русла несколько отстоит во времени от изменений электрической и метаболической активности нейронов [27]. После повреждений и возрастных структурно-функциональных перестроек головного мозга изменение со стороны ангиоархитектоники и астроцитарного окружения сосудов носит в основном необратимый характер. Связь между ангиоархитектоникой с цитоархитектоникой также обусловлена уровнем проницаемости эндотелия сосудов и медиаторно-гормональными факторами – синтезом и выделением нейронами норадреналина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК или иных, специфичных для определенной области мозга биоактивных веществ [28, 29].

Заключение

Таким образом, изложенные выше сведения о значительном сходстве источников формирования виллизиева круга и его топографии у крыс и человека, а также сопоставимое анатомическое строение, морфометрические показатели сосудов и организация кровообращения головного мозга крысы указывают на возможность использования крыс для моделирования различной патологии головного мозга сосудистого генеза и последующей экстраполяции результатов на человека.

Литература

1. Долго-Сабуров, Б. А. Очерки функциональной анатомии кровеносных сосудов. К учению о коллатеральном кровообращении / Б. А. Долго-Сабуров. – Л., 1961. – 344 с.
2. Ноздрачев, Д. А. Анатомия крысы / Д. А. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
3. Valverde Salzman, M. High-resolution imaging of vessels in the isolated rat brain / M. F. Valverde Salzman, N. Logothetis, R. Pohmann // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2011. – Vol. 19. – P. 282.
4. Uston, C. Dr. Thomas Willis' Famous Eponym: The Circle Of Willis / C. Uston // Turk. J. Med. Sci. – 2004. – Vol. 34, N 4. – P. 271–274.
5. Трушель, Н. А. Сравнительная характеристика строения сосудов виллизиева круга головного мозга у человека и лабораторных животных / Н. А. Трушель // Воен. медицина. – 2009. – № 2. – С. 47–51.
6. Anatomical arrangement and distribution of the cerebral arterial circle in rats / A. Esteves [et al.] // J. Morphol. Sci. – 2013 Jan. – Vol. 32, N 2. – P. 132–139.
7. Frederickson, R. G. Blood vessels and tissue space associated with the brain of the rat / R. G. Frederickson, F. N. Low // Developmen. Dynamics. – 1969 Jun. – Vol. 125, N 2. – P. 123–145.
8. Brownlee, R. D. Arterial adaptations to altered blood flow /

- R. D. Brownlee, B. L. Langille // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1991 Jul. – Vol. 69, N 7. – P. 978–983.
9. Осадчий, Л. И. Участие эндотелийзависимого механизма в формировании реакций системной гемодинамики на увеличение объема крови / Л. И. Осадчий, Т. В. Балуева, И. В. Сергеев // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2003. – Т. 136, № 11. – С. 487–489.
10. Осадчий, Л. И. Механизмы формирования реакций системного кровообращения: роль эндотелиального фактора регуляции тонуса кровеносных сосудов / Л. И. Осадчий, Т. В. Балуева, И. В. Сергеев // *Изв. АН. Сер. биол.* – 2004. – № 3. – С. 335–339.
11. Гомазков, О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // *Кардиология.* – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 50–58.
12. Гурина, О. Ю. Ангиоархитектоника некоторых органов кролика в норме и при патологических воздействиях / О. Ю. Гурина, Ю. Г. Васильев, Р. А. Никишин // *Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов: экология и здоровье населения. Актуальные проблемы биологии и медицины : материалы междунар. конф. – Астрахань : АГМА, 2000. – С. 47–48.*
13. Balabanov, R. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier / R. Balabanov, P. Dore-Duffy // *J. Neurosci. Res.* – 1998 Sep. – Vol. 53, N 6. – P. 637–644.
14. Risau, W. Development of the blood-brain barrier / W. Risau, H. Wolburg // *Trends Neurosci.* – 1990 May. – Vol. 13, N 5. – P. 174–178.
15. Ангиогенез: образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов [и др.]. – М. : НИО Квартет, 1993. – 201 с.
16. Мотавкин, П. А. Капилляры головного мозга / П. А. Мотавкин, А. В. Ломакин, В. М. Черток. – Владивосток : ДВНЦ АН СССР, 1983. – 139 с.
17. Ballabh, P. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation and clinical implications / P. Ballabh, A. Braun, M. Nedergaard // *Neurobiol. Dis.* – 2004 Jun. – Vol. 16, N 1. – P. 1–13.
18. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis / M. Hellstrom [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 153, N 3. – P. 543–553.
19. Impact of drug size on brain tumor and brain parenchyma delivery after a blood-brain barrier disruption / M. Blanchette [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014 May. – Vol. 34, N 5. – P. 820–826.
20. Detecting tissue deterioration after brain injury: regional blood flow level versus capacity to raise blood flow / D. Feuerstein [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014 Jul. – Vol. 34, N 7. – P. 1117–1127.
21. Семенова, Л. К. Ансамблевая организация сенсомоторной коры в онтогенезе / Л. К. Семенова, Н. С. Шумейко // *Морфология.* – 1994. – Т. 107, № 2-12. – С. 38–42.
22. Васильева, В. А. Периоды микроструктурной перестройки сенсомоторной и задней ассоциативных областей коры большого мозга человека / В. А. Васильева, Н. С. Шумейко // *Рос. морфол. вед.* – 2001. – № 1/2. – С. 183–185.
23. Васильева, В. А. Структурные особенности нейронных группировок в различных полях зрительной коры большого мозга человека от рождения до 20 лет / В. А. Васильева // *Прикладные аспекты морфогенеза и регенерации в онтогенезе и эксперименте.* – Екатеринбург, 1996. – С. 13–16.
24. Argandoña, E. G. Effects of dark rearing on the vascularization of the developmental rat visual cortex / E. G. Argandoña, J. V. Lafuente // *Brain Res.* – 1996 Sep. – Vol. 732, N 1/2. – P. 43–51.
25. Bär, T. Morphometric evaluation of capillaries in different laminae of rat cerebral cortex by automatic image analysis: changes during development and aging / T. Bär // *Adv. Neurol.* – 1978. – Vol. 20. – P. 1–9.
26. Bennett, H. S. Morphological classification of vertebrate blood capillaries / H. S. Bennett, J. H. Luft, J. C. Hampton // *Am. J. Physiol.* – 1959 Feb. – Vol. 196, N 2. – P. 381–390.
27. A Working Module for the Neurovascular Unit in the Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area / Z. He [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2018 Jan. – Vol. 55, N 1. – P. 156–163.
28. Meininger, G. A. Cellular mechanism involved in the vascular myogenic response / G. A. Meininger, M. J. Davis // *Am. J. Physiol.* – 1992 Sep. – Vol. 263, N 3, pt. 2. – P. H647–H659.
29. Mountcastle, V. B. The columnar organization of the neocortex / V. B. Mountcastle // *Brain.* – 1997 Apr. – Vol. 120, pt. 4. – P. 701–722.

Поступила 26.10.2017 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Dolgo-Saburov BA. Essays on the functional anatomy of blood vessels. To the doctrine of collateral circulation. Leningrad, RF; 1961. 344 p. (In Russ.)
2. Nozdrachev DA, Polyakov EL. Anatomy of the rat. Saint-Petersburg, RF: Lan'; 2001. 464 p.
3. Valverde Salzmänn M, Logothetis N, Pohmann R. High-resolution imaging of vessels in the isolated rat brain. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2011;19:282.
4. Uston C. Dr. Thomas Willis' Famous Eponym: The Circle Of Willis. *Turk J Med Sci.* 2004;34(4):271-4.
5. Trushel' NA. Comparative characteristics of the structure of the vessels willisau circle of the brain in humans and laboratory animals. *Voen Meditsina.* 2009;(2):47-51. (In Russ.)
6. Esteves A, Freitas AC, Rossi-Junior WC, Fernandes G. Anatomical arrangement and distribution of the cerebral arterial circle in rats. *J Morphol Sci.* 2013 Jan;32(2):132-9.
7. Frederickson RG, Low FN. Blood vessels and tissue space associated with the brain of the rat. *Development Dynamics.* 1969 Jun;125(2):123-45. doi: 10.1002/aja.1001250202
8. Brownlee RD, Langille BL. Arterial adaptations to altered blood flow. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991 Jul;69(7):978-83.
9. Osadchij LI, Balueva TV, Sergeev IV. Participation of endothelium-dependent mechanism in the formation of systemic hemodynamic reactions to increase blood volume. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny.* 2003;136(11):487-9. (In Russ.)
10. Osadchij LI, Balueva TV, Sergeev IV. The mechanisms of formation reactions in the systemic circulation: the role of the endothelial factor regulating blood vessel tone. *Izv AN*

- Ser Biol. 2004;(3):335-9. (In Russ.)
11. Gomazkov OA. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Kardiologiya*. 2001;41(2):50-8. (In Russ.)
 12. Gurina OYu, Vasil'yev YuG, Nikishin RA. Angioarchitectonics of certain organs of the rabbit in norm and at pathological impacts. V: *Strukturnye preobrazovaniia organov i tkanei na etapakh ontogeneza v norme i pri vozdeistvii antropogennykh faktorov: ekologiya i zdorov'e naseleniia*. Aktual'nye problemy biologii i meditsiny: materialy mezhdunar konf. Astrakhan, RF: AGMA; 2000. P. 47-8. (In Russ.)
 13. Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res*. 1998 Sep;53(6):637-44. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980915)53:6<637::AID-JNR1>3.0.CO;2-6
 14. Risau W, Wolburg H. Development of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci*. 1990 May;13(5):174-8.
 15. Kupriyanov VV, Mironov VA, Mironov AA, Gurina OYu. Angiogenesis: formation, growth and development of blood vessels. Moscow, RF: NIO Kvartet; 1993. 201 p.
 16. Motavkin PA, Lomakin AV, Chertok VM. The capillaries of the brain. Vladivostok, RF: DVNTs AN SSSR; 1983. 139 p.
 17. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation and clinical implications. *Neurobiol Dis*. 2004 Jun;16(1):1-13. doi: 10.1016/j.nbd.2003.12.016
 18. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, Betsholtz C. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol*. 2001;153(3):543-53. doi: 10.1083/jcb.153.3.543
 19. Blanchette M, Tremblay L, Lepage M, Fortin D. Impact of drug size on brain tumor and brain parenchyma delivery after a blood-brain barrier disruption. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 May;34(5):820-6. doi: 10.1038/jcbfm.2014.14
 20. Feuerstein D, Takagaki M, Gramer M, Manning A, Endepols H, Vollmar S, et al. Detecting tissue deterioration after brain injury: regional blood flow level versus capacity to raise blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jul;34(7):1117-27. doi: 10.1038/jcbfm.2014.53
 21. Semenova LK, Shumeyko NS. The ensemble organization of the sensorimotor cortex in ontogenesis. *Morfologiya*. 1994;107(2-12):38-42. (In Russ.)
 22. Vasil'yeva VA, Shumeyko NS. Periods of microstructure restructuring of the sensorimotor and posterior associative regions of the human cerebral cortex. *Ros Morfol Ved*. 2001;(1-2):183-5. (In Russ.)
 23. Vasil'yeva VA. Structural features of neural groups in different fields of the visual cortex of the human brain from birth to 20 years. V: *Prikladnye aspekty morfogeneza i regeneratsii v ontogeneze i eksperimente*. Ekaterinburg, RF; 1996. P. 13-6. (In Russ.)
 24. Argandoña EG, Lafuente JV. Effects of dark rearing on the vascularization of the developmental rat visual cortex. *Brain Res*. 1996 Sep;732(1-2):43-51.
 25. Bär T. Morphometric evaluation of capillaries in different laminae of rat cerebral cortex by automatic image analysis: changes during development and aging. *Adv Neurol*. 1978;20:1-9.
 26. Bennett HS, Luft JH, Hampton JC. Morphological classification of vertebrate blood capillaries. *Am J Physiol*. 1959 Feb;196(2):381-90. doi: 10.1152/ajplegacy.1959.196.2.381
 27. He Z, Cui L, Ferguson SA, Paule MG. A Working Module for the Neurovascular Unit in the Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):156-163. doi: 10.1007/s12035-017-0729-6
 28. Meininger GA, Davis MJ. Cellular mechanism involved in the vascular myogenic response. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 2):H647-59. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.3.H647
 29. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain*. 1997 Apr;120(Pt 4):701-22.

Submitted 26.10.2017

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Бонь Е.И. – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;
Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bon L.I. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University; Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: e_bon@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: e_bon@list.ru – Lizaveta I. Bon.

ФОСФАТАЗОПОЗИТИВНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОЖИ БЕЛЫХ КРЫС В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

МЯДЕЛЕЦ О.Д.¹, ЛЕБЕДЕВА Е.И.¹, МЯДЕЛЕЦ Н.Я.²

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

²Витебский государственный медицинский колледж, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 37-47.

PHOSPHATASE-POSITIVE STEM CELLS OF THE SKIN OF WHITE RATS IN THE AGE ASPECT

MYADELETS O.D.¹, LEBEDEVA E.I.¹, MYADELETS N.Y.²

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

²Vitebsk State Medical College, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):37-47.

Резюме.

Введение. Изучение стволовых клеток (СК) кожи затруднено из-за отсутствия надежных критериев. Достоверными являются иммуногистохимические методы, требующие, однако, дорогостоящих реактивов. Щелочная фосфомоноэстераза (ЩФ) является одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности региональных стволовых клеток. Работ, посвященных описанию ЩФ-позитивных клеток в коже человека, недостаточно.

Цель исследования – выявить стволовые клетки в коже белых крыс в процессе постнатального онтогенеза с помощью ЩФ.

Материал и методы. Материалом для исследования явились полнослойные лоскуты кожи межлопаточной области белых крыс разных возрастов: новорожденные, 7-, 10-, 16-, 36- и 90-суточные. Из залитого в парафин материала готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином-эозином, ШИК-реакцией и орсеином. Из замороженного в жидком азоте материала готовили срезы, в которых выявляли активность ЩФ по методу М.Берстона.

Результаты. Установлено, что у новорожденных животных ЩФ-позитивные клетки немногочисленны в эпидермисе и волосяных фолликулах, но активность фермента высока в микрососудах дермы. Впервые в значительных количествах в эпидермисе и волосяных фолликулах фермент выявляется у 7-суточных животных. На 16-е и 36-е сутки жизни активность фермента в структурах кожи достигает максимума. В эпидермисе фермент обнаруживается не только в кератиноцитах базального, но и в шиповатом слое. Максимальная активность фермента выявлялась также в эпителии волосяных фолликулов, луковицы волосяного фолликула и в дермальном сосочке волоса.

Заключение. ЩФ является надежным критерием при выявлении всех видов региональных стволовых клеток кожи. В постнатальном онтогенезе обнаружены существенные изменения со стороны ЩФ-позитивных СК кожи. Параллельно с нарастанием морфогенетических процессов в эпидермисе, появлением, нарастанием количества СК происходит созревание базальной мембраны, в которой обнаруживаются участки, где окрашивание отсутствует. Они совпадают с участками отсутствия формазана в эпидермисе при выявлении ЩФ. В фазу анагена вокруг волосяных фолликулов появляется ЩФ-позитивный межклеточный матрикс, окружающий фолликулы. Волосяные сосочки и клетки волосяной луковицы (матрицы) в фазе анагена дают максимальную активность ЩФ.

Ключевые слова: кожа, региональные стволовые клетки, щелочная фосфомоноэстераза.

Abstract.

Introduction. The study of the skin stem cells is difficult due to the lack of reliable criteria. Immunohistochemical methods are reliable, however, they require expensive reagents. Alkaline phosphomonoesterase (AP) is one of the indicators

of totipotency of embryonic stem cells and pluripotency of regional stem cells. The amount of works devoted to the description of the AP-positive cells in the human skin is not enough.

Objectives. To identify stem cells in the skin of white rats in the process of postnatal ontogenesis with the help of AP.

Material and methods. The material of the study was full-layer skin flaps from the interblade area of white rats of different ages: newborns, of 7, 10, 16, 36 and 90 days. Paraffin sections were prepared from paraffin-embedded material, they were stained with hematoxylin-eosin, PAS-reaction and orsein. Slices were prepared from the frozen in liquid nitrogen material, then the activity of AP was detected in them by the method of M. Burstone.

Results. It has been established that in newborn animals, AP-positive cells are not numerous in the epidermis and hair follicles, but the activity of the enzyme is high in the microvessels of the dermis. For the first time the enzyme is detected in fair quantities in the epidermis and hair follicles, in 7-day animals. On the 16th and 36th day of their life, the activity of the enzyme in the structures of the skin reaches its maximum. In the epidermis, the enzyme is found not only in the keratinocytes of the basal, but also in the prickle-cell layer. The maximal activity of the enzyme was also detected in the epithelium of the hair follicles, bulb of the hair follicle and in the dermal papilla of the hair.

Conclusions. AP is a reliable criterion in the identification of all types of regional stem cells of the skin. In postnatal ontogenesis, essential changes of the AP-positive skin stem cells (SC) have been revealed. In parallel with the growth of morphogenetic processes in the epidermis, the appearance and increase in the number of SC, maturation of the basement membrane occurs, in which areas are found where there is no staining. They coincide with the areas of formazan absence in the epidermis while detecting AP. In the anagen phase AP-positive intercellular matrix, surrounding the follicles, appears. Hair papillae and cells of the hair bulb (matrix) in the anagen phase demonstrate the maximal activity of AP.

Key words: skin; regional stem cells; alkaline phosphomonoesterase.

Многослойный плоский ороговевающий эпителий кожи (эпидермис) является самой поверхностной тканью организма многих животных и человека. В процессе эволюции эпидермис приобрел замечательное свойство – способность его клеток к ороговению и превращению в мертвые роговые чешуйки – корнеоциты, которые обладают высокой устойчивостью к различным повреждающим факторам. В эпидермисе, как и в других многослойных эпителиях, существует так называемая стратификация – расслоение клеточных пластов в результате дифференцировки кератиноцитов при перемещении в вертикальном направлении. В базальном слое эпидермиса находятся стволовые клетки, которые тесно связаны с базальной мембраной. Это взаимодействие обеспечивает поляризацию базальных кератиноцитов, т.е. образование двух различных по строению клеточных полюсов (один из генеральных признаков эпителиев).

Важным качеством эпидермиса как ткани является поддержание тканевого гомеостаза. Тканевый гомеостаз эпидермиса обеспечивается следующими факторами: 1) делением стволовых клеток; 2) клеточной дифференцировкой; 3) перемещением клеток в вертикальном направлении; 4) апоптозом и слущиванием роговых чешуек с поверхности.

Важнейшим звеном в реализации тканевого гомеостаза в эпидермисе является клеточное

воспроизводство путем деления эпидермальных стволовых клеток (ЭСК). Как указывает Попов Б.В. (2010), в эпидермисе содержатся два вида клеток, способных к митотическому делению и играющих важную роль в регенераторных процессах: 1) редко делящиеся региональные эпидермальные стволовые клетки (РЭпСК) с высокими способностями к самоподдержанию и способностью к терминальной дифференцировке; 2) пролиферирующие транзиторные клетки. Клетки первой группы лежат на базальной мембране и тесно с ней взаимодействуют не только механически (с помощью полудесмосом), но и с помощью набора адгезионных молекул, таких как интегрины $\alpha 6$, $\beta 1$, катенины и др. Кроме того, у этих клеток имеются такие маркеры, как транскрипционные факторы Tcf-3 dN-p63 α , а также цитокератины 5, 14 [1].

Образующимися в результате деления этих клеток дочерними клетками формируется вторая группа (субпопуляция) способных к делению клеток – транзиторные клетки эпидермиса. Последние совершают 3-5 делений и в дальнейшем приступают к терминальной дифференцировке. Митотическая активность базальных клеток зависит от толщины эпителиального пласта и контролируется гормонами и факторами роста [1]. Если говорить традиционным языком гистологии, то эти два вида, способных к митотическому делению клеток, формируют так называемый

ростковый слой эпидермиса (слой Мальпиги) [2].

Как указывают Е.А. Воротеляк и В.В. Терских (2009), изучение стволовых клеток эпидермиса затруднено из-за отсутствия надежных критериев [3]. Считается, что стволовые клетки (СК) имеют упрощенное строение, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение и незначительное содержание органелл. Однако одни только морфологические методы исследования не могут позволить достоверно установить указанные клетки. В этом отношении более достоверными являются иммуногистохимические методы с выявлением цитокератинов K5, K14, K19 и белка p63. Последний является транскрипционным фактором и экспрессируется не только стволовыми кератиноцитами, но и частью транзиторных клеток. Показано, что изоформы p63 являются необходимыми для морфогенеза эпидермиса, в частности, для начала его стратификации. Эти изоформы необходимы также для поддержания целостности базальной мембраны и формирования шиповатого слоя эпидермиса [1, 2].

Щелочная фосфомоноэстераза (ЩФ) является одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности стромальных стволовых клеток [4]. При культивировании стволовые клетки секретируют в культуральную среду щелочную и кислую фосфомоноэстеразы, а также другие факторы. ЩФ является наиболее точным маркером стволовых клеток. Поэтому в коже максимальная экспрессия этого фермента определяется в раннем анагене. Она является индикатором индукционной способности дермального сосочка, а также эпидермиса и эпителия волосяного фолликула. Однако в культуре клеток со временем многие белки, характерные для интактных клеток дермального сосочка, в том числе и ЩФ, практически не определяются, и индукционный потенциал клеток исчезает. Это связывают с изменением клеточного микроокружения в культуре ткани. Очевидно, это же происходит и по мере завершения в коже морфогенетических процессов. Экспрессия щелочной фосфомоноэстеразы указывает в основном на то, что в клетках идет процесс репрограммирования, но не обязательно отражает полностью репрограммированное состояние. Таким образом, выявление ее с помощью гистоэнзимологических реакций может позволить достаточно полно судить о наличии стволовых клеток и морфогенетических процессах в коже.

Целью настоящего исследования явилось выявление стволовых клеток в коже белых крыс в

процессе постнатального онтогенеза с помощью фермента щелочной фосфомоноэстеразы.

Материал и методы

Материал для настоящего исследования был получен в ходе выполнения экспериментов в период времени с 1980 по 1987 г. и в последующем по некоторым соображениям был использован не в полной мере. В связи с резко возросшим в настоящее время интересом к стволовым клеткам тканей, в том числе и к региональным стволовым клеткам кожи в частности, возникла необходимость вернуться к полученным ранее материалам и рассмотреть их с точки зрения учения о стволовых клетках кожи. Поскольку материал был задокументирован, в том числе и фотографически и заархивирован, это оказалось несложным.

Материалом для исследования явились полнослойные лоскуты кожи межлопаточной области белых беспородных крыс разных возрастов: 0 суток (новорожденные), 7-, 10-, 16-, 36- и 90- суточные. Образцы кожи разрезали на 2 части. Одну часть помещали на полоску фильтровальной бумаги, к которой кожа в силу адгезивных свойств соединительной ткани прочно прилипала, маркировали и помещали в фиксатор Буэна на 24 ч. Из этой части образцов готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином-эозином, ШИК-реакцией и орсеином. Вторую часть образцов вместе с маркировочной полоской фильтровальной бумаги заворачивали в кусочек тонкой фольги и помещали в сосуд Дьюара с жидким азотом ((температура жидкого азота составляет -190°C). Спустя некоторое время замороженный материал переносили в криостат, где готовили срезы толщиной 10 мкм, помещали их на предметные стекла и фиксировали нанесением на них нескольких капель ацетона. ЩФ выявляли методом азосочетания по М. Берстону с использованием фосфата нафтола AS-MX и прочного синего RR. Это сочетание красителей является наилучшим для выявления ЩФ в коже [5]. Гистопрепараты подвергались микрофотографированию и архивированию. Излагаемый в настоящей статье материал ранее не публиковался.

Результаты и обсуждение

Кожа новорожденных крысят представляет собой сильно недоразвитый орган, имеющий вид

тонкой полупрозрачной пленки, через которую просвечиваются кровеносные сосуды. Она содержит неразвитые зачатки волос и не содержит сальных желез. Волосяной покров отсутствует.

Эпидермис у новорожденных животных толстый и состоит из 5-7 рядов клеток, а также рогового слоя и является более толстым, чем у крыс других возрастов. Один, нижний, ряд является базальным слоем, 2-3 ряда включают шиповатый и 3-4 ряда – зернистый слой клеток с большим количеством гранул кератогиалина разной величины. Роговой слой достаточно хорошо развит, рыхлый (рис. 1). Активность щелочной фосфоэстеразы в эпидермисе на большем протяжении отсутствует и выявляется в единичных кератиноцитах.

Граница между эпидермисом и дермой ровная из-за того, что эпидермис не формирует гребешков, отсутствуют и сосочки дермы. Дермо-эпидермальное соединение (базальная мембрана) эпидермиса при окраске по методу ШИК и орсеином бледная, тонкая, часто размытая, неотчетливая или прерывистая (рис. 2). Дерма тонкая, имеет клеточное строение, при этом основными клетками в ней являются фибробласты с признаками функциональной активности. Волокнистый аппарат не выражен. Разделение дермы на сосочковый и сетчатый слои отсутствует. В дерме находятся зачатки многочисленных волосяных фолликулов, которые не достигают поверхности эпидермиса. ЩФ в волосяных фолликулах не выявляется. Она выявляется с максимальной степенью выраженности в микрососудах дермы, которые являются практически единственными фосфатазопозитив-

ными структурами в этот срок (рис. 3).

Спустя 7 суток после рождения крысят в эпидермисе и волосяных фолликулах появлялись фосфатазопозитивные клетки, локализующиеся в базальном слое эпидермиса и наружном волосяном влагалище. И те, и другие давали умеренно выраженную реакцию на фермент. К этому времени волосяной покров животных достаточно выражен, благодаря ему кожа имеет специфический бархатистый вид. В это время в эпидермисе уменьшалось количество клеточных рядов в шиповатом и зернистом слоях. В дерме отмечалась активация процессов фолликулогенеза. Количество фибробластов в ней возрастало, появлялись коллагеновые фибриллы значительной толщины и отдельные тучные клетки.

На 16-е сутки жизни у животных сформировался достаточно выраженный, длинный и густой волосяной покров. Толщина эпидермиса, а также активность и распространенность выявления щелочной фосфоэстеразы в нем возрастали. Фермент выявлялся не только в кератиноцитах базального, но и в клетках нижних рядов шиповатого слоев. Однако распределение фермента как в базальном, так и шиповатом слоях эпидермиса было неравномерным, участки его высокой активности чередовались с участками ее отсутствия. Базальная мембрана эпидермиса при окрасках ШИК-реакцией и орсеином становилась отчетливой, интенсивно окрашенной, однако участки снижения интенсивности или отсутствия окрашивания в ней сохранялись (рис. 4). При этом данные участки совпадали с участками отсутствия в кератиноцитах эпидермиса активности ЩФ.

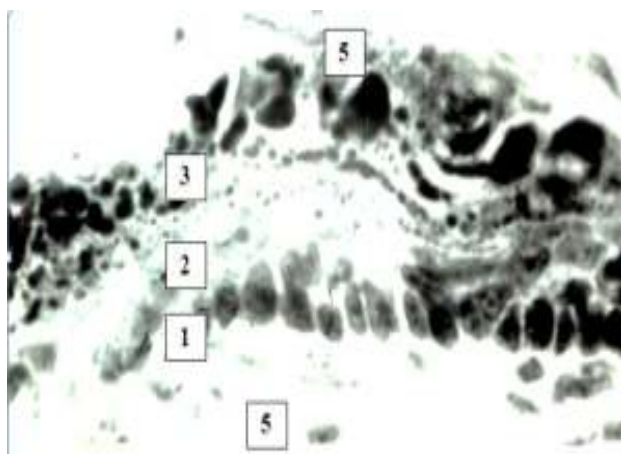


Рисунок 1 – Кожа новорожденных крысят. Гематоксилин и эозин. х400: 1 – базальный, 2 – шиповатый, 3 – зернистый, 4 – роговой слой эпидермиса; 5 – дерма.

