



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
№3
(май-июнь)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 17

№3 (май-июнь)

2018

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

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: 210009, 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. 3 (May-June)

2018

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

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 time per year.
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;
Klochkova 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: 210009, 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

Городецкая И.В., Гусакова Е.А.

Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы

Евдокимов Д.В., Кубраков К.М., Болобошко К.Б., Семенов В.М.

Диагностика инфекционных осложнений после эндопротезирования суставов

Дмитраченко Т.И., Горбачёв В.В., Семенов В.М., Зенькова С.К., Шпигун Н.В.

Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии

Физиология

Масюк Н.Ю., Городецкая И.В.

Анализ корреляционной связи концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, интенсивности кариеса и активности перекисного окисления липидов в слюне крыс

Гистология, цитология, эмбриология

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

Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи крыс при ее посттравматической регенерации в разных условиях нанесения раны

Клиническая иммунология, аллергология

Гончарова А.И.

Образующие биопленку микроорганизмы и ферменты ротовой жидкости в патогенезе сиаденитов

Онкология

Шмак А.И., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П., Котов А.А., Ерошенко А.В.

Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в мире и в Республике Беларусь

Случай из практики

Катина М.А., Лесничая О.В.

Случай псевдолимфомы кожи (лимфоидной гиперплазии кожи) на фоне нелеченой чесотки

CONTENTS

Review

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A.

The influence of iodine-containing thyroid hormones on the central part of the stress-limiting system

Yeudakimau D.V., Kubrakov K.M., Balaboshka K.B., Semenov V.M.

Diagnosing of infectious complications after arthroplasty

Dmitrachenko T.I., Harbachou V.U., Semenov V.M., Ziankova S.K., Shpigun N.V.

Reactivation of cytomegalovirus infection in patients being in critical state

Physiology

Masyuk N.Y., Gorodetskaya I.V.

The correlation analysis of the concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood, caries intensity and the activity of lipid peroxidation in the saliva of rats

Histology, cytology, embryology

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

Phosphatase-positive stem cells of rat skin while its posttraumatic regeneration in different conditions of wound inflicting

Clinical immunology, allergology

Goncharova A.I.

Biofilm forming microorganisms and oral fluid enzymes in the pathogenesis of sialadenitis

Oncology

Shmak A.I., Erzinkiani F.V., Martynau Y.P., Kotau A.A., Yarashenka H.V.

Epidemiological peculiarities of malignant neoplasms of the hepatopancreatobiliary zone in the world and in the Republic of Belarus

Case from practice

Katina M.A., Lesnichaya O.V.

The case of cutaneous pseudolymphoma (cutaneous lymphoid hyperplasia) against the background of untreated scabies

Педагогика и психология высшей школы

**Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю., Луд Н.Г.,
Луд Л.Н.**

Этические аспекты становления личности врача
и учёного

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

Преподавание учения о стволовых клетках на
кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии:
тканевые и органые региональные стволовые
клетки. Часть II

**Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю.,
Городецкая И.В., Козловская С.П., Побяржин В.В.**

Анализ оценки уровня профессионального
ориентирования студентов младших курсов
лечебного факультета

Краткое сообщение

Зенин О.К., Калмин О.В., Усович А.К.

Раствор для сохранения анатомических
препаратов

**Вакуленко И.П., Хацко В.В., Фоминов В.М.,
Митрошин А.Н., Потапов В.В., Зенин О.К.**

Способ обнаружения связи между кистозными
образованиями печени и внутрипеченочными
желчными протоками

Новости

Правила для авторов

Pedagogics and psychology of higher school

**84 Shchastniy A.T., Konevalova N.Y., Lud N.G.,
Lud L.N.**

Ethical aspects of the personality formation of a
doctor and a scientist

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

Teaching of stem cells theory at the chair of
histology, cytology and embryology: tissue and
organs regional stem cells. Part II

**103 Shchastniy A.T., Konevalova N.Y.,
Gorodetskaya I.V., Kozlovskaya S.P., Pobyarzhin V.V.**

The analysis of the evaluation of the professional
orientation level of the junior medical students

Brief report

107 Zenin O.K., Kalmin O.V., Usovich A.K.

Solution for the preservation of anatomical
preparations

**110 Vakulenko I.P., Khatsko V.V., Fominov V.M.,
Mitroshin A.N., Potapov V.V., Zenin O.K.**

The method of detecting connection between cyst
formations of the liver and intrahepatic bile ducts

113 News

122 Instructions for authors

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 7-15.

THE INFLUENCE OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON THE CENTRAL PART OF THE STRESS-LIMITING SYSTEM

GORODETSKAYA I.V., GUSAKOVA E.A.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):7-15.

Резюме.

В связи с широким распространением заболеваний щитовидной железы, с одной стороны, и стресс-индуцированной патологии, с другой, изучение механизмов антистрессорного действия йодсодержащих тиреоидных гормонов является актуальным. Установлено, что изменение тиреоидного статуса влияет на метаболизм и уровень компонентов центрального (тормозных нейромедиаторов: гамма-аминомасляной кислоты, глицина, дофамина, серотонина, опиоидных пептидов) звена стресс-лимитирующей системы, которая ограничивает или нейтрализует действие стресс-реализующей системы. Выраженность данного эффекта имеет тканеспецифичность, зависит от возраста и пола животных, а также от степени дисфункции щитовидной железы.