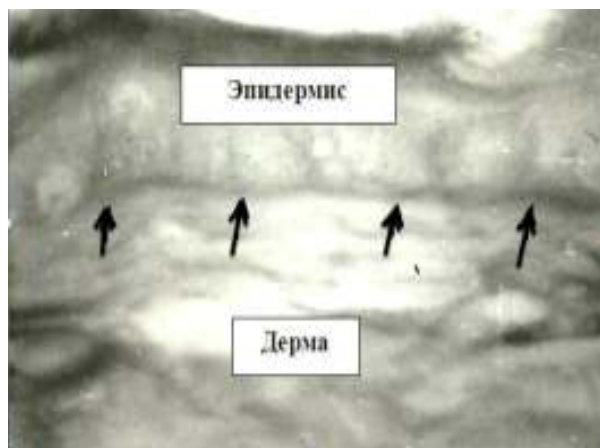


Рисунок 2 – Базальная мембрана эпидермиса кожи новорожденных крысят. ШИК-реакция. х600. Стрелками указано дермо-эпидермальное соединение (базальная мембрана).

Толщина дермы увеличивалась, появлялись достаточно толстые волокна в сетчатом слое, и формировался сосочковый слой. Помимо фибробластов, в дерме обнаруживались макрофаги и тучные клетки. Волосяные фолликулы находились в фазе анагена. В них в наружном корневом влагалище выявлялась достаточно высокая активность щелочной фосфомоноэстеразы, которая определялась также и в волосяном сосочке, причем в последнем в максимальном объеме – до сплошного темно-синего цвета. Вокруг формирующихся во-

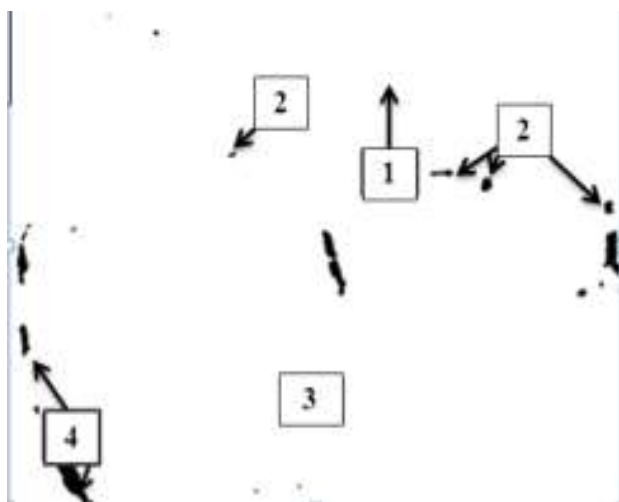


Рисунок 3 – Щелочная фосфатаза в эпидермисе новорожденных крысят выявляется в единичных базальных кератиноцитах эпидермиса. Максимально она выявляется в гемокapиллярах дермы кожи.

Метод М. Берстона. $\times 100$: 1 – эпидермис;

2 – единичные ЩФ-позитивные кератиноциты в базальном слое эпидермиса; 3 – гемокapилляры; 4 – дерма, 4 – ЩФ-позитивные микрососуды в дерме.



Рисунок 4 – Базальная мембрана эпидермиса (дермо-эпидермальное соединение) у крысят на 16-е сутки жизни. ШИК-реакция. $\times 400$.

Стрелки указывают на интенсивно окрашенные участки, между которыми находятся слабо окрашенные участки.

лосяных фолликулов появлялись участки ЩФ-позитивного внеклеточного матрикса.

Наиболее выраженные морфогенетические процессы в коже крыс происходили на 36-е сутки жизни. К этому времени волосяной покров у животных по морфологическим признакам во многом напоминал таковой у взрослых животных. Толщина эпидермиса снижалась, он приобретал вид эпидермиса взрослых крыс. В то же время, в эпидермисе часто обнаруживались митотически делящиеся клетки (рис. 5), что свидетельствует о продолжающихся морфогенетических процессах.

В это время в эпидермисе и наружном корневом влагалище волосяных фолликулов существенно возрастала активность щелочной фосфомоноэстеразы (рис. 6). При этом она выявлялась неравномерно: в отдельных участках носила сливной характер, когда невозможно было определить границы отдельных клеток. При этом иногда гранулы формазана выявлялись и в клеточных ядрах (это, возможно, является артефактом, поскольку обычно указывается, что ядра клеток не содержат этот фермент. Вместе с тем, Э. Пирс (1960) считает, что ЩФ в ядре все же определяется. В других же участках фермент выявлялся в минимальном количестве. В некоторых участках ЩФ определялась только в базальном слое, однако чаще он обнаруживался и в клетках нижних рядов шиповатого слоя (транзиторных клетках). В эпителии волосяных фолликулов характер распределения активности ЩФ был похож на таковой в интерфолликулярном эпителии (рис. 6).

Интенсивно окрашенных на фермент участков межклеточного вещества было значи-

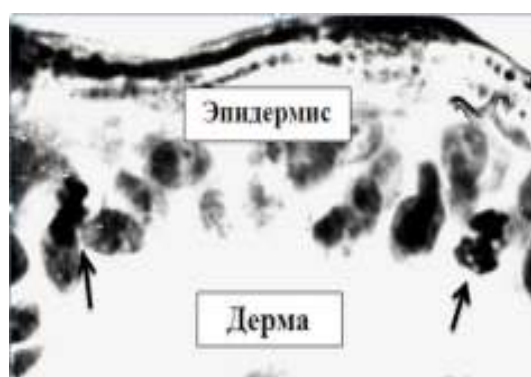


Рисунок 5 – Митотически делящиеся клетки в эпидермисе 36-суточных крыс (показаны стрелками).

Гематоксилин и эозин. $\times 600$.

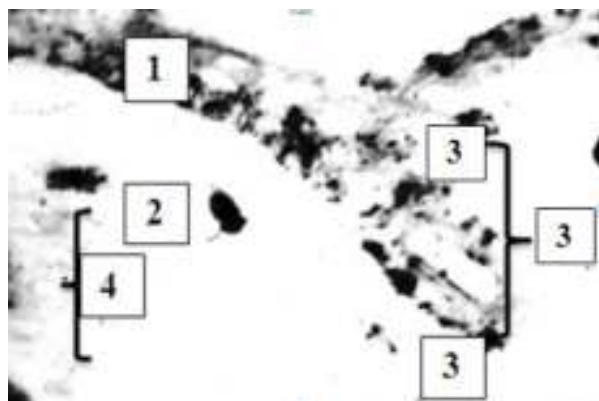


Рисунок 6 – Эпидермис 36-суточных животных.

Щелочная фосфоноэстераза в эпидермисе и эпителии волосяных фолликулов.

Метод М. Берстона. х400.

- 1 – эпидермис; 2 – фосфатазопозитивные микрососуды в дерме; 3 – волосяной фолликул; 4 – фосфатазопозитивное межклеточное вещество.

тельно больше, чем слабо окрашенных или неокрашенных совсем.

Как известно, эпителий волосяного фолликула представляет собой своеобразный инвагинат (дубликатуру) росткового слоя эпидермиса (его базальный и шиповатый слой). Фермент с высокой активностью выявлялся в основном в слоях наружного корневого влагалища, обращенных к дерме (в базальном и наружных рядах шиповатого слоев), т.е. в тех же слоях, что и в эпидермисе. Реже фермент определялся в клетках наружного влагалища, непосредственно прилежащих к внутреннему волосяному влагалищу. Кроме того, максимальная активность фермента обнаруживалась в волосяных сосочках формирующихся волос и волосяной луковице. В дерме на 36-е сутки выявлялась максимальная активность ЩФ в гемомикрососудах.

Таким образом, обнаружено явление, не обсуждавшееся ранее в доступной литературе. Оно заключается в том, что на 16-36-е сутки жизни животных установлена достаточно выраженная (особенно на 36-е сутки жизни животных) положительная реакция на ЩФ внеклеточного матрикса дермы (рис. 6). Чаще это окрашивание локализовалось в области расположения волосяных фолликулов, окружая их в виде своеобразной муфты, однако такие участки встречались и в других зонах. Возможно, это те участки, максимум активности фермента в которых оказался в других срезах препарата.

Как уже упоминалось, щелочная фосфо-

ноэстераза является одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности стромальных стволовых клеток. Ее определение используется для визуализации указанных клеток. Так, С.С. Целуйко и соавт. (2014, 2017) с помощью ЩФ выявляли стволовые клетки эпителия трахеи при воздействии на организм низких температур и показали усиление при этом регенераторных свойств эпителия на фоне введения антиоксидантных препаратов дигидрокверцитина и арабиногалактана [6, 7]. При культивировании стволовые клетки секретируют в культуральную среду щелочную и кислую фосфатазы и другие факторы. Щелочная фосфатаза является наиболее точным маркером стволовых клеток. Поэтому в коже наибольшая экспрессия этого фермента определяется в раннем анагене. Она является индикатором индукционной способности дермального сосочка, а также эпидермиса и эпителия волосяного фолликула под воздействием регуляторных факторов [4]. Однако в культуре клеток со временем многие белки, характерные для интактных клеток дермального сосочка, в том числе и щелочная фосфоноэстераза, практически не определяются, и индукционный потенциал клеток исчезает. Это связывают с изменением клеточного микроокружения в культуре ткани. Очевидно, это же происходит и по мере завершения в коже морфогенетических процессов. Экспрессия ЩФ указывает в основном на то, что в клетках идет процесс репрограммирования, но не обязательно отражает полностью репрограммированное состояние [4].

Сказанное выше, возможно, объясняет тот факт, почему у новорожденных животных при наличии в дерме большого количества зачатков волосяных фолликулов щелочная фосфоноэстераза в них и в эпидермисе отсутствует. Это может быть связано с изменением микроокружения стволовых клеток, поскольку сам факт рождения является для организма животных сильным стрессирующим состоянием. Поэтому стволовые клетки эпидермиса и волосяных фолликулов переходят в неактивное состояние, и процессы морфогенеза эпидермиса и фолликулогенеза, начавшиеся и происходившие во внутриутробном периоде (о чем свидетельствует большая толщина эпидермиса и зачатков волосяных фолликулов в дерме), временно остановились. Произошло также подавление активности щелочной фосфоноэстеразы. В последующие сроки, уже в постнатальном периоде, на 7-36-е сутки жизни, происходила постепенная адаптация крысят к существованию вне

материнского организма, сопровождавшаяся суперактивацией процессов морфогенеза и резким возрастанием активности ЩФ.

В связи с обнаружением при выявлении ЩФ в коже интенсивного окрашивания межклеточного вещества дермы вокруг формирующихся волосных фолликулов можно предположить, что при формировании волос в раннем постнатальном онтогенезе задействована не только щелочная фосфомоноэстераза кератиноцитов, но и ЩФ, секретируемая клетками во внеклеточный матрикс, и данный фермент становится важным участником формирования волосных фолликулов, воздействуя на события в дифференцирующихся клетках извне. Это предположение, на наш взгляд, подтверждается отмеченным выше фактом, что при культивировании вне организма стволовые клетки секретируют в культуральную среду щелочную и кислую фосфатазы и другие факторы [4]. На наш взгляд, клетками, осуществляющими секрецию щелочной фосфомоноэстеразы, могут быть фибробласты, адипоциты, не исключено участие и других клеток.

Одним из кандидатов на источники щелочной фосфатазы может являться белая жировая ткань (БелЖТ). Во-первых, кожа является местом самых крупных скоплений этой ткани: ею сформирован один из самых протяженных слоев органа – гиподерма. Кроме того, жировая ткань из гиподермы на значительном протяжении проникает и в дерму [5, 8]. Вокруг волосных фолликулов, сальных и потовых желез (т.е. источников стволовых клеток) она образует мощные муфты. Во-вторых, жировая ткань очень богата снабжена кровеносными микрососудами, территория вокруг которых является излюбленным местом локализации стволовых клеток. В-третьих, уже давно (Н.Н. Аничков и соавт., 1951 и др.) было показано, что жировая ткань активно участвует в регенераторном процессе в коже. В ней в первой появляются клетки воспалительного инфильтрата и тонкостенные кровеносные микрососуды. На основе этой ткани формируется грануляционная соединительная ткань, являющаяся морфогенетически активной тканью. При разворачивании раневого процесса в коже в воспалительные и новообразовательные изменения последовательно вовлекаются все новые порции БелЖТ, которая становится грануляционной тканью, давая, как известно, новые фибробласты.

В-четвертых, БелЖТ – самообновляющаяся ткань, состоящая из: 1) основных клеток -

адипоцитов, 2) клеток стромально-васкулярной клеточной фракции (СВКФ) и 3) межклеточного вещества [9]. В состав СВКФ входят стволовые клетки жировой ткани, являющиеся ключевым его компонентом, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, а также находящиеся внутри сосудов форменные элементы крови. Содержание в жировой ткани взрослого человека стволовых клеток наибольшее по сравнению с другими их источниками. Так, в частности, в 1 см³ БелЖТ содержится в 100-1000 раз больше стволовых клеток, чем в 1 см³ костного мозга [9].

Как видно из собственных исследований, при формировании волосного покрова структурно оформлялась и базальная мембрана эпидермиса. Она давала интенсивную фуксинофилию при проведении ШИК-реакции.

Появление фосфатазопозитивных кератиноцитов в эпидермисе сопровождалось усилением окраски базальной мембраны (дермо-эпидермального соединения). В связи с этим следует привести следующие литературные данные, суммированные в прекрасном обзоре Е.А. Воротеляк и В.В. Терских [3]. При дифференцировке кератиноцитов базального слоя они теряют контакт с базальной мембраной в результате того, что на их плазмолеммах уменьшается количество интегринов $\alpha 6$ и $\beta 1$. Происходит также замена цитокератинов 5 и 14 на цитокератины 15 и 19. В последнее время установлено, что региональные эпидермальные СК содержат транскрипционный фактор р63, который может являться маркером стволовых клеток эпидермиса и относится к семейству белков, включающих белки р53 и р73. Он является важнейшим белком в отношении морфогенеза эпидермиса. Мыши, лишенные этого белка, не способны к стратификации эпидермиса, т.е. не могут формировать слои и базальную мембрану. Их эпидермис состоит из терминально дифференцированных кератиноцитов, расположенных непосредственно на дерме. Показано (M.I. Koster et al., 2007), что на начальных стадиях морфогенеза эпидермиса изоформа р63 α индуцирует экспрессию компонента внеклеточного матрикса FrasI, необходимого для поддержания целостности базальной мембраны, а затем – экспрессию киназы ИКК α , обеспечивающую формирование шиповатого слоя.

Таким образом, появление и увеличение количества фосфатазопозитивных кератиноцитов

в эпидермисе могут являться одним из условий для созревания базальной мембраны эпидермиса, что и показано в настоящем исследовании.

На 90-е сутки жизни животных кожа имела строение, характерное для половозрелых крыс. В это время у животных наблюдалась смена волос и большинство фолликулов находились в фазе роста, т.е. анагена. При этом в эпидермисе и волосяных фолликулах выявлялась высокая активность ЩФ. Кроме того, фермент выявлялся не только в эпителии наружного корневого влагалища, но и (с максимальной активностью) в волосяной луковице и дермальном волосяном сосочке (рис. 7, 8). При этом окрашивание в них было настолько интенсивным и носило настолько сливной характер, что различить отдельные структуры как в сосочке, так и в волосяной матрице было невозможно. Это позволяет предположить, что окрашивание захватывает не только клетки волосяного сосочка, но и его внеклеточного матрикса.

Как указывают Е.А. Воротеляк и В.В. Терских [3], в настоящее время накоплено много убедительных доказательств того, что мультипотентные стволовые клетки эпидермиса сконцентрированы в волосяном фолликуле, т.е. защищены от вредных факторов внешней среды местоположением. Неопровержимым подтверждением этого является тот факт, что неглубокие

раны кожи заживают только при размножении стволовых клеток волосяного фолликула, потомки которых мигрируют вверх и эпителизируют рану. Однако через несколько недель после заживления раны меченые потомки фолликулярных стволовых клеток из эпидермиса исчезают.

Поэтому предполагается, что в волосяном фолликуле содержатся стволовые клетки, которые осуществляют экстренную репарацию эпидермиса, быстро восстанавливая дефект кожи за счет генерации популяции короткоживущих транзиторных клеток для временного восстановления дефекта. В условиях нормы регенерация эпидермиса осуществляется за счет его собственных стволовых клеток. На основании этого сделан вывод, что в эпителии кожи содержится иерархия стволовых клеток с разным пролиферативным потенциалом, причем клетки с наибольшим потенциалом находятся в эпителии волосяных фолликулов [3].

Как оказалось, развитием волосяных фолликулов управляет один из костных морфогенетических белков (КМБ или BMP, «Bone morphogenetic protein»), который находится в клетках волосяного сосочка и кодируется соответствующим геном [10, 11]. Этот белок во многом определяет биохимический «портрет» клеток волосяного сосочка. Он является цитокином, и его главная функция – регуляция развития костной и хрящевой тканей.

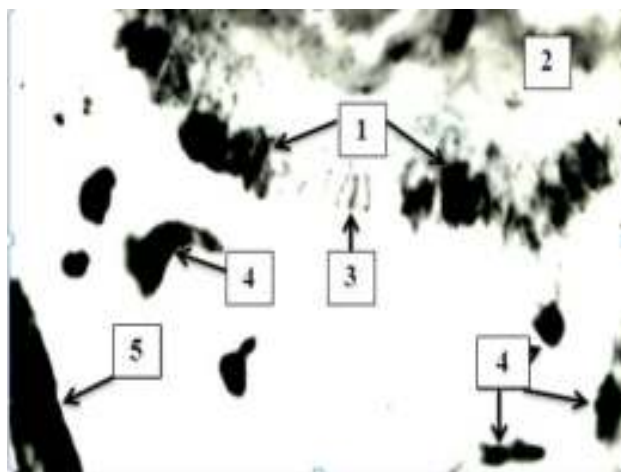


Рисунок 7 – Щелочная фосфатаза в коже 90-суточных крыс. Метод азосочетания по М. Берстону. x400:

- 1 – базальный слой эпидермиса, участки с максимальной активностью ЩФ;
- 2 – роговой слой эпидермиса (отслоен);
- 3 – микрососуды с максимальной активностью фермента;
- 4 – волосяной фолликул с максимальной активностью фермента в наружном корневом влагалище.

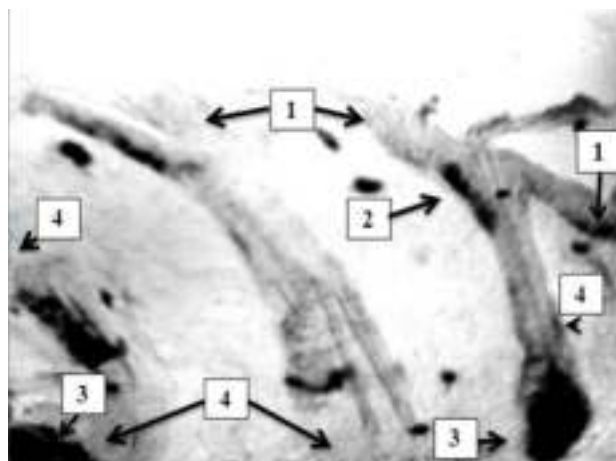


Рисунок 8 – Кожа крысы на 90-е сутки жизни.

- Щелочная фосфатаза. Метод азосочетания по М. Берстону. x100: 1 – эпидермис; справа – активность фермента отсутствует, слева – высокая активность фермента; 2 – высокая активность ЩФ в наружном корневом влагалище в области волосяной воронки; 3 – максимальная активность ЩФ в волосяном фолликуле; 4 – ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс вокруг волосяных фолликулов.

Как выяснилось, кроме участия в формировании опорно-двигательной системы, белки КМБ играют роль в регуляции дифференцировки и пролиферации эпителиальных стволовых клеток, как во взрослом организме, так и в эмбриогенезе.

Роль костного морфогенетического белка 6 (КМБ-6) была установлена в результате экспериментального исследования активности различных веществ, в норме присутствующих в тканевой «нише» волосяного фолликула [10, 11]. В качестве биохимического признака клеток волосяного фолликула авторы выбрали активность щелочной фосфатазы, которая сохранялась длительное время только при воздействии КМБ, но не любого другого из 23 протестированных авторматериалов. При обработке КМБ других клеток (например, дермальных фибробластов или остеобластов), также содержащих активную щелочную фосфоэстеразу и другие характерные для клеток волосяного сосочка белки, активность этих генов волосяного сосочка, отвечающих за развитие волос, практически не изменяется.

Как известно, волосяной сосочек представлен рыхлой соединительной тканью, отличающейся по строению от рыхлой соединительной ткани другой локализации. В ней существенно преобладают клетки и основное вещество, тогда как волоконный состав скудный [5]. Из клеток в нем находятся в основном фибробласты. Следовательно, источником ЩФ в волосяном сосочке могут являться фибробласты и их предшественники, т.е. стволовые клетки фибробластов. Поскольку окраска на ЩФ дермального волосяного сосочка сплошная и максимальная, и клетки в нем не выявляются, то можно предположить, что межклеточное вещество его также является ЩФ-позитивным. Топографически волосяной фолликул располагается в непосредственной близости к камбиальным клеткам волосяной луковицы, обеспечивающим рост волос в длину, и волосяной сосочек считается продуцентом индукторов для этих клеток [10, 11]. Одним из таких индукторов может являться щелочная фосфоэстераза дермального волосяного сосочка.

Заключение

1. Щелочная фосфоэстераза является надежным критерием при выявлении всех видов региональных мезенхимальных стволовых клеток кожи. Ее определение позволяет подробнее изучить морфогенез эпидермиса в постнатальном периоде онтогенеза.

2. В процессе постнатального онтогенеза белых крыс обнаружены существенные изменения со стороны СК кожи. У новорожденных животных ЩФ выявляется в основном в микрососудах дермы и в единичных кератиноцитах базального слоя эпидермиса. Спустя 7 сут после рождения в эпидермисе и в наружном корневом влагалище появляются очаги фосфатазопозитивных кератиноцитов, локализующихся в основном в базальном слое. В последующие сутки жизни (16-90-е сут) ЩФ-позитивные кератиноциты обнаруживаются и в клетках шиповатого слоя. В фазу анагена активность ЩФ и количество фосфатазопозитивных кератиноцитов резко возрастает.

3. Параллельно с нарастанием морфогенетических процессов в эпидермисе происходит созревание базальной мембраны, где обнаруживаются участки, в которых окрашивание отсутствует. Эти участки совпадают с участками отсутствия формазана в эпидермисе при выявлении щелочной фосфоэстеразы.

4. В фазу анагена вокруг волосяных фолликулов появляется ЩФ-позитивное межклеточное вещество, которое охватывает фолликулы в виде муфты. В межфолликулярных участках окраска его либо существенно ниже, либо она отсутствует.

5. Волосяные фолликулы и клетки волосяной луковицы (матрицы) в фазе анагена дают максимальную активность ЩФ. При этом окрашивание двух этих структур дает сплошной сливной характер, что позволяет предположить окрашивание не только клеток сосочка, но и его межклеточного вещества.

6. Можно предположить, что ЩФ, демонстрирующая наличие в коже стволовых клеток, является индуктором в ней морфогенетических процессов.

Литература

1. Попов, Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток : учеб.-метод. пособие / Б. В. Попов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 319 с.
2. Заварзин, А. А. Сравнительная гистология / А. А. Заварзин. – СПб. : Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2000. – 520 с.
3. Воротеяк, Е. А. Стволовые клетки эпителиальных тканей / Е. А. Воротеяк, В. В. Терских // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 53–74.
4. Репрограммирование клеток дермальной папиллы человека до плюрипотентного состояния / И. А. Мучкаева [и др.] // Acta Nature. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 48–57.
5. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / под ред. В. Е. Соколова, Р. П. Женева. – М. :

Наука, 1988. – 280 с.

6. Целуйко, С. С. Гистохимическая локализация кислой и щелочной фосфатаз в эпителии трахеи при холодовом воздействии / С. С. Целуйко, Н. П. Красавина // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 66. – С. 34–40.
7. Влияние природных антиоксидантов на регенерацию эпителия слизистой оболочки трахеи при общем охлаждении организма / С. С. Целуйко [и др.] // Дальневосточ. мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 95–99.
8. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М. : Мед. лит., 2006. – 752 с.
9. Парфенова, Е. В. Стромальные клетки жировой ткани:

молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, Д. О. Трактует, В. А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4–35.

10. Rendl, M. BMP signaling in dermal papilla cells is required for their hair follicle-inductive properties / M. Rendl, L. Polak, E. Fuchs // Genes Dev. – 2008 Feb. – Vol. 22, N 4. – P. 543–557.
11. Rendl, M. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle / M. Rendl, L. Lewis, E. Fuchs // PLoS Biol. – 2005 Sep. – Vol. 3, N 11. – P. e331.

Поступила 06.03.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Popov BV. Introduction into cell biology of stem cells: ucheb-metod posobie. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2010. 319 p. (In Russ.)
2. Zavarzin AA. Comparative histology. Saint-Petersburg: Izd-vo S-Peterb un-ta; 2000. 520 p. (In Russ.)
3. Vorotelyak EA, Terskikh VV. Stem cells of epithelial tissues. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 53-74. (In Russ.)
4. Muchkaeva IA, Dashinimaev EB, Artyukhov AS, Myagkova EP, Vorotelyak EA, Egorov EE, i dr. Reprogramming of human dermal papilla cells to pluripotent state. Acta Nature. 2014;6(1):48-57. (In Russ.)
5. Sokolov VE, Zhenevskaya RP. Guide to the study of the skin of mammals. Moscow, RF: Nauka; 1988. 280 p. (In Russ.)
6. Tseluyko SS, Krasavina NP. Histochemical localization of acid and alkaline phosphatase in the epithelium of the trachea during cold exposure. Biul Fiziologii Patologii Dykhaniia. 2017; Vyp 66:34-40. (In Russ.)

7. Tseluyko SS, Gorbunov MM, Namakonova VS, Krasavina NP. The effect of natural antioxidants on the regeneration of the epithelium of the tracheal mucosa in General cooling of the body. Dal'nevostoch Med Zhurn. 2014;(1):95-9. (In Russ.)
8. Myadelets OD, Adaskevich VP. Morphological dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 752 p. (In Russ.)
9. Parfenova EV, Traktuev DO, Tkachuk VA. Adipose tissue stromal cells: molecular characteristics, antigenic properties and prospects for use in the treatment of cardiovascular diseases. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 4-35. (In Russ.)
10. Rendl M, Polak L, Fuchs E. BMP signaling in dermal papilla cells is required for their hair follicle-inductive properties. Genes Dev. 2008 Feb;22(4):543-57. doi: 10.3410/f.1108862.566008
11. Rendl M, Lewis L, Fuchs E. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. PLoS Biol. 2005 Sep;3(1):e331. doi: 10.1371/journal.pbio.0030331

Submitted 06.03.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Лебедева Е.И. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Мяделец Н.Я. – преподаватель гистологии и генетики, Витебский государственный медицинский колледж.

Information about authors:

Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lebedeva E.I. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Myadelets N.Y. – lecturer of histology and genetics, Vitebsk State Medical College.

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

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Elena I. Lebedeva.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К ПРЕПАРАТАМ ДЛЯ ФАГОТЕРАПИИ

ТАПАЛЬСКИЙ Д.В.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 47-54.

SENSITIVITY OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* NOSOCOMIAL ISOLATES TO THE PREPARATIONS FOR PHAGOTHERAPY

TAPALSKI D.V.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):47-54.

Резюме.

Цель – определить чувствительность клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* с различными уровнями антибиотикорезистентности к препаратам для фаготерапии.

Материал и методы. Для 162 клинических изолятов *P.aeruginosa*, выделенных в 2010-2014 гг. от госпитализированных пациентов в пяти регионах Беларуси, определена чувствительность к 4 препаратам для фаготерапии (спот-тест) и 8 антибиотикам (диско-диффузионный метод). Проведено выделение литических бактериофагов из речной воды и определен спектр их активности.

Результаты. Показано широкое распространение *P.aeruginosa* с экстремальной антибиотикорезистентностью (25,9% от общего числа изолятов). Нечувствительными к цефтазидиму были 31,5% изолятов, цефепиму – 66,0%, имипенему – 84,6%, меропенему – 95,7%, азтреонаму – 82,1%, ципрофлоксацину – 96,9%, амикацину – 87,0%. Все изоляты сохраняли чувствительность к колистину. Чувствительными к «Бактериофагу псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь) были 25,3% изолятов *P.aeruginosa*, к «Бактериофагу псевдомонас аеругиноза» (г. Н. Новгород) – 22,2%, к «Секстафагу» (г. Пермь) – 24,1%, к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному (г. Уфа)» – 15,4%. Показано, что уровень литической активности препаратов бактериофагов в 1,3-2,6 ниже в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P.aeruginosa* по сравнению с антибиотикочувствительными изолятами. Из объектов внешней среды получены фаголизаты, способные с интенсивностью «4+» лизировать XDR изоляты *P.aeruginosa*, устойчивые к действию имеющихся препаратов для фаготерапии.

Заключение. Выявлена недостаточная микробиологическая активность коммерчески доступных препаратов бактериофагов с заявленной активностью в отношении *P.aeruginosa*. Расширение спектра активности препаратов для фаготерапии может быть выполнено путем включения в их состав новых литических бактериофагов *P.aeruginosa*, выделенных из водных объектов.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотики, антибиотикорезистентность, бактериофаги, вода, литическая активность.

Abstract.

Objectives. To determine the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates with different antibiotic resistance levels to the preparations for phagotherapy.

Material and methods. Sensitivity of 162 *P.aeruginosa* clinical isolates obtained in 2010-2014 from hospitalized patients in five Belarusian regions to 4 preparations for phagotherapy (spot-test) and 8 antibiotics (disk-diffusion method) was determined. The lytic bacteriophages from river water samples were isolated and their activity spectrum was determined.

Results. The high prevalence of extremely antibiotic-resistant *P.aeruginosa* (25,9% of the total number of isolates) was shown. 31,5% of isolates were insensitive to ceftazidime, 66,0% – to cefepime, 84,6% – to imipenem, 95,7% – to meropenem, 82,1% – to aztreonam, 96,9% – to ciprofloxacin, and 87,0% – to amikacin. All isolates were sensitive to colistin. 25,3% of *P.aeruginosa* isolates were sensitive to «*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage» (Perm city), 22,2% –

to «*Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage» (Nizhni Novgorod city), 24.1% – to «Sextaphage» (Perm city), 15.4% – to «Pyobacteriophage polyvalent, purified» (Ufa city). The lytic activity level of bacteriophages preparations was shown to be 1.3-2.6 times lower in relation to extremely antibiotic-resistant *P.aeruginosa* isolates as compared with the antibiotic-sensitive isolates. The phage lysates capable to lyse with intensity «4+» the XDR *P.aeruginosa* isolates resistant to the action of existing phagotherapy preparations were obtained from external environment objects.

Conclusions. Insufficient microbiological activity of commercially available bacteriophages preparations with the claimed activity in relation to *P.aeruginosa* was found. The expansion of the activity spectrum of preparations used for phagotherapy can be performed by including in their composition new lytic *P.aeruginosa* bacteriophages isolated from environmental water samples.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotics, antibiotic resistance, bacteriophages, water, lytic activity.

Pseudomonas aeruginosa является важным для системы здравоохранения оппортунистическим микроорганизмом, входящим в группу «ESKAPE» [1]. Это один из наиболее распространенных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [2]. Опасность *P.aeruginosa* определяется рядом ее уникальных свойств, среди которых выраженная генетическая пластичность и способность в течение короткого времени приобретать устойчивость ко многим антимикробным препаратам (АМП) [3]. Важной проблемой антибиотикотерапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, является повсеместное увеличение резистентности к карбапенемам, связанное в том числе с приобретением генов металло-β-лактамаз (МБЛ). Продуценты МБЛ как правило имеют ассоциированную устойчивость к большинству не-β-лактамных АМП за счет сцепления генов антибиотикорезистентности и сохраняют чувствительность только к полимиксинам [4]. На фоне неуклонно нарастающей антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* и появления штаммов с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью (XDR – extensively drug resistance, PDR – pandrug resistance) ведется поиск альтернативных стратегий антимикробной терапии, одной из которых является использование литических бактериофагов [5, 6]. Накоплен значительный опыт использования синегнойных бактериофагов для лечения раневых инфекций и инфекций мочевыводительной системы [7]. В Великобритании успешно завершена II фаза клинических исследований поливалентного препарата бактериофагов BioPhage-PA, предназначенного для лечения хронических отитов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P.aeruginosa* [8].

Важными достоинствами фаготерапии являются специфичность взаимодействия и узкий спектр активности бактериофагов, что позволяет избежать характерных для антибиотикотерапии осложнений, связанных с подавлением нормаль-

ной микрофлоры. При этом узкий спектр активности отдельных фагов *P.aeruginosa* может быть компенсирован путем использования «фаговых коктейлей» – комбинаций из нескольких литических фагов с разными спектрами активности [9]. Имеется целый ряд коммерчески доступных препаратов для фаготерапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, выпускаемых предприятиями иммунобиологической промышленности Российской Федерации (предприятия НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде) и Грузии (АО «Биохимфарм», Тбилиси), из них на белорусском фармацевтическом рынке представлен только «Секстафаг» (НПО «Биомед», Пермь).

Важной проблемой фаготерапии инфекций может стать формирование устойчивости к бактериофагам у возбудителей. Первичная фазорезистентность бактерий может быть связана с отсутствием специфических рецепторов для бактериофагов на поверхности микробной клетки [10]. Заслуживает внимания распространение приобретенной устойчивости к бактериофагам среди *P.aeruginosa* [11, 12]. В этой связи, определение чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов является не менее важным, чем определение чувствительности к антибиотикам, и должно выполняться перед проведением фаготерапии [13].

В доступной литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению чувствительности *P.aeruginosa* к препаратам бактериофагов. На ограниченных выборках микроорганизмов показана чувствительность от 43 до 72% изолятов *P.aeruginosa* к различным препаратам для фаготерапии [12, 14]. Практически отсутствуют данные по чувствительности к препаратам для фаготерапии микроорганизмов XDR- и PDR-фенотипами.

Цель работы – определить чувствительность клинических изолятов *P.aeruginosa* с раз-

личными уровнями антибиотикорезистентности к препаратам для фаготерапии.

Материал и методы

В исследование включено 162 клинических изолята *P.aeruginosa*, выделенных в 2010-2014 гг. от госпитализированных пациентов в организациях здравоохранения пяти регионов Беларуси (Гомель – 56 изолятов, Могилев – 56 изолятов, Витебск – 28 изолятов, Минск – 20 изолятов, Гродно – 2 изолята).

Все микроорганизмы были выделены из различных видов клинического материала – мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи в диагностически значимых количествах. Повторные штаммы, выделенные от одного пациента, исключались. Первичная идентификация микроорганизмов была выполнена с использованием ручных коммерческих тест-систем API 20NE (bioMérieux, Франция) или автоматизированным методом на микробиологических анализаторах VITEK 2 Compact с использованием идентификационных карт VITEK 2 GN (bioMérieux, Франция). Реидентификация выполнена методом матричной лазерной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI – TOF) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция).

В исследование включено 4 фаговых препарата производства НПО «Микроген» с заявленной производителем активностью против *P.aeruginosa*: «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (г. Уфа), «Секстафаг» (г. Пермь) «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь), «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Н.Новгород). Препараты бактериофагов транспортировались в лабораторию в термоконтейнерах с хладоэлементами, до использования хранились в лаборатории при температуре $6\pm 2^\circ\text{C}$. Перед тестированием необходимые объемы препаратов выдерживались в течение 2 ч при комнатной температуре.

Определение диапазона действия бактериофагов в отношении клинических изолятов микроорганизмов проводился капельным методом (спот-тест) в 90-мм чашках Петри на агаре Мюллера-Хинтона (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия). Для приготовления инокулюма использовали чистые суточные бактериальные культуры, выращенные на скошенном ГРМ-агаре (ГНЦ ПМБ, Оболенск). В центрифужную пробирку с

5 мл изотонического раствора хлорида натрия стерильным хлопковым тампоном вносили необходимое количество бактериальной культуры до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра), соответствующей $1,5 \times 10^8$ микробных клеток/мл. Инокуляцию проводили хлопковым тампоном. Удаляли избыток инокулюма, отжимая тампон о стенки пробирки. Инокулюм наносили на поверхность среды частыми штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60° . После инокуляции чашки подсушивали в течение 30-60 мин при комнатной температуре, накрыв их стерильными бумажными фильтрами. На подсушенную поверхность пипеткой по шаблону наносились препараты бактериофагов в объеме 20 мкл. Чашки повторно подсушивали 15-30 мин, закрывали, переворачивали и инкубировали 18-20 ч при температуре 37°C . Учет степени лизиса выполняли по четырехкрестной системе (рис. 1). Результаты от 3+ до 4+ учитывали как положительные реакции. Исследование проводили в трех повторях.

Чувствительность *P.aeruginosa* к 8 антибактериальным препаратам (цефепиму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, амикацину, колистину) определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона. При выполнении исследования, учете и интерпретации результатов руководствовались стандартом EUCAST [15]. Использовали стандартные картонные диски для определения чувствительности в картриджах (BD Sensi-Disc Susceptibility Test Discs, Becton Dickinson, США). Качество исследований контролировали штаммами *E.coli* ATCC 25922 и *P.aeruginosa* ATCC 27853. Для характеристики микроорганизмов использовались общепринятые категории: чувствительные (S), умеренно устойчивые (I), устойчивые (R). Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно устойчивые и устойчивые микроорганизмы.

Профили резистентности штаммов строились автоматически по результатам интерпретации диаметров зон подавления роста с помощью программного обеспечения микробиологической лаборатории WHONET 5.6 (ВОЗ, Женева). При попадании значения в категорию «устойчивый» (R) или «умеренно устойчивый» (I) в профиле указывается краткое обозначение

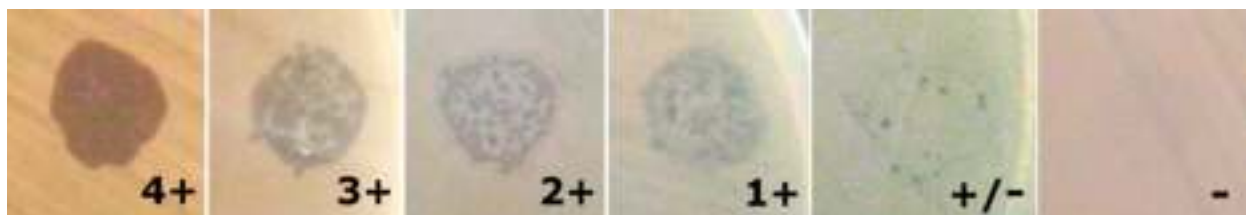


Рисунок 1 – Учет степени лизиса бактериальных изолятов препаратами бактериофагов:

- 4+ – сливной (полный) лизис;
- 3+ – полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса;
- 2+ – наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятен лизиса);
- 1+ – наличие в месте нанесения капли фага от 20 до 50 колоний фага;
- +/- – наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага;
- – полное отсутствие лизиса.

антибактериального препарата. При попадании в категорию «чувствительный» (S) – буквенное обозначение препарата в профиле не приводится. Если бактериальный изолят был чувствителен ко всем протестированным препаратам («нулевой» профиль резистентности), профиль обозначался как (0).

Для обнаружения бактериофагов, активных в отношении XDR изолятов *P.aeruginosa*, проведен отбор проб речной воды (р. Сож, р. Днепр, р. Березина, р. Свислочь). Вода отбиралась в стерильные стеклянные флаконы в объеме 500 мл и до выполнения исследования хранилась в термоконтейнерах при $6 \pm 2^\circ\text{C}$. Для проведения исследования 100 мл воды смешивали со 100 мл триптон-соевого бульона (BD, США) двойной концентрации (60 г дегидратированной среды на 1 л воды).

Для тестирования использовали культуры *P.aeruginosa*, устойчивые к препаратам бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген». Из суточных культур, выращенных на ГРМ-агаре, готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 3,0 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. Во флаконы со смесью из образца воды и питательной среды вносили бактериальные суспензии (одновременно 4-5 изолятов) до конечной концентрации 5×10^6 микробных клеток/мл. Инкубацию проводили в течение 48 ч в шейкере-инкубаторе при 35°C с постоянным низкочастотным встряхиванием. Бульонные культуры переносили в стерильные 50 мл полипропиленовые пробирки (Sarstedt, Германия) и центрифугировали для осаждения микробных клеток 15 мин при 5000 об/мин. Супернатант фильтровали через фильтры Filtropur S

0,45 (Sarstedt, Германия). Спектр активности полученных фаголизатов определяли в спот-тесте.

Результаты и обсуждение

Результаты определения литической активности коммерчески доступных препаратов бактериофагов представлены в таблице 1. В целом отмечен невысокий уровень активности препаратов в отношении *P.aeruginosa*. Так, достаточный уровень литической активности (3+ или 4+) препарата «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза», (г. Пермь) определен только для 25,4% изолятов. Другие препараты, потенциально эффективные против *P.aeruginosa*, лизировали с достаточной активностью еще меньшее количество изолятов (от 15,4% до 24,1%).

Выявлены значительные уровни резистентности *P.aeruginosa* к антибактериальным препаратам. Нечувствительными к цефтазидиму были 31,5% изолятов, к цефепиму – 66,0%, к имипенему – 84,6%, к меропенему – 95,7%, к азтреонаму – 82,1%, к ципрофлоксацину – 96,9%, к амикацину – 87,0%. Все изоляты сохраняли чувствительность к колистину. Профили антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* представлены на рисунке 2. Преобладающими профилями являлись FER IMP MEM ATM CIP AN (нечувствительность к цефепиму, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину и амикацину) – 25,9% изолятов и FER CAZ IMP MEM ATM CIP AN (нечувствительность ко всем тестируемым препаратам, за исключением колистина) – 25,9% изолятов. Таким образом, среди *P.aeruginosa* выявлено 25,9% XDR изолятов (чувствительность сохраняется только к колистину).

Фаготерапия могла бы явиться альтернати-

Таблица 1 – Спектр литической активности препаратов бактериофагов в отношении *P.aeruginosa*

	Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Пермь)		Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Н. Новгород)		Секстафаг (г. Пермь)		Пиобактериофаг поливалентный очищенный (г. Уфа)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
«4+»	12	7,4	13	8,0	10	6,2	9	5,6
«3+»	29	17,9	23	14,2	29	17,9	16	9,9
«2+»	34	21,0	28	17,3	39	24,1	26	16,0
«1+»	34	21,0	23	14,2	25	15,4	26	16,0
«+/-»	19	11,7	8	4,9	15	9,3	17	10,5
«-»	34	21,0	67	41,4	44	27,2	68	42,0
Всего чувствительных	41	25,3	36	22,2	39	24,1	25	15,4
Всего устойчивых	121	74,7	126	77,8	123	75,9	137	84,6

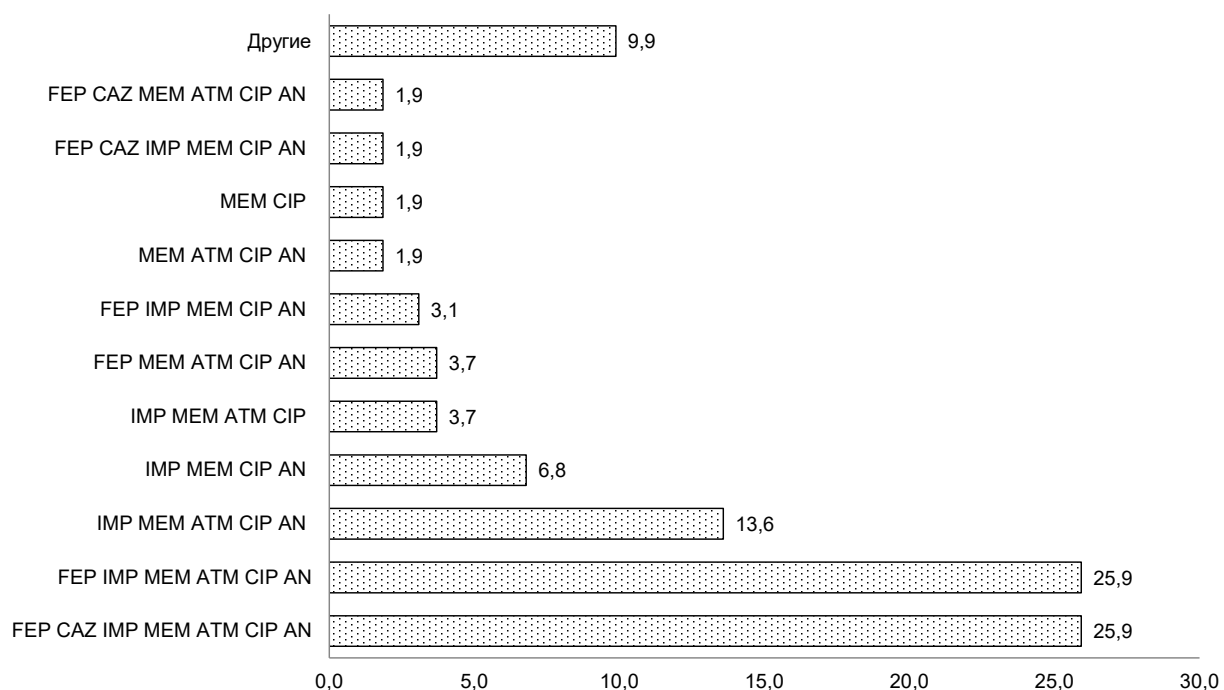


Рисунок 2 – Профили антибиотикорезистентности клинических изолятов *P.aeruginosa*:
 FEP – цефепим, CAZ – цефтазидим, IMP – имипенем, MEM – меропенем, ATM – азтреонам,
 CIP – ципрофлоксацин, AN – амикацин.

вой для лечения инфекций, вызванных XDR микроорганизмами. В этой связи проведен сравнительный анализ чувствительности к препаратам бактериофагов для антибиотикочувствительных изолятов *P.aeruginosa* (имеющих чувствительность к четырем или более из восьми протестированных антибактериальных препаратов) и XDR изолятов, чувствительных только к колистину. Результаты представлены на рисунке 3. Отмечено значительное снижение (в 1,3-2,6 раза) доли

фагочувствительных изолятов среди XDR штаммов микроорганизмов по сравнению со штаммами, сохраняющими чувствительность к четырем и более антибиотикам. Различия для «Пиобактериофага поливалентного очищенного» являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Из речной воды были выделены бактериофаги, активные в отношении ряда XDR карбапенмрезистентных изолятов *P.aeruginosa*, устойчивых к действию препаратов бактериофагов

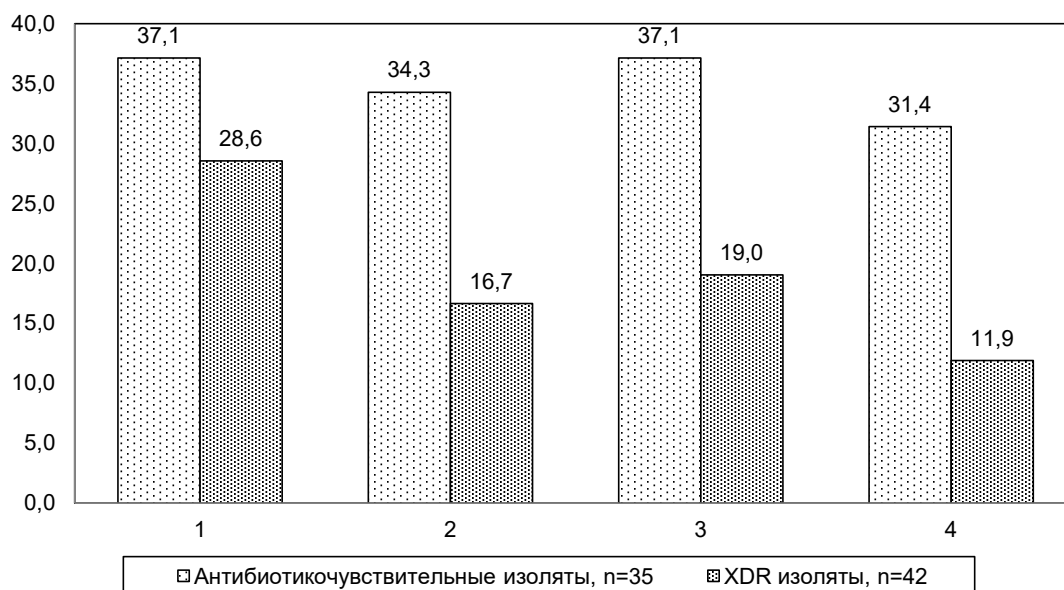


Рисунок 3 – Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *P.aeruginosa* с различными уровнями антибиотикорезистентности (% фагочувствительных изолятов с активностью лизиса «3+» или «4+»): 1 – «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь), 2 – «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Н. Новгород), 3 – «Секстафаг», 4 – «Пиобактериофаг поливалентный очищенный».



Рисунок 4 – Результаты определения чувствительности изолятов *P.aeruginosa* P-10, P-19 и P-21 к бактериофагу FP-33 из образцов речной воды, спот-тест.

производства ФГУП «НПО «Микроген». Получены фаголизаты, которые с интенсивностью не менее «3+» лизировали изоляты *P.aeruginosa*. Наиболее широким спектром литической активности обладал бактериофаг FP-33, который с интенсивностью «4+» лизировал 47,2% изолятов, устойчивых ко всем из коммерчески доступных препаратов (рис. 4, табл. 2).

Заключение

Обнаружено широкое распространение *P.aeruginosa* с XDR-фенотипом, 25,9% включенных в исследование изолятов сохраняли чувстви-

тельность только к колистину. Выявлена недостаточная микробиологическая активность (не более 15,4-25,3% чувствительных изолятов) коммерчески доступных препаратов бактериофагов с заявленной активностью в отношении *P.aeruginosa*.

Показано, что уровень литической активности препаратов бактериофагов в 1,3-2,6 ниже в отношении XDR-изолятов *P.aeruginosa* по сравнению с антибиотикочувствительными изолятами ($p < 0,05$ для «Пиобактериофага поливалентного очищенного»).

Из объектов внешней среды получены фаголизаты, способные с интенсивностью не менее 3+ лизировать XDR изоляты *P.aeruginosa*, устой-

Таблица 2 – Спектр литической активности препаратов для фаготерапии и бактериофага FP-33, выделенного из речной воды, в отношении *P.aeruginosa* (спот-тест)

Изолят	Лаб. №	Город	Фагочувствительность (интенсивность лизиса)			
			Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Пермь)	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг FP-33 (фаголизат из образца речной воды)
<i>P.aeruginosa</i>	P-2	Могилев	1	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-10	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-14	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-15	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-19	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-20	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-21	Могилев	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-143	Минск	0	0	0	4
<i>P.aeruginosa</i>	P-154	Могилев	0,5	0	0	4

чивые к действию фаговых препаратов производства ФГУП «НПО «Микроген».

Работа выполнена при финансовой поддержке Научно-производственного объединения по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения Российской Федерации (договор №767/14 от 13 мая 2014 г., № госрегистрации 20142463 от 06.10.2014).

Литература

- Pendleton, J. N. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2013 Mar. – Vol. 11, N 3. – P. 297–308.
- Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 / М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–41.
- Чеботарь, И. В. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция / И. В. Чеботарь, Ю. А. Бочарова, Н. А. Маянский // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 308–319.
- Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 132–152.
- Loc-Carrillo, C. Pros and cons of phage therapy / C. Loc-Carrillo, S. T. Abedon // Bacteriophage. – 2011 Mar. – Vol. 1, N 2. – P. 111–114.
- Viertel, T. M. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multi-drug-resistant pathogens / T. M. Viertel, K. Ritter, H. P. Horz // J. Antimicrob. Chemother. – 2014 Sep. – Vol. 69, N 9. – P. 2326–2336.
- Асланов, Б. И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б. И. Асланов // Мед. совет. – 2015. – № 13. – С. 106–110.
- A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to anti-biotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy / A. Wright [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 2009 Aug. – Vol. 34, N 4. – P. 349–357.
- Krylov, V. N. Bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: long-term prospects for use in phage therapy / V. N. Krylov // Adv. Virus Res. – 2014. – Vol. 88. – P. 227–278.
- Labrie, S. J. Bacteriophage resistance mechanisms / S. J. Labrie, J. E. Samson, S. Moineau // Nat. Rev. Microbiol. – 2010 May. – Vol. 8, N 5. – P. 317–327.
- Асланов, Б. И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противозаразительной практике / Б. И. Асланов, Р. Х. Яфаев, Л. П. Зуева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 5. – С. 72–76.
- Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники / Н. И. Габриэлян [и др.] // Вестн. трансплантологии и искусствен. органов. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 26–32.
- Инновационные направления использования бактериофагов в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации / А. В. Алешкин [и др.] // Бактериология. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 22–31.
- Тапальский, Д. В. Препараты бактериофагов и комбинации антибиотиков: in vitro активность в отношении изолятов *Pseudomonas aeruginosa* ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью / Д. В. Тапальский //

Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 242–248.

15. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone

diameters. Version 6.0 [Electronic resource] / The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – 2016. – Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Поступила 03.03.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Mar;11(3):297-308. doi: 10.1586/eri.13.12
2. Eydel'shteyn MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Mikotina AV, Shek EA, i dr. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Russian hospitals: results of multi-center epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. *Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia*. 2017;19(1):37-41. (In Russ.)
3. Chebotar' IV, Bocharova YuA, Mayanskiy NA. Mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics and their regulation. *Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia*. 2017;19(4):308-19. (In Russ.)
4. Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu, Shevchenko OV, Tapal'skiy DV, Azizov IS, Dsouza DV, i dr. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria producing metal-beta-lactamase in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia*. 2012;14(2):132-52. (In Russ.)
5. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011 Mar;1(2):111-114. doi: 10.4161/bact.1.2.14590
6. Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria: novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69(9):2326-36. doi: 10.1093/jac/dku173
7. Aslanov BI. Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global resistance to antibiotics. *Med Sovet*. 2015;(13):106-10. (In Russ.)
8. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to an-tibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009 Aug;34(4):349-57. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x
9. Krylov VN. Bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: long-term prospects for use in phage therapy. *Adv Virus Res*. 2014;88:227-78. doi: 10.1016/B978-0-12-800098-4.00005-2
10. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. doi: 10.1038/nrmicro2315
11. Aslanov BI, Yafaev RKh, Zueva LP. Ways of rational use of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 2003;(5):72-6. (In Russ.)
12. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Spirina TS, Prudnikova SA, Romashkina LYu. Investigation of antibiotic and phage sensitivity of nosocomial strains of microbes isolated from patients of Transplantology clinic. *Vestn Transplantologii Iskusstven Organov*. 2011;13(3):26-32. (In Russ.)
13. Aleshkin AV, Svetoch EA, Volozhantsev NV, Kiseleva IA, Rubal'skiy EO, Ershova ON, i dr. Innovative directions of use of bacteriophages in the sphere of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation. *Bakteriologiya*. 2016;1(1):22-31. (In Russ.)
14. Tapal'skiy DV. Bacteriophage preparations and antibiotic combinations: in vitro activity against isolates *Pseudomonas aeruginosa* ST235 with extreme antibiotic resistance. *Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia*. 2016;18(4):242-8. (In Russ.)
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0 [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 14]. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Submitted 03.03.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Тапальский Д.В. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Tapalski D.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Тапальский Дмитрий Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246050, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Dmitry V. Tapalski.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

СВЕТЛИЦКАЯ О.И.¹, ЮДИНА О.А.², КАШАНСКИЙ Р.В.², КАНУС И.И.¹

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

²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 55-62.

THE MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF THE INNER ORGANS LESION IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE VIRAL AND BACTERIAL ETIOLOGY

SVETLITSKAYA O.I.¹, YUDINA O.A.², KASHANSKI R.V.², KANUS I.I.¹

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

²City Clinical Pathologicoanatomic Bureau, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):55-62.

Резюме.

Цель – установить морфологические особенности поражения дыхательной системы и других внутренних органов у умерших с острым респираторным дистресс-синдромом вирусно-бактериальной этиологии.

Материал и методы. Проанализированы результаты патологоанатомического исследования 151 умершего с внегоспитальной пневмонией, осложнившейся развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Данное исследование выполнено в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Оценивали макроскопические и микроскопические изменения во внутренних органах: легких, сердце, головном мозге, почках и надпочечниках. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином, по ГрамуMSB (марциус, скарлет, блю).

Результаты. Установлены морфологические особенности поражения легких, сердца, головного мозга, почек и надпочечников у 151 умершего с тяжелым течением внегоспитальной пневмонии, осложнившейся развитием ОРДС. Обнаружены патоморфологические признаки геморрагически-некротического трахеобронхита и острого диффузного альвеолярного повреждения легких. Морфологические изменения в других органах носили неспецифический характер и были обусловлены развитием системного воспалительного ответа организма.

Заключение. В патоморфологической картине при гриппе преобладали поражения легких, связанные с цитопатическим действием вируса, которые в раннем периоде характеризовались острым альвеолярным повреждением, сменялись фибротическими и склеротическими изменениями в последующем. Расстройства микроциркуляции, обусловленные вазопатическим действием вируса, выявлялись как в легких, так и во всех паренхиматозных органах. При сочетанном вирусно-бактериальном поражении легких в морфологии преобладали проявления гнойного воспаления.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, внегоспитальная пневмония, респираторные инфекции, вирус гриппа, диффузное альвеолярное повреждение легких.

Abstract.

Objectives. To determine morphologic peculiarities of the respiratory system and other internals lesion in dead people with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) of the viral and bacterial etiology.

Material and methods. The results of the pathologicoanatomic research of 151 dead persons with the community-acquired pneumonia that was complicated by the development of ARDS conducted in the City Clinical Pathologicoanatomic Bureau of Minsk were analyzed. Macroscopic and microscopic changes in internals: lungs, heart, brain, kidneys and

adrenals were estimated. The histological research was done on paraffinic sections with staining by means of hematoxylin and eosin according to Gram MSB.

Results. Morphologic features of the lungs, heart, brain, kidneys and adrenals lesion in 151 dead persons with the severe course of extrahospital pneumonia that was complicated by the development of the acute respiratory distress syndrome were determined. Pathomorphologic signs of hemorrhagic and necrotic tracheobronchitis and acute diffuse alveolar injury of the lungs were found. Morphologic changes in other organs had nonspecific character and were caused by the development of the systemic inflammatory response of an organism.

Conclusions. In a pathomorphologic picture in influenza the lesions of the lungs associated with viral cytopathic action, that in the early period were characterized by acute alveolar damage, prevailed, they were replaced by fibrotic and sclerotic changes in the future. The microcirculation disorders caused by vasopathic action of a virus were revealed both in the lungs, and in all parenchymal organs. In the combined viral and bacterial damage of the lungs in morphology the manifestations of purulent inflammation prevailed.

Key words: acute respiratory distress syndrome, community-acquired pneumonia, respiratory infections, influenza virus, diffuse alveolar damage of the lungs.

Одной из эпидемиологических особенностей современного гриппа является наличие среди населения лиц с повышенным риском развития тяжелых, порой фатальных, осложнений [1-5]. При этом клинические симптомы начинающейся острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в том числе и гриппа, типичны: лихорадка, миалгия, слабость, кашель, слабо выраженные катаральные явления. Однако у ряда пациентов течение заболевания сопровождается стремительным ухудшением состояния в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и быстрым прогрессированием острой дыхательной недостаточности (ОДН) [6-9]. ОРДС характеризуется клинико-лабораторными признаками прогрессирующего снижения растяжимости легочной ткани (комплаенса) и диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, возрастания венозно-артериального шунтирования крови, устранение которых требует своевременной адекватной респираторной поддержки и других методов коррекции кислородтранспортной функции крови [10, 11]. Наиболее неблагоприятное течение заболевания в этом случае наблюдается у лиц с хроническими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, метаболическими расстройствами (ожирение, сахарный диабет), у лиц с иммуносупрессией и беременных, а также у пациентов, которые по каким-либо причинам не были привиты против гриппа [2, 12, 13, 14].

Целью исследования явилось установить морфологические особенности поражения дыхательной системы и других внутренних органов у умерших с острым респираторным дистресс-синдромом вирусно-бактериальной этиологии.

Материал и методы

Проанализированы результаты патолого-анатомического исследования 151 умершего в 2009-2011 гг. с внегоспитальной пневмонией, осложнившейся развитием ОРДС. Данное исследование выполнено в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Мужчины составили 85 человек (56,3%), женщины – 66 (43,7%). Средний возраст умерших был 47,0 [36,0-54,0] лет и не зависел от гендерных различий, составляя, соответственно, 44,0 [34,0-52,0] года для мужчин и 49,0 [42,0-55,0] – для женщин. Лица с избыточной массой тела и ожирением составили 116 (76,8%) человек.

Медиана времени, проведенного в стационаре, составила 8,0 [3,0-14,0] койко-дней. Смерть пациентов наступала в разные сроки госпитализации: до 5 суток – 63 пациента (41,5%), из них досуточная летальность отмечена в 6 наблюдениях (4%); на 6-10 суток после госпитализации – 38 (25,2%), после 10 суток – 50 (33,1%).

Оценивали макроскопические и микроскопические изменения во внутренних органах: легких, сердце, головном мозге, почках и надпочечниках. Для гистологического исследования производили забор фрагментов органов, материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, затем заливали в парафин. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином, по ГрамуMSB (марциус, скарлет, блю).

Во всех случаях выполняли постмортальное вирусологическое и бактериологическое исследование легких с целью идентификации этиологического фактора внегоспитальной пнев-

монии. Расширенную дифференциальную диагностику респираторной инфекции проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в объединённой суспензии трахеи, легких и обонятельной луковицы головного мозга. Помимо определения РНК вируса высокопатогенного гриппа А (H1N1), также осуществляли поиск других респираторных вирусов: гриппа группы А и группы В, парагриппа, респираторно-синциального вируса (РС-вирус) и аденовирусов.

Статистическая обработка выполнена с использованием программного пакета STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с помощью W-теста Шапиро-Уилка. В связи с неправильным распределением исследуемых признаков были использованы непараметрические методы статистической обработки данных. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [q25-q75]).

Результаты и обсуждение

При макроскопическом исследовании у всех умерших наблюдались отек и гиперемия глотки, слизистая которой была багрово-синюшной. Отмечался выраженный отек гортани. На слизистой регистрировались множественные мелкоточечные очаговые и сливные кровоизлияния. В трахеи и крупных бронхах были отмечены изменения, характерные для геморрагического трахеобронхита. В просвете трахеи и крупных бронхов в большинстве случаев обнаруживалось умеренное количество пенистой, окрашенной кровью жидкости и небольшое количество вязкой слизи. В части случаев – отделяемое в про-

свете было гнойным.

Легкие были резко увеличены в размерах, тяжелые, багрово-синюшного цвета, на их поверхности часто были видны отпечатки ребер. У умерших на 6-е сутки и позднее ткань легких приобретала «пестрый» вид за счет множественных очаговых кровоизлияний под плеврой (рис. 1).

Пальпаторно легочная паренхима имела «резиновую» консистенцию, плотность которой была больше в прикорневых отделах. В передних отделах легкие имели «тестоватую» консистенцию, сохраняя отпечатки пальцев при надавливании. При разрезе с поверхности легкого стекало большое количество темной геморрагической жидкости. На разрезах паренхима была пестрая, неравномерного кровенаполнения. Отмечены пневмонические фокусы: очаги светло-серого, серо-красного цветов с зернистой поверхностью, которые несколько выбухали над линией среза окружающей ткани. В единичных случаях в верхних отделах легких выявлены буллы.

При гистологическом исследовании легких во всех сроках в 100% случаев выявлены резко выраженные расстройства микроциркуляции. В сосудах микроциркуляторного русла наблюдали явления тромбоза, но значительно чаще - агглютинацию форменных элементов крови, стаз и сладж. Отмечали диффузный, но неравномерно выраженный альвеолярный отек легочной паренхимы. В мелких бронхах и бронхиолах, помимо комплекса воспалительных изменений, отмечали десквамацию покровного эпителия, наложения фибрина, слизи с эритроцитарно-лейкоцитарной примесью.

Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный или тотальный характер: наблю-

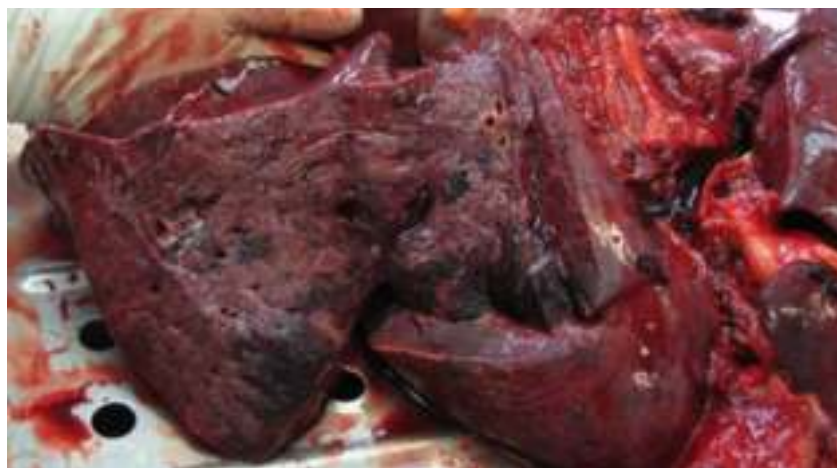


Рисунок 1 – Макроскопическая картина субплевральных кровоизлияний и рассеянных дистелектазов в легких.

дались его повреждение, очаговая пролиферация альвеолоцитов II типа (увеличение их в размерах с относительным уплощением), инфильтрация стенок альвеол клетками воспалительного ряда, а также многочисленные участки разрушения межальвеолярных перегородок, формирование ателектазов. Зачастую в просвете альвеол выявляли гиалиновые мембраны, обнаруживали интраальвеолярные кровоизлияния и отечную жидкость (рис. 2). Все перечисленные изменения носили гетерогенный, фазный характер.

В первые сутки развития ОРДС отмечали: полнокровие артерий, вен и альвеолярных капилляров; краевое стояние эритроцитов, адгезию тромбоцитов к эндотелиальной выстилке, выпадение фибрина; очаги геморрагий; диффузно-очаговую лимфоцитарную инфильтрацию;

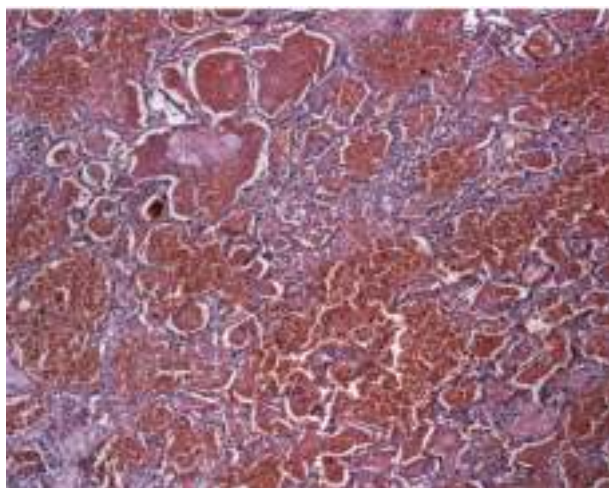
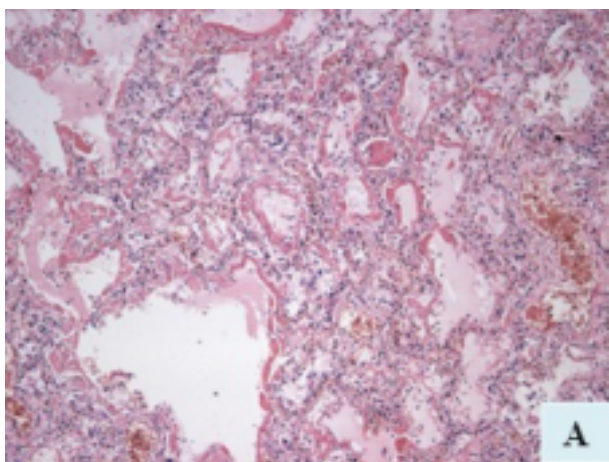


Рисунок 2 – Микроскопическая картина интраальвеолярных кровоизлияний. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х50.



набухание и/или вакуолизацию цитоплазмы альвеолоцитов I типа; очаговый периваскулярный отек (рис. 3).

К третьим суткам заболевания отмечено увеличение количества диапедезных кровоизлияний, появилась лейкоцитарная инфильтрация. Десквамация альвеолоцитов в просвет альвеол, выпадение фибрина и формирование гиалиновых мембран.

К 7-м суткам выявляли распространенные очаги дистелектазов, в некоторых участках – эмфизематозное расширение альвеолярных ходов и терминальных бронхиол, пролиферацию альвеолоцитов II типа. Очаги серозно-гнойного воспаления. Выраженный периадвентициальный отек легочных и бронхиальных артерий. Увеличение количества альвеолярных макрофагов, начальные проявления интерстициального фиброза.

Среди умерших пациентов только у 8 (5,3%) из ткани легких не были выделены респираторные вирусы. Вирус высокопатогенного гриппа А (H1N1) был обнаружен у 104 (68,9%), вирус гриппа А (H3N2) у 10 (6,6%), у 2 (1,3%) умерших пациентов были выделены сразу оба вируса гриппа группы А: (H1N1) и (H3N2). У 35 (23,2%) умерших вирусы гриппа группы А обнаружены не были.

Следующим по частоте выявления стал РС-вирус, который был выделен у 84 умерших (55,6%). Остальные вирусы были выделены у небольшого числа умерших: вирус гриппа группы В у 4 (2,6%), вирус парагриппа II типа у 5 (3,3%), вирус парагриппа III типа у 8 (5,3%) и аденовирус был обнаружен у 10 (6,6%) умерших.

Характерной особенностью явилось об-

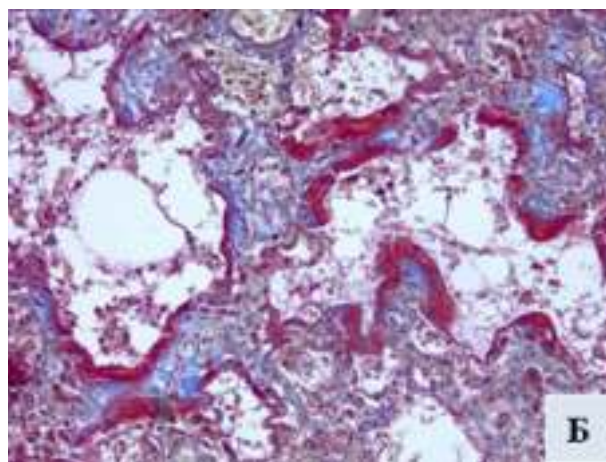


Рисунок 3 – Микроскопическая картина острого альвеолярного повреждения легких: множественные гиалиновые мембраны, дистелектазы, альвеолярный отек (А – окраска гематоксилин и эозин; Б – окраска марциус, скарлет, блю. Ув.х50).

нарушение у большинства умерших пациентов ($n=91$, 60,3%) вирусной микст-инфекции. Так, у 51 (33,8%) умершего в легочной ткани были выявлены одновременно два вируса: вирус высокопатогенного гриппа А (H1N1) и РС-вирус. Необходимо отметить, что РС-вирус как моноинфекция был обнаружен только у 7 умерших (4,6%).

Для вируса гриппа А (H1N1) характерно цитопатическое и вазопатическое действие. Прямое цитопатическое повреждение альвеолоцитов вирусом А (H1N1) индуцирует ОРДС [9]. Важную роль играет также нарушение синтеза сурфактанта с последующим развитием дистелектазов и ателектазов.

Присоединение бактериальной коинфекции в подавляющем числе случаев отмечалось уже с 1-х суток заболевания. При этом она носила гнойно-геморрагический характер. Нередко в процесс вовлекалась и плевра, что проявлялось серозным или фибринозным плевритом с выраженным геморрагическим компонентом.

Альвеолы фрагментов, взятых из пневмонических фокусов, в просвете содержали гнойно-фибринозный или фибринозно-гнойно-геморрагический экссудат, межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лейкоцитами, отмечалось гнойное расплавление части из них и формирование множества фокусов микроабсцедирования с накоплением лейкоцитарно-ядерного детрита.

В ходе постмортальных микробиологических исследований легких у 99 (65,6%) умерших были выделены бактериальные возбудители, при этом у 49 (32,5%) умерших была выявлена бак-

териальная микст-инфекция. Структура выявленных при аутопсии бактерий представлена на рисунке 4.

Среди выделенных бактериальных возбудителей преобладали *S. epidermidis* ($n=26$; 26,3%) и *K. pneumoniae* ($n=25$; 25,3%). Несколько реже встречались: Гр-отрицательная палочка ($n=17$; 17,2%), негемолитический стрептококк ($n=16$; 16,2%), *P. aeruginosa* ($n=12$; 12,1%), *Enterobacter* ($n=11$; 11,1%), *S. aureus* ($n=10$; 10,1%) и *Enterococcus faecium* ($n=10$; 10,1%). У небольшого числа умерших были выделены: *Str. pyogenes* ($n=7$; 7,1%) и *Proteus mirabilis* ($n=6$; 6%).

Таким образом, вирусная пневмония была выявлена у 44 человек (29,1%), вирусно-бактериальная – в 99 наблюдениях (65,6%) и в 8 случаях (5,3%) возбудитель не был идентифицирован. Обращает на себя внимание более частое развитие бактериальной коинфекции на фоне вирусной пневмонии (в 65,6% случаев) по сравнению с данными других авторов [15, 16, 17].

При макроскопическом исследовании оболочки и вещества головного мозга имели признаки выраженного отека. В ткани мозга обнаруживали кровоизлияния петехиального и мелкоочагового характера. Артерии и вены мозговых оболочек, а также интродурального отдела церебрального бассейна характеризовались выраженной дистонией. Многие сосуды на поперечном разрезе имели неправильную форму, в части из них отмечалось плазматическое пропитывание стенки. Наблюдался стаз, сладжи и сепарацию крови на плазму и форменные элементы. В части сосудов артериального и венозного типов выявлялись

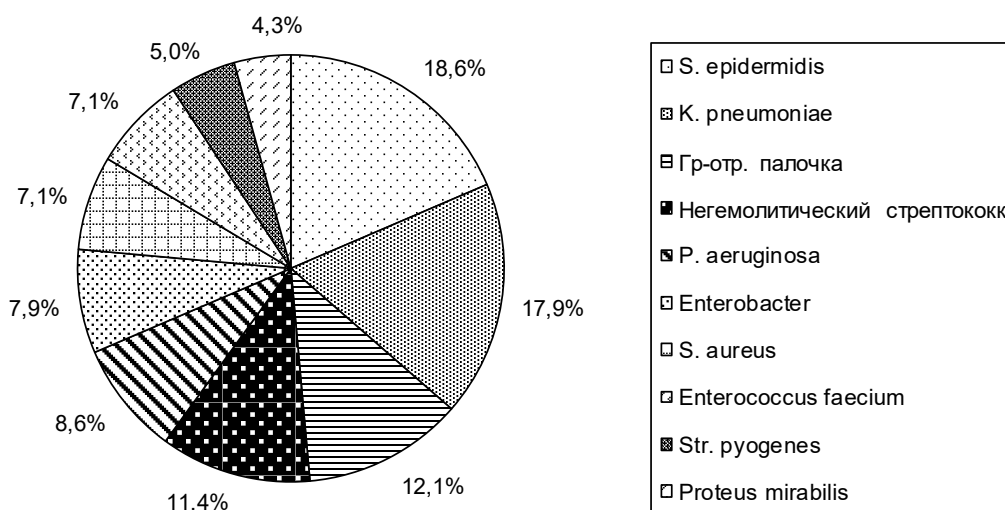


Рисунок 4 – Структура выявленных при аутопсии бактериальных возбудителей.

тромбы. При микроскопическом исследовании изменения нервных клеток носили мозаичный характер: признаки гидропической дистрофии клеток, вакуолизация, гиперхромия и укрупнение ядер, хроматин в части клеток располагался крупными глыбками. Отмечалось сморщивание части нейронов. Обнаруживались погибшие нейроны, вокруг которых находились фагоцитирующие их макрофаги. Аналогичные, но значительно менее выраженные изменения обнаруживались и в клетках микроглии.

Макроскопически миокард был дряблый, на разрезе тусклый, набухший, «вареного» вида, желтовато-коричневый. При микроскопии выявлялись стазы и микротромбы (преимущественно фибриновые) во всех отделах миокарда, а также кровоизлияния, локализующиеся субэндокардиально. Кроме того, в миокарде отмечались такие неспецифические признаки, как контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл.

Макроскопически почки, как правило, были увеличены в размерах, общей массой обеих почек до 450–510 г, капсула напряжена. Мозговое вещество темно-красного цвета, корковое вещество бледное («шоковые» почки). Острое поражение почек характеризовалось гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами.

В корковом слое надпочечников умерших отмечалось некоторое утолщение коры с уменьшением в ней липидов, встречались очаговая дискомплексация и кровоизлияния в кору. Мозговой слой был резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний.

Заключение

Вирусная пневмония была выявлена у 44 человек (29,1%), вирусно-бактериальная – в 99 наблюдениях (65,6%) и в 8 случаях (5,3%) возбудитель не был идентифицирован. Наиболее часто выявлялись: вирус гриппа А (H1N1) в 68,9%, РС-вирус в 55,6%, вирус гриппа А (H3N2) в 6,6%, случаев. У 60,3% умерших имела место вирусная микст-инфекция.

В патоморфологической картине при гриппе преобладали поражения легких, связанные с цитопатическим действием вируса, которые в раннем периоде характеризовались острым альвеолярным повреждением, сменялись фибротическими и склеротическими изменениями в последующем. Расстройства микроциркуляции, обусловленные вазопатическим действием виру-

са, выявлялись как в легких, так и во всех паренхиматозных органах. При сочетанном вирусно-бактериальном поражении легких в морфологии преобладали проявления гнойного воспаления.

Литература

1. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons / I. Bonmarin [et al.] // *Euro Surveill.* – 2015. – Vol. 20, N 46.
2. Seasonal influenza A H1N1pdm09 virus and severe outcomes: a reason for broader vaccination in non-elderly, at-risk people / E. Mincholé [et al.] // *PloS One.* – 2016 Nov. – Vol. 11, N 11. – P. e0165711.
3. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observation studies with meta-analysis / Y. Sun [et al.] // *Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 48, N 11/12. – P. 813–822.
4. Surveillance of hospitalized severe cases of influenza A(H1N1)pdm09 and related fatalities in nine EU countries in 2010–2011 / R. Snacken [et al.] // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2012 Nov. – Vol. 6, N 6. – P. e93–e96.
5. Clinical manifestations, therapy and outcome of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients / D. Mikic [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2011 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 248–256.
6. Авдеев, С. Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А (H1N1) / С. Н. Авдеев // *Пульмонология.* – 2010. – № 1. – С. 32–46. – Прил.: Грипп А/H1N1: уроки пандемии.
7. Грипп А (H1N1), осложненный пневмонией: прогнозирование течения и исхода заболевания / С. А. Лукьянов [и др.] // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2011. – № 42. – С. 17–22.
8. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС / Ю. С. Полушин [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 15–22.
9. Ramsey, C. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome / C. Ramsey, A. Kumar // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2011 Feb. – Vol. 17, N 1. – P. 64–71.
10. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром в современных представлениях об острой дыхательной недостаточности / В. Л. Кассиль, М. А. Выжигина, С. В. Свиридов // *Анестезиология и реаниматология.* – 2013. – № 2. – P. 85–89.
11. Мороз, В. В. ОРДС – патогенез и терапевтические мишени / В. В. Мороз, А. В. Власенко, А. М. Голубев // *Анестезиология и реаниматология.* – 2014. – № 4. – P. 45–52.
12. Пересада, О. А. Современные подходы к лечению гриппа и пневмонии у беременных / О. А. Пересада, А. Н. Барсуков // *Мед. новости.* – 2012. – № 2. – С. 19–26.
13. Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu) / N. Michaan [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 130–132.
14. Acute respiratory distress syndrome in pregnant woman / B. Rush [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2017 Mar. – Vol. 129,

N 3. – P. 530–535.

15. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza – pathogenesis and clinical implications / K. F. van der Slujs [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. 219.
16. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations

for bacterial pneumonia complicating influenza / M. L. Metersky [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2012 May. – Vol. 16, N 5. – P. e321-e331.

17. Influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia and other complications / D. Viasus [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2012 Oct. – Vol. 30, suppl. 4. – P. 43–48.

Поступила 15.02.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Mégarbane B, Chappert JL, et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. Euro Surveill. 2015;20(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30066
2. Mincholé E, Figueredo AL, Omeñaca M, Panadero C, Royo L, Vengoechea JJ, et al. Seasonal influenza A H1N1pdm09 virus and severe outcomes: a reason for broader vaccination in non-elderly, at-risk people. PloS One. 2016 Nov;11(1):e0165711.
3. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observation studies with meta-analysis. Infect Dis. 2016;48(11-12):813-22. doi: 10.1080/23744235.2016.1201721
4. Snacken R, Quinten C, Devaux I, Plata F, Broberg E, Zucs P, et al. Surveillance of hospitalized severe cases of influenza A(H1N1)pdm09 and related fatalities in nine EU countries in 2010-2011. Influenza Other Respir Viruses. 2012 Nov;6(6):e93-6. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00406.x
5. Mikić D, Nozić D, Kojić M, Popović S, Hristović D, Dimitrijević RR, et al. Clinical manifestations, therapy and outcome of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients. Vojnosanit Pregl. 2011 Mar;68(3):248-56.
6. Avdeev SN. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus. Pul'monologiya. 2010;(1):32-46. Pril: Gripp A/H1N1: uroki pandemii. (In Russ.)
7. Luk'yanov SA, Gorbunov VV, Govorin AV, Romanova EN, Gorbunova TV, Gergesova EE. Influenza a (H1N1), complicated by pneumonia: prognosis of course and outcome of the disease. Biul Fiziologii Patologii Dykhaniia. 2011;(4):17-22. (In Russ.)
8. Polushin YuS, Khrapov KN, Mayskaya MYu, Dikarev KV. Viral pneumonia influenza a (H1N1) complicated by acute respiratory distress syndrome. Obshchaya Reanimatologiya. 2010;6(3):15-22. (In Russ.)
9. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. 2011 Feb;17(1):64-71. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283427259
10. Kassil' VL, Vyzhigina MA, Sviridov SV. Acute respiratory distress syndrome in modern concepts of acute respiratory failure. Anesteziologiya Reanimatologiya. 2013;(2):85-9. (In Russ.)
11. Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev M. SDS – pathogenesis and therapeutic targets. Anesteziologiya Reanimatologiya. 2014;(4):45-52. (In Russ.)
12. Peresada OA, Barsukov AN. Modern approaches to treatment of influenza and pneumonia in pregnant women. Med Novosti. 2012;(2):19-26. (In Russ.)
13. Michaan N, Amzallag S, Laskov I, Cohen Y, Fried M, Lessing JB, et al. Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu). J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb;25(2):130-2. doi: 10.3109/14767058.2011.562569
14. Rush B, Martinka P, Kilb B, McDermid RC, Boyd JH, Celi LA. Acute respiratory distress syndrome in pregnant woman. Obstet Gynecol. 2017 Mar;129(3):530-535. doi: 10.1097/AOG.0000000000001907
15. van der Sluys KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza – pathogenesis and clinical implications/ Crit Care. 2010;14(2):219. doi: 10.1186/cc8893
16. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM Jr, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Int J Infect Dis. 2012 May;16(5):e321-31. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.003
17. Viasus D, Oteo Revuelta JA, Martínez-Montauti J, Carratalà J. Influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia and other complications. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Oct;30 Suppl 4:43-8. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70104-0

Submitted 15.02.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Светлицкая О.И. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Юдина О.А. – к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением общей патологии №1, Городское клиническое патологоанатомическое бюро;

Кашанский Р.В. – патологоанатом патологоанатомического отделения общей патологии №1, Городское клиническое патологоанатомическое бюро;

Канус И.И. – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Svetlitskaya O.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology & Resuscitation, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Yudina O.A. – Candidate of Medical Sciences, head of the Pathologicoanatomic Department of General Pathology No.1, City Clinical Pathologicoanatomic Bureau;

Kashanski R.V. – pathologist of the Pathologicoanatomic Department of General Pathology No.1, City Clinical Pathologicoanatomic Bureau;

Kanus I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Anesthesiology & Resuscitation, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра анестезиологии и реаниматологии. E-mail: goodlife@tut.by – Светлицкая Ольга Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Anesthesiology & Resuscitation. E-mail: goodlife@tut.by – Olga I. Svetlitskaya.

ИЗМЕНЕНИЕ КОНТАМИНИРОВАННОСТИ РАН ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕГАТИВНОГО ДАВЛЕНИЯ

ГОРЕГЛЯД А.М.^{1,2}

¹Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины, г. Днепр, Украина

²Днепровская клиническая больница им. И.И. Мечникова, г. Днепр, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 63-69.

THE CHANGE OF WOUND CONTAMINATION UNDER THE INFLUENCE OF LOCAL APPLICATION OF NEGATIVE PRESSURE

HORENLIAD O.M.^{1,2}

¹Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ukrainian Ministry of Public Health, Dnepr, Ukraine

²Dnepr Clinical Hospital Named after I.I. Mechnikov, Dnepr, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(2):63-69.

Резюме.

Цель – изучить влияние вакуумной терапии раны (VAC) на микробную нагрузку в ранах у больных с тяжелыми полиструктурными высокоэнергетическими травмами.

Материал и методы. Исследовано 34 случая сложных костно-мышечных повреждений нижних и верхних конечностей. 18 пациентов были включены в исследуемую группу с наложением отрицательного давления на рану. Стандартная обработка раны антисептиками и наложение марлевых повязок были применены для 16 пациентов контрольной группы. Оценка результатов включала сравнение микробной нагрузки (количество колониеобразующих единиц на 1 грамм ткани) на время проверки состояния ран при исследуемом способе и в контрольной группе. Материал для бактериологического исследования, который включал в себя определение качественного и количественного состава микробиоценоза, отбирался из раневого ложа до начала лечебных мероприятий, а также спустя 3 и 7 суток.

Результаты. Общая бактериальная нагрузка после обработки ран отрицательным давлением была значительно ниже, чем после традиционного ведения ран после каждой точки времени наблюдения, тогда как бактериальная нагрузка в ране, обработанной обычной марлевой повязкой с солевыми растворами после 7 дней лечения, была существенно ниже, чем через 3 дня после наложения традиционной повязки. Количество анаэробных бактерий было одинаково чувствительно как для исследуемой группы с VAC-терапией, так и в контрольной группе, тогда как нагрузка *P. aeruginosa* и *S. aureus* была значительно снижена даже после 3 дней применения негативного давления.

Заключение. Использование VAC-терапии приводит к достоверному снижению бактериальной нагрузки раны, а значит, VAC-терапия достоверно снижает уровень контаминированности ран, что может быть использовано для успешного лечения сложных полиструктурных ран.

Ключевые слова: заживление ран, VAC-терапия, боевая травма, полиструктурная травма, микробная нагрузка, раневая инфекция.

Abstract.

Objectives. To investigate the effect of vacuum-assisted closure (VAC) of the wounds on their bacterial load in patients with severe polystructural high-energy injuries.

Material and methods. 34 cases of severe osteomuscular injuries of the lower and upper extremities were examined. 18 patients were included into the experimental group with the application of negative pressure on the wound. Standard wound treatment with antiseptics and the application of gauze bandages were used in 16 patients of the control group. The evaluation of the results included the comparison of the bacterial load (the amount of colony forming units per gram of tissue) during the wound condition examination in the experimental and control groups. The specimens for bacteriological evaluation, which included the determination of the qualitative and quantitative composition of wound microbiocenosis,

were collected from the wound bed before the application of treatment measures as well as 3 and 7 days later.

Results. The total bacterial load after the negative pressure wound treatment was significantly lower than that after the conventional wound treatment at each observation time period, whereas the bacterial load in the wound treated by means of the conventional saline-soaked gauze bandage was significantly lower after 7 days had elapsed than that in 3 days after application. The load of anaerobic bacteria was equally perceptible for both VAC and control group treatment, whereas the load of *P. aeruginosa* and *S. aureus* was significantly decreased even in 3 days after negative pressure application.

Conclusions. The application of wounds VAC leads to a significant decrease in the bacterial load of the wound, which means that negative pressure wound healing significantly reduces the level of wounds contamination, thus it can be applied for the successful treatment of complex polystructural wounds.

Key words: wound healing, vacuum-assisted closure, combat wound, polystructural injury, bacterial load, wound infection.

Природное многообразие микроорганизмов, обитающих в кожном микробиоме либо занесенных из внешней среды во время ранения, может вызвать инфекционное осложнение у пациента с раной. В практической деятельности врачу приходится учитывать лишь несколько десятков наиболее клинически важных возбудителей. Как бы то ни было, наибольшее практическое значение имеют бактерии. Экзогенная и эндогенная микрофлора может быть представлена в клинике практически одинаковым составом популяции микроорганизмов, однако с разными вирулентными и антибиотикорезистентными свойствами. Эндогенная раневая микрофлора или аутофлора является основной причиной, которая способствует возникновению инфекционных осложнений у раненых [1].

Сложные полиструктурные травмы огнестрельного характера представляют собой вызов для хирурга. Этот тип повреждений обычно характеризуется сильным загрязнением пораженных тканей пылью, частицами грунта, фрагментами одежды пациента, а значит, значительной бактериальной обсемененностью. Из-за высокой кинетической энергии, передаваемой тканям, зона загрязнения может распространяться за пределы раневого канала [2]. Наряду с этим, первичная хирургическая обработка раны может быть отложена из-за поздней эвакуации к передовому медицинскому пункту, где возможно оказание квалифицированной хирургической помощи [3].

Лечение ран наложением негативного давления увеличивает кровоток, способствует ангиогенезу, индуцирует пролиферацию клеток, уменьшает площадь раны, а также модулирует экспрессию матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в раневой жидкости [4]. Простота в использовании и демонстрируемая предыдущими исследованиями эффективность выставляют

использование повязок с негативным давлением на догоспитальном этапе ведения ран в довольно выгодном свете. Тем не менее, влияние VAC-терапии на раневое загрязнение или заражение различными видами бактериальной флоры является до сих пор спорным [5-10]. Во многих исследованиях сообщалось, что бактериальная нагрузка снижалась быстрее в ранах, обработанных отрицательным давлением, чем в тех, на которые накладывались обычные марлевые повязки, пропитанные изотоническим раствором [5-7]. Напротив, результаты других исследований показывают, что бактериальная нагрузка в ране увеличилась или оставалась довольно стабильной, хотя и с уменьшением числа грамотрицательных палочек, но при этом с увеличением числа колоний *Staphylococcus aureus* при применении отрицательного давления [8, 9]. Результаты еще одного исследования показали, что использование VAC достоверно не улучшало очистку ран от микрофлоры [10]. Таким образом, на данный момент не существует общего консенсуса о влиянии негативного давления на бактериальную нагрузку в ранах.

Цель исследования – изучить влияние вакуумной терапии раны (VAC) на микробную нагрузку в ранах у больных с тяжелыми полиструктурными высокоэнергетическими травмами.

Материал и методы

В работе проведено лабораторное и микробиологическое исследование у 34 больных, госпитализированных в Областную клиническую больницу им. Мечникова в ургентном порядке с открытыми повреждениями мягких тканей, осложненными компартмент-синдромом; большими некротическими ранами, открытыми переломами Gustilo-Anderson II, IIIA, IIIB.

Для проведения исследования было сформировано две группы: исследуемая группа пациентов (18 человек), которым применялся метод наложения повязки с негативным давлением («Vacuum Assisted Closure», VAC-терапия). Для контрольной группы пациентов (16 человек) применялся классический «повязочный» метод лечения открытых полиструктурных повреждений конечностей с использованием ежедневных перевязок с растворами антисептиков, гипертонического раствора. После проведения предоперационной подготовки выполнялась хирургическая обработка раны. Она включала в себя раскрытие ушитых ран, удаление инородных тел, явно нежизнеспособных тканей, фасциотомию, обильное промывание мыльными растворами и растворами антисептиков. Фиксация перелома осуществлялась аппаратом внешней фиксации стержневого типа. Рана рыхло тампонировалась марлевыми салфетками с раствором антисептика. Смена повязок проводилась один раз в сутки. Применялись различные растворы антисептиков, такие как «Бетадин», «Декасан», раствор борной кислоты, «Октанисепт» и др. При снижении признаков воспалительного процесса, очищении раны, уменьшении количества экссудата производилось закрытие при помощи местных тканей или методом кожной пластики.

В исследуемой группе применялся метод VAC-ассистированного закрытия ран после травматических ранений, первично и вторично открытых переломах, пулевых и осколочных ранений конечностей, а также после выполненной фасциотомии. Показаниями для наложения VAC-повязок являлись травматические раны, в том числе и огнестрельные, первично и вторично открытые переломы, осложненные операционные раны после погружного металлоостеосинтеза.

Методика наложения повязки, ее распространенности и погруженности имела отличия, которые определялись типом, формой раны и ее глубиной.

Форма накладываемой полиуретановой губки формировалась стерильными ножницами непосредственно перед наложением таким образом, чтобы она точно подходила по форме к ране. Проводились меры во избежание захождения губки на кожу вокруг раны, так как уже трехдневная экспозиция отрицательного давления в -125 мм рт. ст. могла причинить возникновение эпидермальных пузырей в местах контакта.

В случаях слепых ран (6 пациентов) с глу-

боким узким ходом канала нами применялся метод наложения повязки в виде «грибка» для лучшего дренирования и профилактики образования «слепых тоннелей». Формировалась губка, по ширине и длине соответствующая раневому каналу. После адекватной анестезии (или как окончательный этап хирургической обработки), вплоть до наркоза, при помощи инструмента вводился отрезок губки вглубь канала. На поверхность раны накладывался отдельный, расположенный параллельно к поверхности кожи фрагмент губки таким образом, чтобы был обеспечен надежный контакт между погруженным и поверхностно размещенным отрезком.

При сквозных ранах (2 пациента) губка располагалась по всему ходу раневого канала со стороны входного или выходного отверстий. С одной из сторон, чаще со стороны с меньшей по диаметру раны, ход закрывался окклюзионной повязкой в виде стерильной пленки. С другой стороны к отверстию присоединялась неспадающаяся трубка, через которую непосредственно производилась аспирация.

Микробиологические исследования, которые включали в себя определение качественного и количественного состава микробиоценоза раневого ложа при исследуемом способе ведения раны и в контрольной группе, проводили согласно общепринятым методикам [11]. Материал для исследования отбирался с использованием транспортной системы со средой Стюарта (Meus s.r.l., Италия) для аэробных и анаэробных микроорганизмов из раневого ложа до начала лечебных мероприятий, а также спустя 3 и 7 суток.

Для выделения микрофлоры использовали метод последовательных десятикратных разведений с количественным посевом материала на питательные среды. Посевы осуществляли на 5% кровяной агар, среду Эндо, энтерококагар, желточно-солевой агар для извлечения аэробных и факультативно-анаэробных бактерий. Анаэробные бактерии изымали путем посева на агар Шедлера с ростовыми добавками. Посевы инкубировали при 37°C от 24 до 120 часов в аэробных или анаэробных условиях в зависимости от группы микроорганизмов, которые исследовались. Анаэробные условия культивирования создавали в микроанеростатах с помощью газогенерирующих пакетов Generator GENbox Anaer (bioMerieux, Франция).

Идентификацию изъятых культур бактерий осуществляли по морфологическим, культуральным, биохимическим признакам согласно «Опре-

делителю бактерий Берджи» [12]. Для удобства полученные результаты в виде количества колониеобразующих единиц (КОЕ) выражали в десятичных логарифмах числа микроорганизмов на грамм клинического материала (\lg КОЕ/г).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2007. Результаты были выражены как среднее значение $M \pm m$. Критерий Стьюдента использовался для расчета статистической значимости. Значения p менее 0,05 считались статистически достоверными.

Результаты

До начала обработки ран пациентов из раневого содержимого были выделены микроорганизмы, отнесенные к пяти различным семействам, с показателем общей средней колонизации $7,42 \lg$ КОЕ/г. Наибольшую долю микробных сообществ составили стафилококки (65,8%), из которых наиболее распространенным представителем являлся *Staphylococcus aureus*, с общей колонизацией $8,46 \pm 0,82 \lg$ КОЕ/г. Наименьшая встречаемость была присуща анаэробной неклостридиальной инфекции (1,02%) и *P. aeruginosa* (0,68%) (по $7,14 \pm 0,74 \lg$ КОЕ/г).

Изучение наличия микробных ассоциаций в острых ранах показало, что у 58,2% пациентов наблюдалось сочетание 2-3 видов микроорганизмов, в 36,8% – 4-5 и у 6,4% была моноинфекция. Чаще всего микробные ассоциации были представлены стафилококками с грамотрицательными микроорганизмами (65,7%), а также с грамположительными микроорганизмами (14,2%). Ассоциации только грамположительных микроорганизмов были у 16,5% пациентов, грамотрицательных микроорганизмов – в 5,2% случаев. У 68,9% больных на основе посевов и микроскопии нативного материала из раны, окрашенного по Граму, позволило констатировать наличие в очаге анаэробной неклостридиальной инфекции.

На третий день VAC-терапии наблюдалось снижение микробной нагрузки, однако это снижение носило статистическую достоверность только относительно анаэробной флоры ($0,68 \pm 0,43 \lg$ КОЕ/г) и стафилококков ($3,01 \pm 1,32 \lg$ КОЕ/г). В свою очередь, контрольная группа продемонстрировала аналогичную тенденцию: нагрузка на рану анаэробной флоры статистически достоверно снизилась до $1,24 \pm 0,42 \lg$ КОЕ/г, в то время как стафилококки также пока-

зали снижение колонизации раны ($7,25 \pm 1,12 \lg$ КОЕ/г), хотя и без статистической значимости. Кроме этого, в контрольной группе не наблюдалось статистически достоверного снижения общей микробной нагрузки по сравнению с аналогичным показателем при поступлении. После 7 суток VAC-терапии отмечено статистически достоверное снижение всех видов микроорганизмов по сравнению с более ранними этапами так же, как и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Более того, анаэробная флора на 7 сутки наблюдения полностью исчезала. В контрольной группе пациентов достоверное снижение уровня колонизации микроорганизмов отмечено с 7 суток лечения. За исключением исчезновения анаэробной микрофлоры, уменьшения видового количества микроорганизмов не наблюдалось. Тем не менее, отмечалось достоверное снижение количества *Pseudomonas aeruginosa*, по сравнению с 3 сутками наблюдения (рис. 1).

Обсуждение

Любые раны в той или иной степени контаминированы. Бактериальная бионагрузка может быть ограничена поверхностным раневым слоем или может присутствовать в глубоких отделах раны и окружающих её тканях. Контamинирующие рану микроорганизмы проникают из внешней среды, окружающей кожи и эндогенных источников [1]. Микробы в инфицированной ране потребляют питательные вещества и кислород, которые в противном случае были бы направлены на восстановление тканей [13]. Бактерии выделяют ферменты, которые разрушают протеины, используемые при регенерации раны. Уменьшение бактериальной нагрузки раны может позволить организму перенаправить ресурсы от борьбы с инфекцией к заживлению.

В нашем исследовании была проанализирована динамика бактериологических показателей пациентов с двумя разными подходами в лечении боевой раны. Ранее уже сообщалось, что VAC-терапия усиливает бактериальный клиренс ран за счет увеличения кровотока в ране, что улучшает устойчивость зараженной ткани к инфекции и улучшает оксигенацию [4]. Было постулировано, что увеличение локальной оксигенации тканей уменьшает рост анаэробов и усиливает оксидативный стресс нейтрофилами, разрушая тем самым бактерии [13]. Кроме того, VAC-терапия, очевидно, способна замедлять рост бактерий,

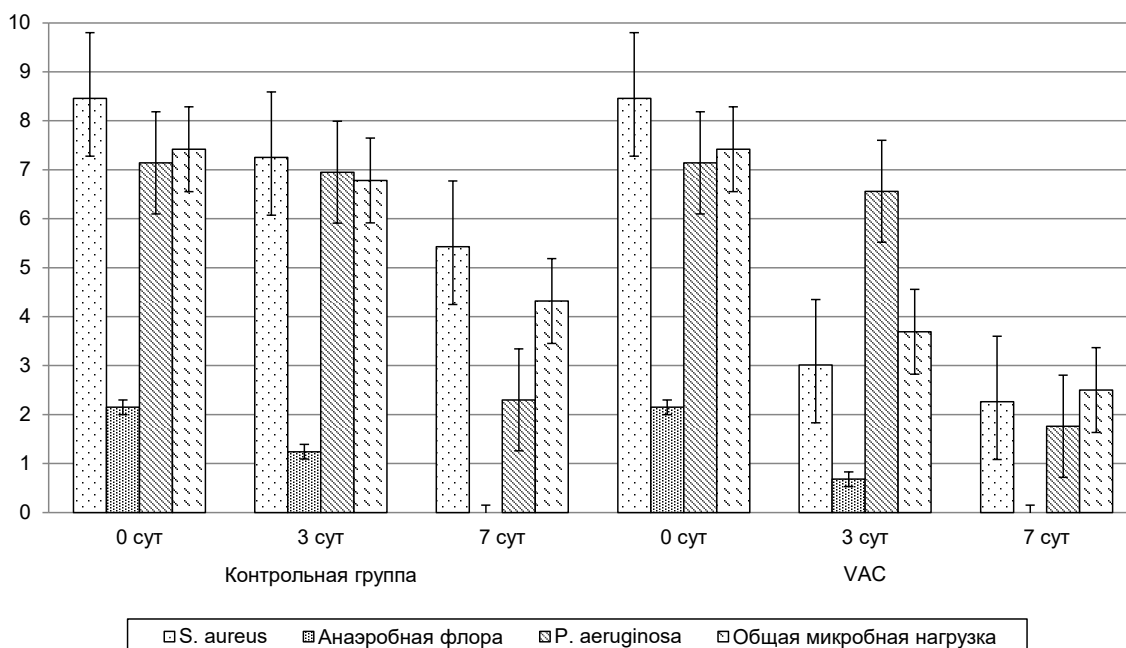


Рисунок 1 – Сравнение динамики изменений микробной нагрузки (lg КОЕ/г) на раны с конвенциональной терапией и после их обработки негативным давлением при поступлении (0 суток), а также после 3 и 7 суток лечения. * – статистически достоверные отличия микробной нагрузки по сравнению с предыдущими этапами забора материала; ‡ – статистически достоверные отличия микробной нагрузки в ранах по сравнению с соответствующим этапом в контрольной группе. Статистически достоверное отличие принималось при значении $p < 0,05$.

подкрепляя предположение, что антибактериальное действие негативного давления является результатом механического удаления бактерий из раны за счет высасывания. Кроме того, данные изменения могут отражать возможную модуляцию иммунной системы и увеличение кровотока в ране, вызванного отрицательным давлением. Результаты настоящего исследования показали, что применение VAC является оптимальным выбором первичного лечения ран, по сравнению с наложением обычных повязок с точки зрения снижения микробной контаминированности.

Заключение

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно сделать заключение, что использование VAC-терапии приводит к достоверному снижению бактериальной нагрузки раны. Частота раневой инфекции в группе, получавшей VAC, была значительно ниже, чем у групп с обычным повязочным ведением раны. Поэтому наши данные подтверждают представление о том, что VAC-терапия способна снизить уровень контаминированности ран. Стандартизация этого способа терапии и протокола ведения

сложных полиструктурных высокоэнергетических ран будет способствовать индивидуальному подбору специфической антибактериальной терапии, а значит, достижению более эффективных результатов лечения.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 428 с.
2. Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in traumatic wounds and reconstructive surgery: steps towards an international consensus / E. Krug [et al.] // *Injury*. – 2011 Feb. – Vol. 42, suppl. 1. – P. S1–S12.
3. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer) – steps towards an international consensus / H. Birke-Sorenson [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2011 Sep. – Vol. 64, suppl. 1. – P. S1–S16.
4. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation / M. J. Morykwas [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 1997 Jun. – Vol. 38, N 6. – P. 553–562.
5. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial / C. M. Mouës [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2004 Jan-Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 11–17.
6. Weed, T. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance

- bacterial clearance? / T. Weed, C. Ratliff, D. B. Drake // *Ann. Plast. Surg.* – 2004 Mar. – Vol. 52, N 3. – P. 276–279.
7. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial / A. Braakenburg [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006 Aug. – Vol. 118, N 2. – P. 390–397.
 8. The effect of vacuum-assisted closure on the bacterial load and type of bacteria: a systematic review / A. S. Patmo [et al.] // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2014 May. – Vol. 3, N 5. – P. 383–389.
 9. Bacterial growth kinetic without the influence of the immune system using vacuum-assisted closure dressing with and without negative pressure in an in vitro wound model / O. Assadian [et al.] // *Int. Wound J.* – 2010 Aug. – Vol. 7, N 4. – P. 283–289.
 10. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early reinfections / S. Steingrimsson [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012 Sep. – Vol. 15, N 3. – P. 406–410.
 11. Методы общей бактериологии : пер. с англ. : в 3 т. / под ред. Ф. Герхардта. – М. : Мир, 1984. – 3 т.
 12. Определитель бактерий Берджи : в 2 т. : пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта [и др.]. – М. : Мир, 1997. – 2 т.
 13. A Clinical review of infected wound treatment with Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) therapy: experience and case series / A. Gabriel [et al.] // *Int. Wound J.* – 2009 Oct. – Vol. 6, suppl. 2. – P. 1–25.

Поступила 19.03.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Abaev YuK. Guide surgeon. Wounds and wound infection. Rostov on Don, RF: Feniks; 2006. 428 p. (In Russ.)
2. Krug E, Berg L, Lee C, Hudson D, Birke-Sorensen H, Depoorter M, et al. Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in traumatic wounds and reconstructive surgery: steps towards an international consensus. *Injury*. 2011 Feb;42 Suppl 1:S1-12. doi: 10.1016/S0020-1383(11)00041-6
3. Birke-Sorensen H, Malmisjo M, Rome P, Hudson D, Krug E, Berg L, Bruhin A, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer) – steps towards an international consensus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Sep;64 Suppl:S1-16. doi: 10.1016/j.bjps.2011.06.001
4. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997 Jun;38(6):553-62.
5. Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen*. 2004 Jan-Feb;12(1):11-7. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12105.x
6. Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg*. 2004 Mar;52(3):276-9.
7. Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijn JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Aug;118(2):390-7. doi: 10.1097/01.prs.0000227675.63744.af
8. Patmo AS, Krijnen P, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. The effect of vacuum-assisted closure on the bacterial load and type of bacteria: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 May;3(5):383-389. doi: 10.1089/wound.2013.0510
9. Assadian O, Assadian A, Stadler M, Diab-Elschahawi M, Kramer A. Bacterial growth kinetic without the influence of the immune system using vacuum-assisted closure dressing with and without negative pressure in an in vitro wound model. *Int Wound J*. 2010 Aug;7(4):283-9. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00686.x
10. Steingrimsson S, Gottfredsson M, Gudmundsdottir I, Sjögren J, Gudbjartsson T. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early reinfections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Sep;15(3):406-10. doi: 10.1093/icvts/ivs254
11. Gerhardt F, red. Methods of General bacteriology: per s angl: v 3 t. Moscow, RF: Mir; 1984. 3 t. (In Russ.)
12. Khoul't Dz, Krig N, Snit P, Steynli Dz, Uill'yams S, red. The determinant of bacteria Bergey: v 2 t: per s angl. Moscow, RF: Mir; 1997. 2 t.
13. Gabriel A, Shores J, Bernstein B, de Leon J, Kamepalli R, Wolvos T, et al. A clinical review of infected wound treatment with Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) therapy: experience and case series. *Int Wound J*. 2009 Oct;6 Suppl 2:1-25. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00628.x

Submitted 19.03.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Горегляд А.М. – врач-ортопед-травматолог, заведующий консультативной поликлиникой, Днепровская клиническая больница им. И.И. Мечникова; заочный аспирант кафедры медико-социальной экспертизы и реабилитации, Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины.

Information about authors:

Horehliad O.M. – orthopedist-traumatologist, head of the Consultation Polyclinic, Dnepr Clinical Hospital Named after

I.I. Mechnikov; postgraduate of the Chair of Medicosocial Expertise & Rehabilitation, Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ukrainian Ministry of Public Health.

Адрес для корреспонденции: Украина, 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 14, Днепропетровская клиническая больница им. И.И. Мечникова, консультативная поликлиника. E-mail: oleksii.goregliad@gmail.com – Горегляд Алексей Михайлович.

Correspondence address: *Ukraine, 49005, Dnepr, 14 Sobornaya sq., Dnepr Clinical Hospital Named after I.I. Mechnikov. E-mail: oleksii.goregliad@gmail.com – Oleksii M. Horehliad Oleksii M. Horehliad.*

ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ: НОВЫЕ ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ АТТЕСТАЦИИ СУБОРДИНАТОРОВ ПО СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., РЕДНЕНКО В.В., ПОПЛАВЕЦ Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 70-75.

VITEBSK STATE MEDICAL UNIVERSITY: NEW EXAMINATION TECHNOLOGIES ON CERTIFICATION OF SUBINTERNS IN THE FIELD OF EMERGENCY MEDICAL CARE

SHCHASTNIY A.T., KONEVALOVA N.Y., REDNENKO V.V., POPLAVETS E.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(2):70-75.

Резюме.

В ВГМУ для студентов 6 курса введен курс вуза «Скорая медицинская помощь». Подготовка осуществлялась с использованием клинической и симуляционных форм обучения. Для аттестации профессиональной компетентности студентов по скорой медицинской помощи использована технология объективного структурированного клинического экзамена.

В рамках объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ) проверены профессиональные компетенции, включающие обследование пациента, постановку диагноза, назначение лечения и дополнительного обследования, проведение электрокардиографии, интерпретацию ЭКГ, результатов рентгеновского и лабораторного исследования, проведение глюкометрии и пикфлоуметрии, базовую реанимацию с проведением дефибрилляции автоматическим наружным дифибриллятором. При аттестации широко использовались симуляционные технологии, в том числе стандартизированные пациенты.

Ключевые слова: скорая, медицинская, аттестация, объективный структурированный клинический экзамен, симуляционный, стандартизированный, станция.

Abstract.

In VSMU for the students of the 6th year the university course "Emergency medical care" was introduced. The training was carried out using clinical and simulation forms of education. To assess the professional competence of the students in the field of emergency medical care the technology of objective structurized clinical examination (OSCE) was used. Within the framework of OSCE, professional competencies including patient's examination, diagnosis making, treatment and additional investigations administration, electrocardiography, ECG interpreting, X-ray and laboratory examination results, glucometry and peak flowmetry, basic resuscitation with defibrillation by means of an external automatic defibrillator were checked up.

Simulation technologies, standardized patients included, were widely used on certification.

Key words: emergency medical care, certification, OSCE, simulation, standardized, station.

Растущее качество жизни людей нашей страны, развитие здравоохранения Республики Беларусь, быстроразвивающиеся технологии лечения, повышение эффективности профилак-

тической работы – все это привело к сокращению заболеваемости и изменению ее структуры. В настоящее время сложилась парадоксальная ситуация: прогресс медицинской науки и достижения

практического здравоохранения стали причиной проблем в организации и реализации подготовки будущих врачей. Сокращение числа и разнообразия тематических пациентов клиник медицинских университетов не позволяет осуществлять качественную подготовку будущих врачей только «у постели пациента».

Для решения этой проблемы медицинского образования в Республике Беларусь, наряду с традиционным способом обучения, широко внедряются технологии симуляционного обучения. Симуляция в медицинском образовании – современная технология обучения и оценки практических навыков, умений и знаний, основанная на реалистичном моделировании, имитации клинической ситуации, для чего могут использоваться биологические, механические, электронные и виртуальные модели [1, 2].

Симуляционное обучение возможно только при наличии соответствующего материально-технического симуляционного оснащения, обеспечивающего освоение практических навыков и умений, подготовленного учебного места, обеспеченного необходимым расходным имуществом, преподавательского, технического и вспомогательного персонала, имеющего специальную подготовку по использованию и техническому обслуживанию симуляционного оснащения. Все эти условия создаются в Учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения ВГМУ.

Симуляционное обучение в Витебском государственном медицинском университете стало обязательным компонентом в профессиональной подготовке будущих врачей, предоставив возможность каждому обучающемуся научиться выполнять профессиональную деятельность в соответствии с профессиональными стандартами и правилами оказания медицинской помощи с использованием симуляционных технологий. При этом, несмотря на моделирование клинической ситуации, достигается реалистичность симуляции: обучаемый реагирует на возникшую ситуацию таким образом, как он это сделал бы в реальной жизни.

Повышение требований к качеству и срокам медицинской помощи, возрастание технологичности диагностических и лечебных элементов оказания медицинской помощи, проводимых в сжатые временные промежутки, требуют от врачей высокого уровня освоения практических навыков, особенно в наиболее сложных услови-

ях профессиональной деятельности – оказании скорой (экстренной и неотложной) медицинской помощи [3].

В связи с этим в ВГМУ для субординаторов всех специальностей был введен курс вуза «Скорая медицинская помощь». Подготовка будущих врачей проходила как в клиниках «у постели пациента», так и в симуляционном центре, где без вреда для пациентов можно отработать любые, в том числе инвазивные медицинские манипуляции и практические навыки экстренной помощи. Кроме этого, широко используется система дистанционного обучения университета, включающая виртуальные тренажеры постановки диагноза при неотложных состояниях, интерпретации результатов электрокардиографии, рентгеновского и лабораторных исследований и позволяющая совершенствовать профессиональные навыки online.

Аттестация по скорой медицинской помощи проходит в 2 этапа: теоретическое собеседование и экзамен по практическим навыкам. Практическая часть аттестации проходит с использованием технологии ОСКЭ – объективного структурированного клинического экзамена (OSCE – Objective Structured Clinical Examination). Данная инновационная технология является основной при аттестации и аккредитации медицинских специалистов в странах Европы, США, Канаде, России, Казахстане. ОСКЭ внесен, по нашей инициативе, в образовательный стандарт, как одна из технологий аттестации, в декабре 2017 г. [4].

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, находящихся, как правило, 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 зависимости от учебной программы. Экзаменуемые получают задание перед входом на станцию, знакомятся с представленной информацией и по сигналу заходят на станцию и выполняют его. Существует несколько основных вариантов выполнения задания:

- демонстрация выполнения манипуляции на тренажере;

- взаимодействие с роботом пациента, виртуальным пациентом или стандартизированным

пациентом (сбор анамнеза, физикальное обследование);

– заполнение медицинской документации по результатам обследования пациента, выполнение действий на тренажере или интерпретация результатов инструментальных и лабораторных исследований.

По окончании времени, отведенного на выполнение задания, подается сигнал, по которому происходит переход на следующую станцию. Процесс повторяется до тех пор, пока всеми студентами не будут пройдены все станции.

Оценка выполненных заданий на станции производится обязательно только по стандартизированной методике, определенной и подготовленной экспертами заранее. При этом экзаменатор может наблюдать за выполнением дистанционно в режиме реального времени или же оценивать источники контрольной информации по окончании экзамена (видеозапись, письменные ответы, данные регистрационных систем тренажеров).

Дифференцированный зачет по практическим навыкам дисциплины «Скорая медицинская помощь» в январе 2018 г., проходивший по технологии ОСКЭ, включал 8 станций, различных типов: №1 – обследование стандартизированного пациента, постановка диагноза, назначение лечения и дополнительного обследования; №2 – интерпретация ЭКГ; №3 – интерпретация рентгенограммы; №4 – интерпретация результатов лабораторного исследования; №5 – проведение глюкометрии (с использованием реального и виртуального тренажера) и интерпретация ее результатов; №6 – проведение пикфлоуметрии (стандартизированному пациенту с использованием виртуального тренажера) и интерпретация

ее результатов; №7 – базовая реанимация с проведением дефибрилляции автоматическим наружным дифибриллятором; №8 – проведение электрокардиографии.

Время прохождения станций во время экзамена: №1 – 15 минут (развернуты 3 учебных места), №7 – 10 минут (2 учебных места), остальные – 5 минут (по одному учебному месту). Ежедневно в экзамене участвовали 10 преподавателей, 2 лаборанта, 5 стандартизированных пациентов, 2 инженера.

На первой станции аттестуемый выполнял свою профессиональную деятельность в качестве дежурного врача районной больницы, куда, по условиям задания, в ночное время поступил «пациент», нуждающийся в экстренной медицинской помощи. На данной станции проходило обследование стандартизированного пациента, имитирующего поведение реального пациента точно по подготовленному клиническому сценарию, одинаковому для всех обучаемых и экзаменуемых (рис. 1).

Задачами стандартизированного пациента явились: предоставление возможности обследования себя в объеме опроса жалоб, сбора анамнеза, проведения перкуссии, аускультации, измерения артериального давления, электрокардиографии, пульсоксиметрии, пикфлоуметрии и др. неинвазивных методов исследования; имитация жалоб, анамнеза болезни и жизни по заранее разработанному сценарию; имитация обратной реакции при тактильном контакте с врачом (имитация боли и других ощущений при проведении физикального обследования); имитация акцентированного поведения и его изменение в ходе обследования по заранее разработанному клиническому сценарию.

В ВГМУ разработана и реализована система подготовки стандартизированных пациентов – подготовлены 5 стандартизированных пациентов и 50 клинических сценариев для них. Данная работа заняла более трех месяцев и включала в себя последовательную совместную работу профильных кафедр и симуляционного центра: подбор персонала для подготовки к работе в качестве стандартизированного пациента; определение перечня заболеваний, которые должны быть представлены на экзамене; выбор из этого перечня заболеваний, которые могут быть симулированы; подготовка клинических задач; подготовка клинических сценариев; изучение клинических сценариев стандартизированными пациентами;



Рисунок 1 – Станция «обследование пациента».

обучение стандартизированных пациентов выполнению сценариев; проведение пробных занятий; корректировка сценариев; тренировка стандартизированных пациентов; аттестация стандартизированных пациентов к участию в экзамене. Разработка клинических сценариев для стандартизированных пациентов базировалась на реальных клинических случаях.

Клинический сценарий изменялся для каждого аттестуемого студента, стандартизированные пациенты менялись после 4-5 сеансов обследования. По результатам обследования аттестуемый субординатор заполнял раздел истории болезни и лист назначений (бланк ответа).

Результаты деятельности будущих врачей на всех станциях фиксировались преподавателем в чек-листе (листе контроля) и оценивались по стандартизированному, заранее разработанному методикам.

Чек-лист может включать оценку действия и/или результата действий аттестуемого. На данной станции чек-лист был разработан для комбинированной оценки: действий (порядка и техники сбора анамнеза, физикального обследования и выполнения медицинских манипуляций, оформления медицинской документации) и результата (правильности и полноты диагноза, лечения, дополнительного обследования) [5].

На станциях интерпретации результатов инструментальных и лабораторных исследований (№2-4) заполнение медицинской документации производилось в электронном виде, а оценка результатов действий аттестуемого проводилась с использованием специального программного обеспечения, разработанного программистами симуляционного центра и экспертами кафедр.

На станциях работы с «малыми» меди-

цинскими приборами (№5 и №6) навыки профессиональной деятельности субординаторы демонстрировали в роли врача общей практики, участкового врача-терапевта при осуществлении визита к пациенту. Для определения уровня глюкозы капиллярной крови был использован модернизированный инженерами центра фантом кисти пациента, реальный портативный глюкометр, а также виртуальный тренажер, демонстрирующий результаты измерения показателя. Определение функции внешнего дыхания стандартизированному пациенту производилось с помощью реального пикфлоуметра, но считываемые результаты демонстрировались с использованием виртуального тренажера, позволяющего использовать параметры задачи, разработанной экспертами (рис. 2).

Оценка проводилась экспертами с использованием чек-листов, учитывающих не только порядок проведения исследования, интерпретацию ее результата, но и полноту рекомендаций пациенту, качество коммуникации с ним.

Станция №7, базовая реанимация с дефибрилляцией, явилась наиболее сложным этапом в аттестации будущих врачей. Навык проведения реанимационных мероприятий с использованием высокотехнологичного компьютеризированного автоматического наружного дефибриллятора требует четкого соблюдения алгоритма, автоматизма действий, хорошей технической подготовки.

Тренажер автоматического наружного дефибриллятора разработан и создан преподавателями и инженерами симуляционного центра, позволяет загружать в него любое количество сценариев любой продолжительности, работает в автоматическом, полуавтоматическом и ручном режимах, поддерживает русский и английский языки голосовых команд. Внешне тренажер неот-



Рисунок 2 – Глюкометрия и использованием портативного прибора.



Рисунок 3 – Базовая реанимация с дефибрилляцией.

личим от реального дефибриллятора, что создает ощущение реалистичности при его использовании. Данный тренажер по своим функциональным характеристикам превосходит аналоги, предлагаемые другими разработчиками (рис. 3).

Результат оценки на этой станции складывался из комбинации оценок эксперта (алгоритма действий) и аппаратной (техники выполнения манипуляций).

Навыки проведения электрокардиографии на станции №8 аттестовывались с использованием реального ЭКГ аппарата с кардиомонитором и тренажера ЭКГ.

Технология аттестации с использованием ОСКЭ показала наилучший уровень объективности оценки практических компетенций будущих врачей. Данная технология исключает элемент случайности: здесь нет понятия «счастливый билет», да и вообще нет понятия «экзаменационный билет» – все студенты сдают одинаковые практические навыки. Большое количество станций позволяет более объективно оценить уровень подготовки субординатора, чем ответ на 1-2 вопроса билета. Максимально исключается субъективный фактор влияния личности преподавателя на оценку: около половины навыков оценивалось с использованием аппаратно-программных комплексов, преподаватель не общался со студентом, выставление оценки экспертом проводилось на основании заполненного чек-листа с единой методикой оценивания [6]. Кроме этого, процесс и результаты экзамена документировались: бланк ответа «История болезни», «Лист назначений», результаты интерпретации ЭКГ, рентгеновского и лабораторных исследований, заполненные чек-листы, которые соответствовали бланкам ответов и компьютерным базам аппаратных средств аттестации, что практически исключало эмпирическое выставление оценок.

Будущие врачи продемонстрировали достаточный уровень практической компетентности при оказании скорой медицинской помощи. Такой уровень практической подготовки невозможно получить за короткий промежуток времени. Полученные результаты были достигнуты в ВГМУ благодаря интеграции симуляционного обучения в действующую систему медицинского образования на всех уровнях (с 1-го по 6-й курс). Элементы симуляционного обучения внедрены в изучение дисциплин «Первая помощь», «Основы медицинского ухода», «Общая хирургия», «Пропедевтика внутренних болезней», «Оперативная

хирургия и топографическая анатомия», «Травматология, ортопедия и ВПХ», «Медицина экстремальных ситуаций», «Военная подготовка», «Факультетская терапия», «Урология», «Онкология», «Внутренние болезни», «Анестезиология и реаниматология», «Акушерство и гинекология». Охват симуляционным обучением студентов на всех курсах лечебного факультета составляет 100%.

Разработаны и внедрены следующие курсы, основанные на симуляционных технологиях: элективный курс «Оказание неотложной медицинской помощи на месте происшествия», междисциплинарный курс университета «Отработка практических навыков и умений» для студентов 4, 5, 6 курсов.

Заключение

Таким образом, возможности, которые предоставляет наше государство для развития системы медицинского образования, позволяют неуклонно повышать качество подготовки медицинских специалистов.

Широкое внедрение симуляционных технологий, наряду с клиническим обучением, позволило значительно расширить спектр обучаемых и аттестуемых практических навыков. В рамках проекта «Модернизация системы здравоохранения Республики Беларусь», финансируемого Европейским банком реконструкции и развития, начата модернизация здания симуляционного центра, планируется оснащение его новым высокотехнологичным симуляционным оборудованием, которое еще больше расширит возможности практикоориентированного обучения.

Введение курса вуза «Скорая / неотложная медицинская помощь» повысило уровень освоения практических навыков будущих врачей, необходимых для оказания помощи пациентам в критических состояниях. Объективный структурированный клинический экзамен позволил определить реальный уровень профессиональных компетенций субординаторов. Положительно себя зарекомендовали технологии применения стандартизированного пациента, обучающих программных комплексов, виртуальных тренажеров малых диагностических медицинских приборов.

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. Симуляционное обучение по специальности «Лечебное дело» / сост. М. Д. Горшков ; ред. А. А. Свистунов. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
4. Объективный структурированный клинический экзамен (ОСКЭ): руководство АМЭЕ № 81. Часть 1: Исто-

рические и теоретические перспективы / К. З. Кан [и др.] // Мед. образование и проф. развитие. – 2014. – № 2. – С. 23–40.

5. Comparison of a rational and an empirical standard setting procedure for an OSCE. Objective structured clinical examinations / A. Kramer [et al.] // Med. Educ. – 2003 Feb. – Vol. 37, N 2. – P. 132–139.
6. 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.

Поступила 16.03.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Shchastnyy AT, Rednenko VV, Konevalova NYu, Poplavets EV. The status and direction of development of simulation education in Vitebsk state medical University. Vestn VGMU. 2015;14(3):107-17. (In Russ.)
2. Svistunov AA, Shubina LB, Gribkov DM. Trust in modern medical education. Med Obrazovanie Prof Razvitie. 2014;(2):41-51. (In Russ.)
3. Gorshkov MD, sost, Svistunov A, red. Simulation training in the specialty "Medical care". Moscow, RF: GOETAR-Media; 2014. 288 p. (In Russ.)
4. 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.)

5. Kramer A, Muijtjens A, Jansen K, Düsman H, Tan L, van der Vleuten C. Comparison of a rational and an empirical standard setting procedure for an OSCE. Objective structured clinical examinations. Med Educ. 2003 Feb;37(2):132-9.
6. Troncon LEA, Dantas RO, Figueiredo FC, Ferriolli E, Moriguti LC, Ana Martinelli LC, 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

Submitted 16.03.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Редненко В.В. – к.м.н., доцент, начальник Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, 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:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, 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;

Rednenko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Poplavets E.V. – senior lecture 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.

ПРЕПОДАВАНИЕ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ: ТКАНЕВЫЕ И ОРГААННЫЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

МЯДЕЛЕЦ О.Д.¹, ЛЕБЕДЕВА Е.И.¹, МЯДЕЛЕЦ Н.Я.²

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

²Витебский государственный медицинский колледж, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 76-86.

TEACHING OF STEM CELLS THEORY AT THE CHAIR OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY: TISSUE AND ORGANIC REGIONAL STEM CELLS

MYADELETS O.D.¹, LEBEDEVA E.I.¹, MYADELETS N.Y.²

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

²Vitebsk State Medical College, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):76-86.

Резюме.

В статье обсуждаются региональные стволовые клетки (РСК) тканей: почечного эпителия, соединительной, жировой, скелетной поперечнополосатой мышечной, сердечной и нервной тканей. Подробно описываются свойства региональных стволовых клеток, их микроокружение (ниши), роль в физиологической и репаративной регенерации тканей. Приводятся сведения о методах выявления региональных стволовых клеток, возможностях использования РСК в клинической медицине. Материал данной статьи является логическим продолжением материала двух предыдущих статей, опубликованных в журнале «Вестник Витебского государственного медицинского университета» (№ 6, 2017 г. и № 1, 2018 г.). Как и в предыдущих статьях, материал подается в форме, доступной для внедрения в учебный процесс на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии. Предлагаются способы использования материала статьи в учебном процессе.

Ключевые слова: региональные стволовые клетки; ткани; регенерация тканей.

Abstract.

The article discusses regional stem cells (RSC) of tissues: renal epithelium, connective, adipose, skeletal striated muscle, heart and nervous tissues. The properties of regional stem cells, their microenvironment (niches), their role in physiological and reparative regeneration of tissues are described in detail. The article provides the information on methods used to reveal regional stem cells, the possibilities of RSC using in clinical medicine. The material of this article is a logical continuation of that furnished in the two previous articles which were published in the scientific-practical journal «Vestnik of Vitebsk State Medical University» (No. 6, 2017 and No. 1, 2018). As in the previous articles, the material is presented in the form that is suitable for implementation in the educational process at the chairs of histology, cytology and embryology. The techniques of using the material from this article in the educational process are also suggested.

Key words: regional stem cells, tissues, tissue regeneration.

Региональные стволовые клетки почечного эпителия. Почечный эпителий отличается очень медленными темпами физиологической регенерации и считается долгоживущим. В ли-

тературных источниках [1] указывается, что митотически делящиеся клетки в нефронах почки не обнаруживаются, равно как и деструктивно измененные клетки. Последние являются основ-

ным признаком физиологической регенерации, и их отсутствие служит косвенным признаком медленного обновления канальцевого эпителия. В то же время, в эпителии собирательных протоков митотически делящиеся клетки обнаружены. Посттравматическая регенерация почки характеризуется тем, что, хотя этот орган человека имеет некоторую способность к самовосстановлению после повреждения, обновление целых нефронов как структурно-функциональных единиц органа невозможно. Отсюда утвердилось мнение, что стволовые клетки в почках отсутствуют. Д.С. Саркисов [1], анализируя имеющуюся литературу, указывает, что после повреждения клетки проксимальных и дистальных канальцев регенерируют на внутриклеточном уровне, тогда как эпителий собирательных протоков содержит клетки, способные к митотическому делению. Н.К. Пермяков и Л.Н. Зими́на (1987) полагают, что в процессе эволюции в почках сформировался своеобразный двойной механизм физиологической и в особенности репаративной регенерации, состоящий преимущественно либо из внутриклеточного (эпителий капсул, проксимальных и дистальных канальцев нефрона), либо клеточного вариантов (эпителий собирательных протоков).

При удалении одной почки или одной почки и части второй почки размер оставшегося органа увеличивается в 1,5-2,5 раза. При этом не только происходит гипертрофия канальцев нефрона, но и наблюдается гиперплазия их частей, проявляющаяся в увеличении их длины и ширины просвета. Увеличивается количество митотически делящихся клеток, прямо пропорциональное количеству удаленной почечной ткани. При этом у взрослых животных, в отличие от новорожденных, роль митотического деления в компенсаторной гипертрофии нефронов имеет меньшее значение (Саркисов Д.С., 1987) [1].

В последнее время появились новые сведения в отношении регенераторной способности почек. Недавно в Женском госпитале Бригхэм и Гарвардском институте стволовых клеток (США) разработали эффективный метод создания почечных клеток-предшественниц, самостоятельно собирающихся в структуры, похожие на нефроны почки. Эти структуры названы органоидами (не смешивать это понятие с органеллами клеток, которые ранее также назывались органоидами). Их, как оказалось, можно использовать для моделирования развития почек в эмбриогенезе, а также при изучении токсического воздействия на поч-

ки лекарственных веществ. Есть предположение, что стволовые клетки почек могут происходить из плюрипотентных клеток костного мозга. Восстановление поврежденных в результате какого-либо заболевания или травмы почек почечных канальцев сводится к миграции этих стволовых клеток в область повреждения и их дифференцировке в необходимые клеточные элементы. Имеются указания и на то, что перепрограммированные стволовые клетки эпидермиса кожи приобретают фенотип почечных клеток, которые могут формировать почечные нефроны.

До последнего времени попытки стимуляции регенераторного процесса в почках не приводили к успеху. Но недавно появились сообщения, что регенерация почечных структур может быть существенно ускорена с помощью стволовых клеток костного мозга. Так, в экспериментах на мышах показано, что почка с ограниченным ишемическим некрозом может быть восстановлена за счет дифференцирующихся в эпителий канальцев стволовых клеток костного мозга. Таким образом, показания к применению гемопоэтических стволовых клеток и возможности этого применения могут расширяться и в области нефрологии.

Приведенные в данном разделе статьи материалы можно использовать на практическом занятии «Введение в общую гистологию», где обычно рассматриваются такие вопросы, как камбиальность тканей, стволовые и дифференцированные клетки, механизмы регенерации тканей, а также в теме «Эпителиальные ткани». Вторая возможность использования этого материала - практическое занятие «Мочевая система», а также лекция на аналогичную тему.

Региональные стволовые клетки в соединительных тканях. В главе 8 «Собственно соединительные ткани» собственного учебника [2] на стр. 269 приводятся сведения о костномозговой стволовой клетке стромальных механоцитов, иначе называемой мезенхимальной стволовой клеткой. Подчеркивается, что эта клетка отличается от костномозговой гемопоэтической стволовой клетки и дает при своем развитии все клетки дифферона фибробластов, остеобластов, хондробластов, а также адвентициальные клетки и клетки жировой ткани – адипоциты. Как известно, мезенхимальные клетки впервые в 1977 году описал российский советский ученый А.Я. Фриденштейн [3].

В разделе «Соединительные ткани со специальными свойствами» в цитированном ранее собственном учебнике [2] упоминается о белой жировой ткани как резервуаре региональных стволовых клеток. В лекционном материале в расширенном варианте обращается внимание студентов на обилие региональных стволовых клеток в белой жировой ткани (СКЖТ). Эти клетки были обнаружены М. Стасовым и соавторами (1999). Они не экспрессировали на своей поверхности кластеры дифференцировки CD-34 и CD-45, характерные для гемопоэтических стволовых клеток. Но проведенный иммуногистохимический анализ жировой ткани позволил Д.О. Трактуюеву и соавторам (2006) установить, что в белой жировой ткани CD-34⁺-клетки обнаруживаются в значительном количестве, при этом они равномерно распределены среди белых адипоцитов. Как известно, антиген дифференцировки CD-34 был впервые выявлен на полипотентных клетках-предшественниках гемопоэза (миелопоэза), и его считали маркером этих клеток. Однако в последующем этот антиген обнаружили и на других клетках: эмбриональных фибробластах, эндотелиоцитах, клетках нервной ткани. Установлено, что CD-34⁺-клетки жировой ткани способны дифференцироваться в эндотелиоциты, кардиомиоциты, гладкие миоциты, эпителиоциты, нейроны, клетки нейроглии, клетки костной, хрящевой тканей. В жировой ткани эти клетки участвуют в новообразовании белой жировой ткани. На стволовых клетках жировой ткани отсутствуют специфические маркеры, характерные для адипоцитов. В настоящее время стромальные стволовые клетки выделены из белой жировой ткани не только человека, но и собаки, кошки, свиньи, кролика, крысы. Все эти клетки хоть и отличаются по маркерам, но обладают способностью дифференцироваться в различные указанные выше виды клеток. СКЖТ легко, с низкой травматичностью и относительной безопасностью выделяются из жировой ткани и, обладая высокой пластичностью, являются весьма перспективными кандидатами для их аутологической трансплантации [4, 5].

Региональные стволовые клетки жировой ткани называют стромально-васкулярной фракцией жировой ткани, которая включает в себя:

1. Васкулярные (сосудистые) клетки: эндотелиальные, перicyты, гладкомышечные, циркулирующие клетки крови – эритроциты, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, преадипоциты.

2. Фибробластоподобные клетки, которые располагаются вдоль капилляров. Именно их в соединительных тканях называют упомянутыми выше мультипотентными мезенхимальными, или стромальными СК.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) жировой ткани обладают высокой пластичностью и способны превращаться в хондробласты, в последующем формируя хрящевую ткань, в остеобласты, образуя костную ткань, фибробласты рыхлой соединительной ткани и строму паренхиматозных органов. Они дают также адипоциты белой жировой ткани, гладкие миоциты гладкой мышечной ткани. Появились сведения, что они могут быть предшественниками кардиомиоцитов поперечнополосатой сердечной мышечной ткани, нейронов нервной ткани, гепатоцитов, основных клеток печени, а также эндотелиальных клеток, обеспечивают рост артериальных, венозных и лимфатических сосудов и т. д. [6]. Таким образом, эти сведения опровергают устоявшиеся представления о том, что только в пределах одного зародышевого листка возможны превращения одной клетки и ткани в другую. Однако представленные сведения должны быть тщательно проверены, тем более, что не все ученые принимают эту новую точку зрения.

Впервые представления о том, что во взрослом организме существует определенный запас для физиологической и репаративной регенерации соединительной ткани в виде так называемого мезенхимного резерва, высказал А.А. Максимов в первой половине XX века. Эту точку зрения подтвердил А.Я. Фриденштейн в 70-е годы прошлого века. Он описал подобные клетки в строме костного мозга и других кроветворных органов. В культуре ткани эти клетки давали колонии, состоящие из фибробластоподобных клеток. А.Я. Фриденштейн назвал их колониеобразующими единицами фибробластов (КОЕ-Ф). Эти клетки длительно самоподдерживались при пассировании, а при обратной трансплантации в организм дифференцировались в хрящевую и костную ткани и в других направлениях, создавая кроветворное микроокружение

В 90-е годы А. Каплан (1991) повторно описал эти клетки и предложил так называемую концепцию мезенхимальных стволовых клеток.

В настоящее время описаны следующие основные свойства мезенхимальных клеток:

1. Способность прилипать к пластику в стандартных условиях культивирования.

2. Наличие специфических поверхностных антигенов.

3. Способность дифференцироваться *in vitro* в остеобласты, хондробласты и адипоциты.

Способность мезенхимальных клеток приклеиваться к поверхности используемых в культивировании клеток пластиковых сосудов была открыта еще А.Я. Фриденштейном, а разработанная им впервые методика исследования мезенхимальных клеток применяется до сих пор. Кроме пластика, МСК обладают способностью приклеиваться к ряду белков внеклеточного матрикса, в том числе и продуцируемым ими самими: фибронектину, коллагену, ламинину.

Согласно второму требованию, на клетках, претендующих на роль мезенхимальных, должны присутствовать следующие антигены (минимальное требование):

- CD73 – экто-5-нуклеотидаза;

- CD90 (син. Thy-1) – член суперсемейства иммуноглобулинов;

CD105 – рецептор трансформирующего фактора роста.

Эти сведения о СКЖТ излагаются в специальной читаемой на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ВГМУ лекции «Функциональная морфология белой и бурой жировой ткани. Взаимодействие их со скелетной мышечной тканью», а также в специально изданном учебном пособии «Гистофизиология жиросодержащих структур кожи» [7], где СКЖТ освещаются более подробно.

Региональные стволовые клетки скелетных мышечных тканей. При изучении темы «Мышечные ткани» студентам предлагаются новые сведения о стволовых клетках скелетной поперечнополосатой мышечной ткани. Сообщается, что в скелетной мышечной ткани выделяют 3 вида стволовых клеток:

1. Миосателлитоциты.

2. Клетки побочной популяции (side population cells), или SP-клетки.

3. Клетки дорзального участка аорты (мезангиобласты эмбриональной дорзальной аорты и их аналоги во взрослом организме – перициты).

Клетки-сателлиты являются предшественниками поперечнополосатых мышечных волокон и располагаются в углублениях плазмолеммы мышечного волокна под его базальной мембраной. В норме эти клетки находятся в состоянии покоя, но в период постнатального роста или при репаративной регенерации мышечного волокна

эти клетки претерпевают митотические деления и осуществляют увеличение мышечной массы или репарацию.

Как указывают Н.Д. Озернюк и О.В. Балан (2009), в скелетной мышечной ткани содержится два типа стволовых клеток. Первый из них – миосателлитоциты, обеспечивающие развитие этой ткани на ранних этапах онтогенеза, в то время как второй тип представлен мультипотентными стволовыми клетками, отвечающими за развитие, регенерацию и адаптацию мышечной ткани к физическим нагрузкам у взрослого организма. Если раньше считалось, что миосателлитоциты являются только миогенными предшественниками, то в настоящее время на животных показано, что они могут давать *in vitro* также клетки остеогенной и адипогенной линии. Для миосателлитоцитов основным признаком является наличие гена Pax7 и его продукта с аналогичным названием. Для них характерны также и другие признаки, свойственные СК.

Доля миосателлитных клеток с возрастом изменяется и различается в разных типах мышечных волокон и в разных мышцах. Самое высокое содержание этих клеток отмечается при рождении, у взрослых животных их количество в несколько раз ниже, и оно продолжает с возрастом снижаться и далее. Уменьшение мышечной массы с возрастом, как полагают, связано с изменением микроокружения миосателлитоцитов *in vivo* и, следовательно, со снижением потенций миосателлитоцитов [8].

Активацию покоящихся миосателлитоцитов вызывают физическая нагрузка, повреждение мышц, электростимуляция, мышечная дистрофия. При этом активированные клетки приступают к асимметричному делению. При нем одна клетка остается стволовой, а другая приступает к дифференцировке в миогенном направлении. Активация миосателлитных клеток не ограничивается их митозом только в месте действия на мышечное волокно активирующего фактора, а распространяется по всему мышечному волокну. В этом феномене скрывается механизм адаптации мышцы к физическим нагрузкам и ее суперкомпенсации при этом.

Ниши миосателлитоцитов. К микроокружению миосателлитоцитов относятся следующие структуры: 1) плазмолемма скелетного мышечного волокна; 2) базальная мембрана мышечного волокна; 3) рыхлая соединительная ткань эндомизия с ее тканевыми элементами и

особенно клетками; 5) гемокапилляры.

SP-клетки (от англ. side population – побочная, добавочная популяция) обнаружены в скелетной поперечнополосатой мышечной ткани человека в небольшом количестве. Они обнаружены также в костном мозге и так же, как и миосателлитоциты, принимают участие в регенерации скелетной мышечной ткани. Эти клетки экспрессируют маркеры CD45 и Sca-1 (stem cell antigen), характерные для гемопоэтических клеток. Они располагаются между мышечными волокнами и тесно связаны с кровеносными сосудами. Клетки SP-популяции способны дифференцироваться как в направлении волокон скелетной мышечной ткани, так и в направлении клеток форменных элементов крови. На их поверхности отсутствуют антигенные детерминанты, способные вызвать иммунный ответ, и в связи с этим в отличие от других взрослых СК при введении их реципиентам эти клетки не отторгаются. SP-клетки специфически взаимодействуют с ядерным красителем Hoechst 33342, связывающимся с ДНК. После окрашивания Hoechst 33342 SP-клетки могут быть выделены из ткани с помощью лазерного сортера.

В эксперименте 100 SP-клеток, полученных из скелетной мышечной ткани, полностью восстанавливают красный костный мозг у летально облученных мышей. С другой стороны, внутривенное введение SP-клеток мутантным мышам mdx (модель мышечной дистрофии Дюшенна) восстанавливает экспрессию дистрофина в скелетных мышцах этих мышей. У взрослых млекопитающих SP-клетки способны к миогенной дифференцировке *in vivo* и *in vitro* при сокультивировании с миобластами. Однако есть сведения, что *in vitro* SP-клетки не способны к дифференцировке в миогенном направлении, но при внутримышечном введении могут служить источниками миосателлитоцитов. Считают, что SP-клетки способны мигрировать из кровотока в мышечную ткань и вовлекаться в регенерацию поврежденной мышцы.

В качестве альтернативных клеток миогенеза в скелетной мышечной ткани указываются MDSC-клетки (клетки, выделенные из скелетной мышечной ткани взрослого организма), которые представляют собой неоднородную группу. Они имеют фенотип CD34+/- Sca-1+, обладают высокой способностью к самообновлению и пролиферации. Эмбриональное происхождение и точная их локализация в мышечной ткани остаются не-

известными.

Имеются данные, что субпопуляция циркулирующих клеток крови, экспрессирующих известный маркер гемопоэтических клеток AC133, проходит миогенную дифференцировку *in vitro* (при совместном культивировании с миогенными клетками) или *in vivo* при внутримышечной трансплантации трансгенным мышам scid/mdx. После введения в организм животного часть AC133+-клеток локализовалась под базальной мембраной МВ и экспрессировала маркеры миосателлитоцитов М-кадгерин и Myf5. Поскольку AC133+-клетки можно легко выделить из крови, выполнить определенные манипуляции *in vitro* и доставить через систему кровообращения в организм, некоторые авторы считают возможным их применение в клеточной терапии мышечных дистрофий.

Среди других источников малодифференцированных мышечных клеток указывают мезоангиобласты эмбриональных сосудов (дорсальной аорты) и их аналоги во взрослом организме – перициты. Обнаружено, что мезоангиобласты способны заселять и восстанавливать поврежденную скелетную мышечную ткань у мышей с миодистрофией, а также у собак породы золотой ретривер с дистрофией, которая представляет собой достоверную модель мышечной дистрофии Дюшенна у человека. Внутриаартериальное введение мезоангиобластов собак дикого типа приводило к восстановлению экспрессии дистрофина и нормализации структуры мышечной ткани. В 2007 г. A. Dellavalle et al. сообщили о получении ассоциированных с сосудами стволовых клеток из микроциркуляторного русла скелетной мышцы человека. Эти интерстициальные клетки похожи на мезоангиобласты, располагающиеся в дорсальной аорте эмбриона. Однако в отличие от мезоангиобластов, они не экспрессируют эндотелиальные маркеры, но вместо этого характеризуются наличием маркеров перицитов, таких как щелочная фосфатаза. Представляет интерес то, что мезоангиобласты и перициты могут мигрировать через стенку сосуда, встраиваться в состав мышечной ткани, сохранять жизнедеятельность и способствовать регенерации. По мнению ряда авторов, эти свойства делают мезоангиобласты и перициты перспективными кандидатами для клеточной терапии у пациентов с мышечной дистрофией [9].

Изложенный в данном разделе материал может с успехом использоваться на лекции

«Функциональная морфология скелетной мышечной ткани», а также на практическом занятии по мышечным тканям.

Резидентные региональные стволовые клетки поперечнополосатой сердечной мышечной ткани. Длительное время существовало мнение, что в сердечной мышечной ткани СК в постнатальном онтогенезе отсутствуют и ее регенерация осуществляется только на внутриклеточном уровне. С этим связывали неспособность сердца полностью восстанавливаться в структурно-функциональном отношении после ишемического повреждения, например инфаркта миокарда. При инфаркте миокарда в нем наблюдаются некроз, воспалительная реакция, а некоторое время спустя по периферии зоны некроза присоединяются явления апоптоза, в результате чего площадь гибели кардиомиоцитов расширяется.

Однако еще П.П. Румянцев (1982) указывал, что вопреки укоренившемуся представлению о невозможности регенерации миокарда на клеточном уровне, у всех разновидностей миокардиоцитов имеются камбиальные клетки. В настоящее время твердо установлено, что сердце содержит недифференцированные кардиомиоциты (резидентные, т.е. оседлые региональные стволовые клетки миокарда, РСКМ), способные к митотическому делению и, следовательно, к регенерации на клеточном уровне. Совершенно очевидно, что можно считать установленным фактом наличие в миокарде популяции резидентных стволовых клеток, которые могут участвовать в регенерации миокарда при его повреждении.

Как известно, в эмбриогенезе кардиомиоциты образуются из миоэпикардальной пластинки, являющейся частью висцерального листка спланхнотома. Эти клетки характеризуются наличием транскрипционного фактора *islet-1*. Ранее считалось, что эти клетки участвуют в морфогенезе миокарда только в эмбриональном периоде и на ранних этапах постнатального онтогенеза, а затем быстро теряют свой пролиферативный потенциал. Однако в последние десятилетия появились доказательства того факта, что эти клетки персистируют и могут участвовать в регенерации миокарда и у взрослых людей. Они же могут участвовать в гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии. Так, в гипертрофированных кардиомиоцитах (КМЦ) при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии одновременно выявляются признаки усиления как пролиферативной, так и син-

тетической активности КМЦ, а также атрофии, миолиза и нарушения пространственной ориентации миофибрилл. Одновременно происходит гиперплазия клеток-предшественниц и гипертрофия зрелых КМЦ. При этом пролиферативная активность зрелых КМЦ возрастает при увеличении толщины межжелудочковой перегородки и фиброза миокарда. Количество мелких незрелых пролиферативно активных КМЦ и клеток-предшественниц КМЦ увеличивается с усилением степени гипертрофии КМЦ и фиброза миокарда межжелудочковой перегородки [10].

Предполагаются, что РСКМ имеют двойное происхождение. Часть клеток является собственно резидентными клетками миокарда, тогда как другая часть мигрирует в миокард из костного мозга. Как полагают П. Анварзе и соавт. (2002, 2006), резидентные клетки миокарда являются мультипотентными клетками, способными дифференцироваться не только в кардиомиоциты, но также в гладкие миоциты, фибробласты и эндотелиоциты.

Для резидентных СК сердечной мышцы характерны мультипотентность, способность к пролиферации и поддержанию численности. У разных видов животных и человека, в зависимости от способа выделения, культивирования и экспрессии маркеров, описывают три популяции резидентных СК сердца. Различают: SP-клеточную популяцию, c-kit позитивные клетки (c-kit является рецептором фактора стволовых клеток – SCF) и кардиомиобласты, экспрессирующие *islet-1*.

SP-клеточная популяция – клетки побочной популяции («side population» cells), или SP-клетки, – описаны выше в контексте их роли в регенерации поперечнополосатой скелетной мышечной ткани. Оказалось, что эти клетки по своему антигенному составу очень похожи на эмбриональные стволовые клетки миокарда и принимают участие в его регенерации. Они экспрессируют маркеры CD45 и stem cell antigen (Sca-1), характерные для гемопоэтических клеток. В сердечной мышечной ткани клетки SP-популяции располагаются в нишах и тесно связаны с кровеносными сосудами. Они обладают как миогенным, так гемопоэтическим потенциалом.

Ниши РСКМ. Ниши РСКМ защищены от неблагоприятных факторов (в частности, гемодинамических нагрузок) местоположением и находятся в верхушке сердца и правом предсердии.

Здесь эти клетки тесно связаны с кокоммитированными клетками-предшественницами, а также со стромальными клетками ниши и находятся под регуляторным и контролирующим влиянием факторов роста и цитокинов. Связь между стволовыми клетками миокарда и клетками стромы осуществляется через межклеточные адгезионные контакты с помощью молекул клеточной адгезии E- и N- кадгеринов. Имеются также щелевые контакты с помощью коннексинов 43 и 45. В одной и той же нише могут находиться клетки, дифференцирующиеся в разных направлениях: эндотелиоцитарном, гладкомышечном, кардиомиоцитарном и фибробластическом [11].

Активация резидентных стволовых клеток миокарда может происходить при инфаркте миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, стенозе аорты, хронической сердечной недостаточности. В этом случае клетки начинают митотически делиться, причем одна клетка, покидая нишу, превращается в прегениторные клетки, а затем в коммитированные предшественники и далее в зрелые кардиомиоциты. Поскольку в одной и той же нише могут находиться клетки, способные дифференцироваться в направлении не только кардиомиоцитов, но также эндотелиоцитов и фибробластов, в поврежденной зоне миокарда способны формироваться полноценные, хорошо васкуляризованные участки миокарда. Таким образом, ниша обеспечивает регенерацию сердца не только на тканевом, но и органном уровнях. Вторая клетка-потомок резидентной стволовой клетки миокарда остается в нише до следующей экстренной ситуации в качестве резидентной стволовой клетки [11].

При остром инфаркте миокарда митотический индекс стволовых клеток миокарда превышает уровень митотической активности стволовых клеток нормального миокарда в 29 раз, а при хронической сердечной недостаточности (ХСН), развивающейся после перенесенного инфаркта миокарда, – в 14 раз. При этом пролиферация и дифференцировка стволовых клеток миокарда осуществляются по периферии зоны инфаркта и отсутствуют в зоне некроза, однако есть наблюдения, когда эти клетки мигрируют в эту зону и принимают участие в регенераторном процессе. Наряду с увеличением митотически делящихся клеток увеличивается количество стареющих кардиомиоцитов. Их число в контроле составляет 10%, при инфаркте 18% и 40% при ХСН. Стареющие кардиомиоциты имеют укороченные теломеры и сниженную активность теломеразы. Одно-

временно увеличивается количество апоптотных клеток. Эти данные, приведенные К.А. Рубиной и соавт. (2009), свидетельствуют об активации стволовых клеток в нишах и вступлении их в процессы размножения и дифференцировки.

Установлено, что резидентные стволовые клетки миокарда встречаются у пациентов, миокард которых характеризуется повышенной объемной плотностью соединительной ткани, гипертрофией зрелых кардиомиоцитов, умеренной степенью утраты в них миофибрилл, а также накоплением в кардиомиоцитах маркера сердечной недостаточности – предсердного натрийуретического пептида (Т.В. Сухарева и соавт., 2012). Блокирование симпатической нервной системы и компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ведет к уменьшению количества митозов кардиомиоцитов и уменьшению скорости гипертрофии миокарда, что может быть использовано при лечении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, особенно при ее obstructивной форме.

При гистологическом исследовании правого желудочка у пациентов с тетрадой Фалло c-kit-позитивные резистентные стволовые клетки миокарда правого желудочка выявлены у 17,4% пациентов. При этом у них обнаружено до 45 резидентных стволовых клеток миокарда на 1 млн кардиомиоцитов. Показатель был выше у пациентов с высоким содержанием в миокарде правого желудочка КМЦ небольших размеров (меньше 10 мкм) и КМЦ с незавершенным развитием миофибрилл (Сухарева Т.В. и соавт., 2012).

Существует также точка зрения, что регенерация миокарда при его ишемическом повреждении происходит за счет циркулирующих в крови прогениторных клеток, которые выходят из костного мозга в ответ на повреждение миокарда и мигрируют в зону ишемии.

В 2014 году было установлено, что в регенерации миокарда участвуют коронарные артерии, конкретнее – эндотелий коронарных артерий. Оказывается, эндотелиоциты коронарных артерий могут функционировать как стволовые клетки сердца, т.е. в процессе дифференцировки (трансдифференцировки) превращаться в кардиомиоциты сердца.

Изложенный в данном разделе материал может быть использован в лекционном материале (лекция «Мышечные ткани»), а также на практических занятиях «Мышечные ткани» и «Сердечно-сосудистая система».

Регионарные стволовые клетки нервной ткани. С начала прошлого века на основании нейрогистологических работ одного из основоположников нейронной теории, лауреата Нобелевской премии испанского нейрогистолога Сантьяго Рамона-и-Кахала сформировалось и укрепилось представление о том, что нервная ткань является стабильной тканью, в которой только глиальные клетки способны к митотическому делению. Нервные клетки (нейроны) и нервные отростки в ЦНС не делятся и после повреждения замещаются плотным глиальным рубцом, который образуется в результате митотической активности астроцитов, которые и продуцируют этот рубец.

Однако данные последних лет свидетельствуют в пользу существования в ЦНС регионарных нейральных прогениторных клеток. Оказалось, что в центральной нервной системе имеются особые зоны, в которых содержатся, размножаются и из которых расселяются в другие участки ЦНС стволовые клетки и их потомки, где они участвуют в регенераторном процессе. Эти зоны в головном мозге следующие: субвентрикулярная зона боковых желудочков; зубчатая извилина гиппокампа; обонятельная луковица; обонятельный эпителий. В спинном мозге такой зоной является субэпендимальный слой. Нейральные регионарные стволовые представляют собой мультипотентные клетки, способные дифференцироваться в любую зрелую клетку нервной системы: нейроны и различные виды макроглии: астроциты, олигодендроциты и в эпендимоциты.

Пальма первенства обоснования представлений о постоянном образовании и дифференцировке нервных клеток в центральной нервной системе принадлежит американскому ученому Д. Альтману с соавторами (см. обзоры Александрова М.А., Подгорный, 2009; Викторов Н.В., 2001) [12, 13]. Эти авторы выявили митотически делящиеся клетки вначале в субэпендимном слое головного мозга, а затем в гиппокампе и обонятельных луковицах с помощью метода гистоавтордиографии. В последующем ученые С. Вейс и Б. Рейнольдс (1992) предложили метод выделения стволовых клеток головного мозга и исследовали их в культуре ткани головного мозга.

Ниши нейрональных стволовых клеток.

Во взрослом мозге СК располагаются в нишах. Как указывают М.А. Александрова и О.В. Под-

горный [12], ниша является сложно организованным образованием. В суправентрикулярной зоне в ее состав входят следующие клетки: 1) нейробласты (А – тип клеток); 2) астроцитоподобные клетки (тип В); 3) прогениторные клетки астроцитоподобных клеток (тип С); 4) другие глиальные клетки; 5) эпендимные глиоциты; 6) микроглия; 7) клетки кровеносных капилляров и более крупных сосудов. Ниши суправентрикулярной зоны располагаются мозаично, причем стволовые клетки в них дифференцируются в различные типы нейронов.

В нишах суправентрикулярной зоны экспрессируются специфические рецепторы (Notch) и их лиганды. Важную роль в межклеточных взаимодействиях в этих нишах играют астроциты, которые как воспринимают внешние по отношению к нише воздействия, так и регулируют состояние ниш. Регуляторную роль в нише играют также клетки микроглии.

Содержание стволовых клеток в нишах составляет примерно 1%, они совершают редкие деления, в то время как их потомки (транзиторные клетки) делятся достаточно часто. Во временном отношении различаются и митотические циклы стволовых и транзиторных клеток: у стволовых клеток его продолжительность составляет несколько суток, тогда как у транзиторных – примерно 1-2 часа. Образующиеся прогениторные клетки мигрируют по ростральному тракту (лат. *rostrum* - клюв). В работе Snapyan et al. (2009) показано, что эти клетки движутся вдоль кровеносных сосудов, расположенных по направлению потока, вероятно, вследствие синтеза васкулярным эндотелием некоторых сигнальных молекул, таких как BDNF [(англ. Brain-derived neurotrophic factor – нейротрофический (нейротропный) фактор мозга) – белок человека, кодируемый геном BDNF]. BDNF относится к нейротрофинам, веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов. Миграция носит тангенциальный характер на всем протяжении пути. Достигнув середины обонятельной луковицы, цепочки вновь образованных нейронов распадаются, и клетки начинают радиальную миграцию. Так они достигают верхних клеточных слоев, где происходит их окончательная дифференцировка. Рассеивание цепочек нейробластов инициируется протеинами рилином и тенаксином, а процесс радиальной миграции контролируется тенаксином R. В образовании цепочек важную роль играют β -1 интегрин и ламинины.

Большинство мигрировавших клеток (75-99%) в результате дифференциации превращаются в ГАМК-ергические гранулярные интернейроны. Некоторое количество этих клеток (1-25%) превращается в перигломерулярные интернейроны, которые располагаются между клубочками обонятельной луковицы. Для них характерна экспрессия как гамма-аминомасляной кислоты, так и тирозингидроксилазы.

Большое количество новых нейронов отмирает вскоре после окончания миграции. В долгосрочной перспективе около 50% оставшихся клеток также отмирают, даже после успешного приживания в гранулярном и перигломерулярном слоях и установления связей с другими клетками. Считается, что судьба новых клеток зависит от характера образованных ими связей, и их отсев служит механизмом поддержания постоянства численности нейронов в обонятельной луковице.

Установлено, что СК нервной ткани весьма чувствительны к различным факторам. Так, при сильном стрессе происходит подавление их пролиферативной активности, тогда как при таких ситуациях, как ишемическое повреждение мозга, эпилептический приступ и травма мозга происходит усиление митотической активности стволовых клеток. Существует предположение, что СК гиппокампа играют важную роль в повышении когнитивных функций, причем стимулирующими факторами при этом являются обучение, обогащенная информацией среда обитания, повышенная двигательная активность, которые повышают продукцию нейронов в зубчатой извилине гиппокампа. Как известно, гиппокамп играет важную роль в обучении, памяти и мыслительной деятельности.

В гиппокампе образование новых нейронов осуществляется в субгранулярной зоне зубчатой фасции. Область генерации новых нейронов представлена локальными структурированными нишами, которые содержат астроцитную и радиальную нейроглию, клетки-прекурсоры и малодифференцированные нейробласты. Важным признаком ниш является контакт астроцитов с помощью отростков с кровеносными капиллярами. Дифференцирующиеся нейроны мигрируют и направляют свои аксоны в поле СА-3 гиппокампа и, формируя синаптические связи, включаются в интегративную функцию мозга.

Нарушение межклеточных взаимодействий и регуляции клеток ниш может нарушать

процессы развития ЦНС, а также приводить к ряду патологических процессов в ЦНС взрослых индивидуумов. Предполагается, что ниши нейрональных СК могут дисперсно располагаться и в других участках ЦНС.

Большой интерес представляют исследования по культивированию нейрональных СК и их трансплантации. В культуре нейрональных СК содержатся сами СК, а также прогениторы, нейро- и глиобласты. При пересадке культивированных СК (аллотрансплантация) в постнатальный мозг и взрослый мозг они способны переживать в течение 15 мес, а при ксенотрансплантации СК человека в мозг крыс – несколько месяцев. При этом трансплантированные клетки способны мигрировать в мозге реципиента, устанавливать синаптические связи и дифференцироваться в основные фенотипы клеток ЦНС. При этом миграция культуральных нейрональных СК предпочтительно осуществляется вдоль волокон нервных трактов, макрососудов и сосудов микроциркуляторного русла. В регуляции механизмов направленной регуляции миграции СК в ЦНС реципиента участвуют ростовые, нейротрофические и провоспалительные факторы, которые находятся в участке травмы [12].

В неповрежденном мозге трансплантированные нейрональные СК мигрируют на меньшее расстояние, чем травмированном, что объясняется появлением в последнем новых регуляторных молекул. Способность СК мигрировать в области поражения мозга показана при инсультах, множественных склерозах, нейродегенерации. При этом трансплантация культивированных нейрональных СК на моделях ишемии и травмы мозга у животных-реципиентов показала улучшение когнитивных свойств и приводила к увеличению продолжительности жизни (на моделях генетических метаболических болезней). Восстановление функций ЦНС возможно благодаря интеграции трансплантированных СК в функции мозга и стимуляции в нем компенсаторно-приспособительных процессов в патологически измененных нейронах реципиента. Эта стимуляция и компенсация может быть обеспечена за счет выделяемых трансплантированными СК различных стимулирующих факторов (IGF, VEGF, TGFβ1, GDNF, BDNF, NT3, NGF и др.). Все эти и другие факторы, с одной стороны, стимулируют собственный регенераторный ответ ЦНС реципиента, а с другой – предотвращают дегенеративные изменения в ней нейронов (А.В. Александрова и др., 2009).

Важное место в исследованиях по трансплантации культуральных нейрональных СК занимают те из них, в которых разрабатываются методы по лечению болезни Паркинсона. И хотя моделирование болезни Паркинсона на животных не позволяет учесть все те многочисленные моменты патогенеза этой болезни у человека, тем не менее на этих моделях показана возможность замещения нейрональными СК дофаминергических нейронов, развивающимися из СК.

Заключение

Таким образом, проводимые на животных исследования в области трансплантации культивированных нейрональных СК вселяют надежду в возможность использования для лечения различных форм патологии ЦНС с помощью культур человеческих СК.

Изложенный в данном разделе материал статьи может быть использован, во-первых, на практическом занятии «Нервная ткань», во-вторых, на практических занятиях «Введение в частную гистологию» и на цикле практических занятий «Нервная система».

Литература

1. Саркисов, Д. С. Почки / Д. С. Саркисов // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / под ред. Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1987. – С. 306–310.
2. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология и эмбриология человека : в 2 ч. Ч. 1 : Цитология, эмбриология и общая гистология / О. Д. Мяделец. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 439 с.
3. Чертков, И. Л. Клеточные основы кроветворения / И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн. – М. : Медицина, 1977. – 274 с.
4. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип

клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д. О. Трактует [и др.] // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 83–94.

5. Парфенова, Е. В. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, Д. О. Трактует, В. А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4–35.
6. Паюшина, О. В. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки: характеристика, потенциал к дифференцировке и перспективы клинического использования / О. В. Паюшина, В. И. Старостин, Н. Г. Хрущев // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 100–123.
7. Мяделец, О. Д. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальности «Лечебное дело» / О. Д. Мяделец, И. С. Соболевская, В. О. Мяделец. – Витебск : ВГМУ, 2015. – 290 с.
8. Стволовые клетки сердца / К. А. Рубина [и др.] // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 75–99.
9. Одинцова, И. А. Миосателлитциты – камбиальный резерв поперечнополосатой мышечной ткани / И. А. Одинцова, М. Н. Чепурненко, А. С. Комарова // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 6–14.
10. Чудиновских, Ю. А. Особенности морфологии и патогенеза гипертрофической кардиомиопатии / Ю. А. Чудиновских, М. В. Еремеева, Т. В. Сукачева // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 81–88.
11. Озернюк, Н. Д. Биология сателлитных клеток мышц и механизмы восстановления мышечной системы / Н. Д. Озернюк, О. В. Балан // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 36–52.
12. Александрова, М. А. Нейральные стволовые клетки / М. А. Александрова, О. В. Подгорный // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 163–189.
13. Виктор, И. В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток in vitro in vivo / И. В. Виктор // Изв. АН. Сер. биол. – 2001. – № 6. – С. 646–655.

Поступила 07.02.2018 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Sarkisov DS. Kidneys. V: Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsii. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 306-10. (In Russ.)
2. Myadelets OD. Human histology, Cytology and embryology: v 2 ch. Ch 1: Tsitologiya, embriologiya i obshchaya gistologiya. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 439 p. (In Russ.)
3. Chertkov IL, Fridenshteyn AY. Cellular basis of hematopoiesis. Moscow, RF: Meditsina; 1977. 274 p. (In Russ.)
4. Traktuev DO, Parfenova EV, Tkachuk VA, March KL. Stromal cells of adipose tissue-a plastic type of cells with a high therapeutic potential. Tsitologiya. 2006;48(2):83-94. (In Russ.)

5. Parfenova EV, Traktuev DO, Tkachuk VA. Adipose tissue stromal cells: molecular characteristics, antigenic properties and prospects for use in the treatment of cardiovascular diseases. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 4-35. (In Russ.)
6. Payushina OV, Starostin VI, Khrushchov NG. Multipotent mesenchymal stromal cells: characteristics, potencies to differentiation and prospects of clinical use. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 100-23. (In Russ.)
7. Myadelets OD, Sobolevskaya IS, Myadelets VO. Histophysiology fat-containing structures of the skin: ucheb posobie dlia studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniia po spetsial'nosti «Lechebnoe delo». Vitebsk, RB: VGMU; 2015.

- 290 p. (In Russ.)
8. Rubina KA, Akchurin RS, Tkachuk VA, Parfenova EV. Heart stem cells. V: Pal'tsev MA, red. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 75-99. (In Russ.)
 9. Odintsova IA, Chepurnenko MN, Komarova AS. Miosatellitotsita – a cambial reserve of cross-striped muscular tissue. *Geny Kletki*. 2014;9(1):6-14. (In Russ.)
 10. Chudinovskikh YuA, Ereemeeva MV, Sukacheva TV. Peculiarities of morphology and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya*. 2011;(2):81-8. (In Russ.)
 11. Ozernyuk ND, Balan OV. Biology of satellite cells and muscle repair mechanisms of the muscular system. V: Pal'tsev MA, red. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 36-52. (In Russ.)
 12. Aleksandrova MA, Podgornyy OV. Neural stem cells. V: Pal'tsev MA, red. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 163-89. (In Russ.)
 13. Viktorov IV. Mammalian brain stem cells: stem cell biology in vitro in vivo. *Izv AN Ser Biol*. 2001;(6):646-55. (In Russ.)

Submitted 07.02.2018

Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Лебедева Е.И. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Мяделец Н.Я. – преподаватель гистологии и генетики, Витебский государственный медицинский колледж.

Information about authors:

Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lebedeva E.I. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Myadelets N.Y. – lecturer of histology and genetics, Vitebsk State Medical College.

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

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Elena I. Lebedeva.

РОЛЬ ПРОЕКТНОЙ РАБОТЫ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ИНОЯЗЫЧНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩИХ СТОМАТОЛОГОВ

КУЛЬБАШНА Я.А., ЗАХАРОВА В.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 87-92.

THE ROLE OF PROJECT WORK IN THE PROCESS OF FUTURE DENTISTS' FOREIGN LANGUAGE COMPETENCE FORMATION

KULBASHNA Ya.A., ZAKHAROVA V.A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(2):87-92.

Резюме.

Цель статьи состоит в том, чтобы изучить метод проектной работы в научных источниках, результаты его внедрения и усовершенствовать предложенный метод для улучшения процесса формирования иноязычной компетентности будущих стоматологов.

Материал и методы. Проектная работа – это метод формирования иноязычной компетентности будущих специалистов в области стоматологии, который заключается в том, чтобы предоставить студенту возможность изучить определенную проблему и подготовить доклад по заданной теме. Этот вид задания должен включать следующие этапы: организация проекта, выполнение, презентация доклада, подведение итогов.

Результаты. Проведенный среди студентов первого курса стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца педагогический эксперимент показал эффективность предложенного метода. Количество «неудовлетворительных» оценок в экспериментальной группе уменьшилось на 15,4%, количество «удовлетворительных» оценок уменьшилось на 12,6%, количество оценок «хорошо» увеличилось на 19,1%, количество оценок «отлично» увеличилось в экспериментальной группе на 8,9% по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Метод проектной работы имеет такие преимущества: обеспечивает успешное формирование языковой компетентности (грамматика, лексика), развивает языковые навыки учащихся (чтение, аудирование, письмо и речь). Предложенный в статье метод предполагает активную работу студентов в ситуации, где им необходимо использовать язык как средство получения информации, а также побуждает учащихся получать профессиональные знания и развивать коммуникативную речь. Благодаря вышеуказанному методу студенты-стоматологи могут формировать иноязычную компетентность в реальных жизненных ситуациях. Следовательно, метод проектной работы успешно используется для формирования иноязычной компетентности будущих стоматологов и повышения их мотивации к дальнейшему самообразованию. Необходимость применения проектного метода тщательно рассмотрена и обоснована в статье.

Ключевые слова: компетентностный подход, проектная работа, иноязычная компетентность, профессиональная компетентность, способности, языковые навыки.

Abstract.

Objectives. To study the role of project method in the works of different researchers, the results of its implementation and to adjust it in order to facilitate the process of future dentists' foreign language competence formation.

Material and methods. Project work is a method of future dentists' foreign language competence formation which consists in providing a challenging issue for the students to research and prepare a presentation on a given task. This kind of activity should include the following stages: initiation, execution, presentation delivery and project close.

Results. The results of the pedagogical experiment, conducted among the first-year dental students in Bogomolets National Medical University for checking up the effectiveness of the project work method, revealed that the amount of «unsatisfactory» marks in the experimental group decreased by 15,4%, the number of «satisfactory» marks decreased by

12,6%, the number of «good» marks increased in the experimental group by 19,1%, the number of «excellent» marks increased in the experimental group by 8,9% as compared with the control group.

Conclusions. The method of project work has a number of advantages, and namely it provides successful teaching of language components (grammar and vocabulary), develops students' language skills (reading, listening, writing and speaking) by putting them into the center of activity where they can use the language, encourages learners to acquire professional knowledge and practise communicative speech. The learners can experiment with the language in real life situations. Consequently, project work is successfully used to form future dentists' foreign competence and increase their motivation to further self-education. The necessity of project application is thoroughly considered and substantiated in the article.

Key words: competence approach, project work, foreign language competence, professional competence, abilities, language skills.

Content knowledge and conceptual understanding, by themselves, are not enough in today's world. In higher school students need to be able to think critically and solve problems, communicate well with others, and manage themselves effectively. These competencies are called «success skills». They are also known as «XXI century skills» or «College and career readiness skills» [1]. With the introduction of competence approach, the concept of teaching has changed; that's why pedagogy has been looking for new methods and techniques to achieve good results working with a group or a class. Today, the tendency of teachers to improve the quality of education sounds more and more insistently. They call for the transition to teaching using the newest educational technologies which allow the implementation of different methods into practice. One of them is a project work.

Historically, the project method emerged in 1577 when master builders founded the Accademia di San Lucca in Rome to advance their social standing by developing their profession into a science and improve the education of their apprentices by offering lessons in the theory and history of architecture, in mathematics, geometry, and perspective. To bridge the gap between theory and practice the architects subsequently expanded their repertoire beyond teacher-centered methods. They transferred them in the way that the students could acquire knowledge through learning by doing and simulating real life situations, already at the university [2].

It took, however, more than 150 years and the transfer from Italy to France that the project work evolved from a sporadic and voluntary event for few people to a recurring and compulsory part of the curriculum for all students. Indeed, only in 1763 the advanced students of the Académie Royale d'Architecture in Paris got regularly design problems (now known as «projects») to demonstrate that they

were fit to apply the principles of composition and construction they had previously learned. From the very beginning, the project method served two functions: firstly, to supplement the bookish and theoretical training of the students, and secondly, to test their artistic and practical capabilities [3]. These beginnings indicate that the project method – like the scientific experiment – has its origin in the academization of a profession. Consequently, the concept of teaching by projects is not the result of abstract philosophical deliberations, but of practical teachers' thinking in order to activate their students' minds and make their training more interesting, lively, and, as far as possible, authentic and useful [2]. So, this method of teaching existed starting from the 16th century, but nowadays it has undergone fundamental changes.

The project work, also known as a project method, a project approach, and project-based learning, is one of the standard teaching methods. It is a subform of action-centered and student-directed learning in which students are engaged in practical problem solving for a certain period of time. For the most part, projects are initiated by the teacher but as far as it is possible they are planned and executed by the students themselves, individually or in groups. In project work, the students generate tangible products that frequently transcend disciplinary boundaries and are usually displayed to the general public. Contrary to traditional methods, projects focus on applying, not imparting, specific knowledge or skills. They aim at the enhancement of intrinsic motivation, independent thinking, self-esteem and social responsibility [3].

Currently it is defined as a kind of task that may be used by a teacher to make students use their language knowledge in a communicative situation. Project work allows students to consolidate the language that they have learned and encourages them to acquire new vocabulary and grammar. It

also motivates students to practise in a wide range of communicative skills such as reading, listening, writing and speaking [4].

The analysis of scientific researches [5] revealed that the level of dental students' foreign language competence is low. Only 2,5%-10% of future dentists can speak a foreign language fluently [5]. So the implementation of project method is required to facilitate the process of future dentists' foreign language competence formation. Analyzing the scientific articles written by different researchers [1-4, 6], it was found out that these projects are mostly used for motivating students to explore cultural information such as «Presentation of my country», «The study of a region» or «Guide to the target language country». Not enough attention is paid to the implementation of projects in teaching dental students. Therefore this method needs to be thoroughly considered.

The aim of the article is to study the project method in the works of different researchers, the results of its implementation and adjust it in order to facilitate the process of future dentists' foreign language competence formation.

Material and methods

Dentists' foreign language competence includes the combination of their foreign language and professional competences. In this way dental students can discover scientific and professional information by performing a project work. It envisages the search for the necessary information, its integration, structuring and manufacturing of a new information product. This method promotes the formation of skills to work with huge data flow choosing from it the main and the most necessary content [7].

This aim can be achieved by offering an issue to discover and solve, or a question to explore and answer. An engaging problem or question makes learning more meaningful for students. They are not just gaining knowledge to remember it; they are learning because they have a strong need to use it to solve a problem or answer a question that matters a lot to them. This problem or a question should challenge students without being intimidating. When teachers design and conduct a project, it is useful to write the central issue in the form of an open-ended, student-friendly question that focuses their task, like a thesis focuses an essay [8]. Consequently, topics for a project work should be related to dental specialty

and should include anatomy (skull anatomy, oral cavity anatomy, tooth anatomy), dental disorders and diseases (caries, pulpitis, periodontitis, periostitis, gingivitis, paradontitis, abscesses, phlegmons and tumors of the oral cavity or different types of malocclusions), medical emergencies (profuse bleeding, syncope, vascular crises, hypertensive crises, anaphylactic shock, cardiac arrest) or psychological problems (fear of dentists or dental phobia). Choosing these issues for dental students' project enables the learners to exploit scientific and professional information. Therefore, it provides the opportunities for them to discover the things that are important for their future profession. Usually students take part in this kind of activity eagerly as they understand the «impunity» of their mistakes in the lecture room; consequently they are involved in the dialogue more actively. It helps transform the lesson into a creative process of learning new material [7]. In this way, a project work creates links between the foreign language competence and the professional competence.

While working with a project work, students have a good opportunity to enhance a number of their skills:

- the ability to work with additional information (the ability to highlight the main idea, to search for information in a foreign language);
- the ability to analyze information;
- the ability to generate ideas;
- the ability to find several ways to solve a problem;
- the ability to communicate (to receive information, to respond to information, to express an idea, to support one's own idea) [6].

To achieve this aim, students should be thoroughly prepared for this kind of activity: vocabulary or grammar difficulties should be solved at the beginning of the lesson. New grammar or vocabulary material should be presented and practiced and only after that students will be able to use this knowledge in free speech [8].

Notwithstanding the fact that the project work is only a part of the lesson, it should be thoroughly planned in order to achieve success. Different teachers have different points of view on the issue how to plan project works. They use different ways. N. Ashurova [4] considers necessary to pass through five stages:

- initial discussion of the idea;
- making decision on a form of the project;
- practising language skills;

- collecting information;
- displaying the result of the research.

Another researcher K. Stricker [1] gives prominence to the following stages:

- initiation;
- planning;
- execution;
- monitoring;
- closing stages.

According to S. Achmadaliyeva, the method of project work includes the following stages:

Preparation of a project. This part deals with choosing the theme of the project, formulating the problem, offering the students an idea of the project.

Organization of the project. At this stage a teacher forms the groups of students and allocates responsibilities, taking into account their propensity to logical reasoning, to the formation of the project work's design.

Implementation of the project. This stage is related to the search for a new and more detailed information, a discussion of this information and its documentation.

Presentation of the project. This stage is devoted to the prepared project presentation to the group-mates.

Our own pedagogical experience suggests the necessity of using the next stages:

- initiation;
- execution;
- presentation delivery;
- project close.

Initiation. At this stage a teacher presents the idea of the project work, provides a brief information about the overall project goals, divides students into small groups or pairs and assigns the tasks to the groups. It is also a proper time to build team enthusiasm about the project.

Execution. After students' receiving the instructions, the teams can begin executing the project according to their assigned tasks. It is the stage where everyone actually starts doing the work: looking for necessary information and the ways to present it. When students are busy with their work, the teacher monitors their work, provides some directions and helps students to cope with some difficulties.

Presentation delivery. This stage is devoted to the oral presentation of information. The way, in which the learners present the information, is chosen by the students themselves. The focus is on the content of the information and the way the students

support it. Students are free to choose different forms of material presentation: power point presentations, presentations with the pictures, making posters, conventional reports. They may vary depending on the students' capabilities and time given for preparation. After presentations are delivered by the groups, some discussion may be initiated by their teacher.

Project close. Once all the details and tasks of the project have been completed and everybody agrees on the discussed items, the teacher can finally close the project work by brief summarizing of the most important information and evaluation of the students' work. Encouraging students is a very important and motivated technique, as the project work is quite a challenging task for the students, especially for those who are usually shy.

Students with different levels of the foreign language competence can be involved in the project work according to the level of their knowledge. Learners with the low level of the foreign language competence can take part in preparing the information and asking questions during the discussion when students with the higher level of the foreign language competence may present information, support the opinion of the group by providing facts and arguments.

The results and consideration

The pedagogical experiment was conducted at the Foreign Languages Chair of Bogomolets National Medical University in order to check up the effectiveness of the project work method. It was applied to facilitate the foreign language competence formation in the experimental group of 32 (2 academic groups) first-year dental students. At the same time traditional methods of the foreign language competence formation were used in the control group of 14 (1 academic group) first-year dental students. Traditional marks («unsatisfactory», «satisfactory», «good», «excellent») were used to check the students' level of their foreign language competence. The results of the experiment are shown in the Table 1 «Characteristics of the project method's influence on the future dentists' foreign language competence formation».

The results of the conducted experiment revealed that

- the amount of «unsatisfactory» marks in the experimental group decreased by 15,4% comparing to the control one;

Table 1 – Characteristics of project method's influence on the future dentists' foreign language competence formation

Mark	experimental group, 32 students (percent)	control group, 14 students (percent)	Difference (percent)
“unsatisfactory”	20,4	35,8	15,4
“satisfactory”	36,6	49,2	12,6
“good”	28,5	9,4	19,1
“excellent”	14,5	5,6	8,9

– the number of «satisfactory» marks decreased by 12,6 %;

– the number of «good» and «excellent» marks increased in the experimental group by 19,1% and 8,9%, correspondingly.

The provided results evidence that the application of the project work method produces positive results: students' achievement in the foreign language competence formation rose significantly after its implementation in the sequence of lessons. The observation of the students' work shows that students become more motivated in performing the project rather than in answering usual teachers' questions related to the same topic. At the same time a teacher's role resolves into monitoring the students' work and taking part as an equal partner in discussions.

The presented method has a number of advantages. It provides successful teaching of language components (grammar and vocabulary) together with the development of language skills (reading, listening, writing and speaking) by putting students into the center of activity where they use the language, professional knowledge and practise communicative speech. A project is an extended language activity focused on the vocabulary topics together with the professional component. Learners can experiment with the language in the real life conditions. The results, mentioned above, showed that the method of project work provides a strong motivation for the dental students to form their own foreign language competence. Besides, this kind of activity encourages the learners to work out things by themselves and in this way to form self-educational competence. Well-planned project work is not only informative for the students, but interesting as well, lively activity with lots of positive emotions that motivate students to keep on studying.

Conclusions

Taking into consideration all advantages that are mentioned above, an improved method of «project work» is successfully used to form future dentists' foreign language competence and increase their motivation. The necessity of project application is thoroughly considered and substantiated in this article.

References

1. Stricker K. Understanding the Five Stages of a Project. [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.thebalance.com/understanding-the-five-stages-of-a-project-2276104>. Date of access: 29.01.2018.
2. Knoll M. Project method [Electronic resource]. In: Phillips DC, ed. Encyclopedia of Educational Theory and Philosophy. Thousand Oaks, CA: Sage; 2014. Vol 2. P. 665-9. Mode of access: <http://mi-knoll.de/150901.html>. Date of access: 29.01.2018.
3. Knoll M. The project method: Its vocational education origin and international development. [Electronic resource]. Mode of access: <http://scholar.lib.vt.edu/ejournals/JITE/v34n3/Knoll.html>. Date of access: 29.01.2018.
4. Ashurova NR. The role of project work in teaching English. *Molodoi Uchenyi*. 2017;(19):286-7.
5. Kul'bashnaya YaA. Formation of foreign language competence of future dentists. *Pedagogichnii protses: teoriia i praktika*. 2014(Vip 3):103-9. (In Ukr.)
6. Akhmadaliev SM. Project activities in English lessons. *Molodoi Uchenyi*. 2016;(3):779-81.
7. Kul'bashnaya YaA. Application of innovative pedagogical technologies for formation of professional competence of future dentists. *Pedagogichnii protses: teoriia i praktika*. 2013;(Vip 4):104-17. (In Ukr.)
8. Larmer J, Mergendoller J, Boss S. Gold Standard PBL: Essential Project Design Elements (by BIE) [Electronic resource]. 2015. Mode of access: http://www.bie.org/object/document/gold_standard_pbl_essential_project_design_elements. Date of access: 29.01.2018.

Submitted 27.11.2017

Accepted 29.03.2018

Литература

1. Stricker, K. Understanding the Five Stages of a Project. [Electronic resource] / K. Stricker. – Mode of access: <https://www.thebalance.com/understanding-the-five-stages-of-a-project-2276104>. – Date of access: 29.01.2018.
2. Knoll, M. Project method [Electronic resource] / M. Knoll // Encyclopedia of Educational Theory and Philosophy / ed. D. C. Phillips. – Thousand Oaks, CA : Sage, 2014. – Vol. 2. – P. 665–669. – Mode of access: <http://mi-knoll.de/150901.html>. – Date of access: 29.01.2018.
3. Knoll, M. The project method: Its vocational education origin and international development. [Electronic resource] / M. Knoll. – Mode of access: <http://scholar.lib.vt.edu/ejournals/JITE/v34n3/Knoll.html>. – Date of access: 29.01.2018.
4. Ашурова, Н. Р. The role of project work in teaching English / Н. Р. Ашурова // Молодой ученый. – 2017. – № 19. – С. 286–287.
5. Кульбашна, Я. А. Формування іншомовної компетентності у майбутніх стоматологів / Я. А. Кульбашна // Педагогічний процес: теорія і практика. – 2014. – Вип. 3. – С. 103–109.
6. Ахмадалиева, С. М. Project activities in English lessons / С. М. Ахмадалиева // Молодой ученый. – 2016. – № 3. – С. 779–781.
7. Кульбашна, Я. А. Застосування інноваційних педагогічних технологій для формування професійної компетентності майбутніх стоматологів / Я. А. Кульбашна // Педагогічний процес: теорія і практика. – 2013. – Вип. 4. – С. 104–117.
8. Larmer, J. Gold Standard PBL: Essential Project Design Elements (by BIE) [Electronic resource] / J. Larmer, J. Mergendoller, S. Boss. – 2015. – Mode of access: http://www.bie.org/object/document/gold_standard_pbl_essential_project_design_elements. – Date of access: 29.01.2018.

Поступила 27.11.2017 г.

Принята в печать 29.03.2018 г.

Сведения об авторах:

Кульбашна Я.А. – д.п.н., к.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украина;

Захарова В.А. – преподаватель кафедры иностранных языков, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украина.

Information about authors:

Kulbashna Ya. A. – Doctor of Pedagogical Sciences, Candidate of Medical Sciences, professor of the Chair of Surgical Dentistry & Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University;

Zakharova V. A. – lecturer of the Foreign Languages Chair, Bogomolets National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, кафедра иностранных языков. E-mail: valerieozakharova@gmail.com – Захарова Валерия Александровна.

Correspondence address: Ukraine, 01601, Kiev, 13 Shevchenko bul., Bogomolets National Medical University, Chair of the Foreign Languages. E-mail: valerieozakharova@gmail.com – Valeriia O. Zakharova.

БРАЗУЛЕВИЧ ВАЛЕНТИН ИОСИФОВИЧ
(22.08.1937 – 10.03.2018)



10 марта 2018 г. на 81-м году жизни скончался бывший заведующий кафедрой поликлинической терапии Валентин Иосифович Бразулевич.

Валентин Иосифович родился 22 августа 1937 г. в г. Витебске.

В 1961 г. с отличием окончил Витебский медицинский институт.

С 1961 по 1965 гг. работал в должности заместителя главного врача Ушачского района.

В октябре 1965 г. переведен в г. Новополоцк, где работал цеховым терапевтом, зав. здравпунктом треста № 16, зав. терапевтическим отделением городской больницы.

С 1970 по 1973 гг. – учеба в аспирантуре при кафедре факультетской терапии ВГМИ.

В 1973 г. занимал должность старшего лаборанта этой же кафедры и одновременно вел педагогическую работу, а с 1976 г., после защиты диссертации, работа в должности ассистента.

В 1988 г. принял активное участие в создании первой в нашей республике кафедры поликлинической терапии, которую возглавлял до июня 2013 года.

Бразулевич В.И. опубликовал более 100 научных работ, в том числе и учебные пособия.

За многолетний и добросовестный труд награжден юбилейной медалью «За доблестный труд», значками «Отличнику здравоохранения СССР», «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», многочисленными грамотами.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Бразулевича Валентина Иосифовича и выражает соболезнования родным и близким покойного.

Светлая память о Валентине Иосифовиче сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

Ректорат, профком, Совет ветеранов

ШЕБЕКО ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ

(16.06.1956 – 12.03.2018)



Владимир Иванович Шебеко родился 16 июня 1956 г. в г. Витебске. После окончания средней школы работал слесарем-инструментальщиком на Витебском заводе электроприборов, затем, после службы в рядах Советской Армии, в 1977 г. поступил в Витебский государственный медицинский институт и окончил его в 1983 г. по специальности «Лечебное дело» с отличием. В студенческие годы Владимир Иванович активно занимался научной работой на кафедрах биологии, биохимии и патологической физиологии, на Всесоюзных конкурсах студенческих научных работ его работы были отмечены дипломами I степени.

После окончания учебы Владимир Иванович поступил в клиническую ординатуру по специальности «Кардиология» и, успешно закончив ее в 1985 г., был распределен на кафедру терапии факультета усовершенствования врачей Витебского государственного медицинского института. С 1986 г. Владимир Иванович – старший лаборант кафедры патологической физиологии, затем с 1989 г. – ассистент этой же кафедры. С первых же дней работы на кафедре Владимир Иванович активно включился в экспериментальную работу в составе межкафедральной лаборатории, организованной на кафедре. Итогом этой работы стала защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в 1991 г. «Влияние активации системы комплемента на некоторые механизмы регуляции артериального давления». Результаты диссертационного исследования получили признание как ведущих отечественных, так и зарубежных ученых.

С 1994 г. В.И. Шебеко – доцент кафедры патологической физиологии, работает над докторской диссертацией. В 1995 г. Владимир Иванович избран действительным членом Нью-Йоркской Академии Наук. В 2001 г. им блестяще защищена диссертация «Патофизиологическая характеристика нарушений эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса при активации системы комплемента», и Владимиру Ивановичу была присуждена ученая степень доктора медицинских наук.

С 2001 по 2011 г. Владимир Иванович возглавлял кафедру патологической физиологии. Под его руководством были успешно защищены 2 кандидатские диссертации. Владимиром Ивановичем было опубликовано более 150 научных работ, он являлся одним из основателей белорусской школы эндотелиологов, одним из заместителей главного редактора журнала «Вестник Витебского государственного медицинского университета».

Владимир Иванович был награжден Грамотой Министерства образования Республики Беларусь, ему неоднократно объявлялась благодарность руководства университета. С 2011 г. Владимир Иванович проживал и работал в г. Денвер, США, снискав и на новом месте работы непререкаемый авторитет и уважение коллег. Владимир Иванович был высокоэрудированным исследователем и знатоком своего дела, блестящим ученым, выдающимся педагогом и замечательным человеком.

Сотрудники университета и студенты, знавшие Владимира Ивановича, глубоко скорбят в связи с его безвременным уходом из жизни и выражают искреннее соболезнование его родным и близким. Светлая память о Владимире Ивановиче Шебеко надолго сохранится в сердцах знавших его людей.

Ректорат, профком, кафедра патологической физиологии ВГМУ

ФЕДОРОВА РАИСА ИОСИФОВНА
(25.01.1935 – 01.04.2018)



1 апреля 2018 г. на 84-м году жизни скончалась кандидат медицинских наук, доцент кафедры военной подготовки и экстремальной медицины Федорова Раиса Иосифовна.

Раиса Иосифовна родилась 25 января 1935 г. в г. Витебске.

В 1960 г. окончила Витебский медицинский институт.

С 1960 по 1962 гг. работала в должности хирурга 2-ой городской клинической больницы г. Витебска.

С 1962 по 1966 гг. работала в должности хирурга-анестезиолога 2-ой городской клинической больницы г. Витебска.

В 1966 г. поступила в аспирантуру на кафедру факультетской хирургии Витебского медицинского института. Досрочно переведена на должность ассистента этой же кафедры.

С 1970 г. зачислена на кафедру травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии в качестве ассистента. В 1970 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию.

С 1992 г. – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии.

С 2005 г. – доцент кафедры военной подготовки и экстремальной медицины.

Федорова Р.И. опубликовала более 100 научных работ, в том числе рационализаторские предложения и учебные пособия.

За многолетний и добросовестный труд награждена значком «Отличнику здравоохранения СССР» и неоднократно награждалась Почетными Грамотами местного и республиканского значения.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Федоровой Раисы Иосифовны и выражает соболезнования родным и близким покойной.

Светлая память о Раисе Иосифовне сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

*Ректорат, кафедра военной подготовки и экстремальной медицины,
профком, Совет ветеранов*

ЯРМАРКА ИННОВАЦИОННЫХ РАЗРАБОТОК «МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ»

23 марта 2018 года в ВГМУ состоялась ярмарка инновационных разработок по теме «Медицина и фармация», организованная совместно с Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь и ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы». В ярмарке приняло участие 93 человека. В фойе университета была размещена выставка инновационных разработок ВГМУ, с которыми могли ознакомиться все участники ярмарки.

Открывая мероприятие, от имени организаторов с приветственным словом к участникам обратились начальник управления инновационного развития ГКНТ Мальчевский Евгений Сергеевич и ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», профессор Щастный Анатолий Тадеушевич.

В рамках работы трех параллельных тематических секций в формате презентации было представлено более тридцати научно-технических и инновационных разработок.

Кроме того, в рамках работы информационной секции была представлена информация подведомственных организаций ГКНТ о возможностях венчурного финансирования инновационных проектов, патентования и коммерциализации результатов научных исследований и разработок, а также информация о возможностях использования информационных ресурсов государственного реестра НИОК(Т)Р.

В результате проведения ярмарки деловых переговоров заинтересованными в инновационных разработках были подписаны 19 протоколов о намерениях, предвещающих коммерциализацию результатов научно-технической деятельности и их внедрение в реальном секторе экономики.



ВИЗИТ ЛЕКТОРА КАФЕДРЫ СЕСТРИНСКОГО УХОДА ТАЛЛИНСКОЙ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ВГМУ



27 февраля 2018 г. ВГМУ посетила лектор кафедры сестринского ухода Таллинской высшей школы здравоохранения, координатор учебной деятельности в Кохтла-Ярвесской структурной единице, госпожа Олеся Зиил (Эстонская Республика).

В ходе визита гостя познакомилась со структурой нашего университета, его материально-технической базой, организацией учебного процесса на кафедрах анатомии человека и клинической микробиологии, а также посетила электронную библиотеку и анатомический музей.

Во время встречи с руководством ВГМУ обсуждались вопросы, касающиеся дальнейшего международного сотрудничества по линии двухсторонних межвузовских соглашений, была выражена заинтересованность в будущих совместных проектах.

СЕМИНАР «МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОЕКТЫ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»



28 марта 2018 года Советом молодых ученых проведен семинар «Международные проекты: теория и практика» для сотрудников университета.

В ходе мероприятия были представлены возможности получения молодыми учеными грантов различного уровня, от внутриуниверситетских стартап-гранта и Travel-гранта до международных программ научных исследований.

Председатель Совета молодых ученых, доцент Арина Кабанова ознакомила участников с

возможностями, которые предоставляет Рамочная программа Европейского Союза «Горизонт-2020». Были освещены вопросы поиска партнеров для выполнения совместных международных исследований, возможности участия в программах Марии Склодовской-Кюри.

Молодые ученые доцент кафедры терапии ФПК №1, к.м.н. Балашенко Надежда и старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, к.м.н. Аляхнович Наталья поделились с участниками семинара своим собственным опытом участия в международных обучающих программах, школах, а также опытом выполнения научных исследований в зарубежных университетах.

Представленные доклады вызвали большой интерес у участников, в ходе выступлений молодые ученые активно участвовали в дискуссии, обменивались мнениями.

Весь представленный материал, как теоретический, так и практический, продемонстрировал молодым ученым, что возможности для развития не ограничены – от внутриуниверситетских грантов, которые активно реализуются при поддержке руководства ВГМУ, до международных программ. Необходимо действовать, развиваться, совершенствоваться!

ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КАРАГАНДИНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

С 19 по 30 марта ВГМУ принимал гостей из Республики Казахстан – представителей Карагандинского медицинского университета: заведующую кафедрой педиатрии и перинатологии, профессора Абеуову Бибигуль Амангелдиевну и заведующую кафедрой стоматологии детского возраста и хирургической стоматологии, доцента Тулеутаеву Светлану Толеуовну, которые в рамках Договора о сотрудничестве между нашими университетами прочитали цикл лекций студентам и преподавателям.

Профессор Абеуова Бибигуль Амангелдиевна посетила кафедру педиатрии, где она читала лекции и проводила практические занятия со студентами 6 курса, субординаторами-педиатрами и врачами общей практики. Гостя познакомилась со структурой и материально-технической базой УЗ «Витебский областной детский клинический центр», принимала активное участие в утренних врачебных



конференциях, обходах и консилиумах тяжелых пациентов с нефрологической патологией.

Доцент Тулеутаева Светлана Толеуовна познакомилась с работой кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК, провела практические занятия и прочитала лекции студентам стоматологического факультета по дисциплине «Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний». Светлана Толеуовна обратила внимание на высокий уро-

вень профессионализма сотрудников кафедры и дружелюбную атмосферу молодого коллектива.

В ходе визита гости из Карагандинского медицинского университета отметили хорошие условия, созданные в ВГМУ для обучения студентов, развитую инфраструктуру университетского городка с современными и комфортными общежитиями, обменялись опытом с преподавателями ВГМУ по внедрению инновационных форм обучения.

На встрече с ректором университета, профессором А.Т. Щастным была выражена общая заинтересованность в укреплении дружественных двухсторонних отношений, а также обсуждались вопросы дальнейшего межвузовского сотрудничества.

ОТКРЫТАЯ ЛЕКЦИЯ ГОНЧАРОВА Д.Б., ЗАВ. ЛАБОРАТОРИЕЙ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ ФГБУ «НИЦЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ»



Результатом визита заведующего лабораторией протозойных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, к.б.н. Гончарова Дмитрия Борисовича в ВГМУ 22-23 марта 2018 года на чтение лекций стало установление тесных научных связей центра с кафедрой инфекционных болезней и подписание соглашения о научно-методическом сотрудничестве между нашими учреждениями.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

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.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

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 резюме). 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.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением 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.

4. 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.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** 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. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. 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 пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. 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, 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.

Подписано в печать 29.03.2018 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 11,74.

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.