Новое научное знание об активации центрального звена стресс-лимитирующей системы йодсодержащими гормонами щитовидной железы открывает возможность разработки нового способа повышения резистентности организма к действию стрессоров за счет влияния на его тиреоидный статус.

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

Abstract.

Due to the wide spread of thyroid gland diseases, on the one hand, and stress-induced pathology, on the other hand, the study of the mechanisms of antistress action of iodine-containing thyroid hormones is very important. It has been established that the change of the thyroid status affects the metabolism and the level of the components of the central (inhibitory neurotransmitters: gamma-aminobutyric acid, glycine, dopamine, serotonin, opioid peptides) link of the stress-limiting system that limits or neutralizes the influence of the stress-realizing system. The expressiveness of this effect has a tissue specificity, depends on the age and sex of the animals, as well as on the degree of the thyroid gland dysfunction. A new scientific knowledge about the activation of the central link of the stress-limiting system with iodine-containing thyroid hormones opens the possibility of developing a new means to increase the body's resistance to stressors at the expense of the effect on its thyroid status.

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

Установлено важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в защите организма от стрессорных повреждений, связанное со стимуляцией ими локального отдела стресс-лимитирующей системы: адениннуклеотидов [1], простагландинов [2], антиоксидантов [3],

белков теплового шока [4]. Существенную роль в ограничении интенсивности стресс-реакции играет центральная часть стресс-лимитирующей системы: ГАМК-, опиоид-, глицин-, дофамин-, серотонинергические нейроны головного мозга [5]. Однако влияние ЙТГ на активность и мета-

болизм основных тормозных нейромедиаторов исследовано недостаточно.

Вместе с тем, дальнейшее изучение механизмов защитного действия ЙТГ при воздействии стрессоров является актуальным, поскольку, с одной стороны, стресс является неотъемлемой частью жизни современного человека, а, с другой, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, заболевания щитовидной железы находятся на втором месте среди эндокринной патологии и встречаются практически у 30% населения планеты. При этом прирост тиреоидной патологии составляет 5% в год.

Цель работы – систематизировать данные о влиянии тиреоидного статуса на центральное звено стресс-лимитирующей системы.

Центральные антистрессорные механизмы представлены системой нейронов головного мозга, синтезирующих тормозные медиаторы: γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), дофамин, серотонин, глицин, опиоидные и другие пептиды, которые взаимодействуют с центральными стресс-реализирующими системами и модулируют их активность.

ГАМК

Широко распространена в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих, выявляется примерно в 50% всех нервных окончаний мозга [6]. Синтезируется путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием глутаматдекарбоксилазы. ГАМК – основной тормозный медиатор в мозге взрослого человека. В развивающемся мозге ГАМК, напротив, обеспечивает возбуждающие процессы. Действует на две основные группы рецепторов: 1) ионотропные рецепторы типа ГАМК_A (результат – изменение проницаемости мембран для ионов Cl⁻ [7], следствием чего является либо де-, либо гиперполяризация и пресинаптическое и постсинаптическое торможение соответственно [8]) и ГАМК_C (результат – стимуляция прямого транспорта ионов K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ через мембраны) [9]; 2) метаботропные рецепторы типа ГАМК_B (результат – ингибирование аденилатциклазы; агонист-стимулированного синтеза инозитол-1,4,5-трифосфата; потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов и, напротив, активация K⁺-каналов) [10]. Для достижения внеклеточной концентрации ГАМК в синаптической щели, достаточной для активации ГАМК_B-рецепторов, необходима одновремен-

ная стимуляция нескольких ГАМК-ергических синапсов [11]. ГАМК_A-рецепторы быстро активируются и также быстро десенситизируются. ГАМК_C-рецепторы активируются медленно, но значительно менее склонны к десенситизации [12]. ГАМК удаляется из синапсов по механизму обратного захвата [13]. Помимо участия в регуляции активности центрального отдела стресс-лимитирующей системы ГАМК играет роль в формировании эмоционального поведения, биоритмов, в процессах обработки информации.

Влияние тиреоидного статуса на уровень ГАМК

Влияние гипертиреоза:

– введение тиреоидина (8 дней перорально в водной взвеси в возрастающих до 240 мг/100 г массы дозах в течение 3-х недель) – активность глутаматдекарбоксилазы (фермента, катализирующего преобразование глутамата в ГАМК) в больших полушариях мозга крыс повышалась, однако содержание ГАМК увеличивалось лишь в стволе мозга и мозжечке [14];

– введение L-тироксина (перорально в дозе 100 мг/кг в течение 30-ти дней) – плотность 3Н-мусцимол и 3Н-дiazepamсвязывающих сайтов (ГАМК-рецепторные системы) в синаптических мембранах, выделенных из мозга крыс, понижалась, что объясняет преобладание возбуждающих процессов при гипертиреозе [15];

– введение тироксина (внутрибрюшинно в дозе 50 и 100 мкг/кг в течение 5-ти дней) – содержание глутаминовой кислоты и активность трансаминазы ГАМК (фермента его дегградации) в гипоталамусе, мозжечке и коре головного мозга 21-дневных крысят снижались, уровень ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы возрастали [16];

– введение L-тироксина (перорально в возрастающих дозах, начиная с 3-5 мкг на крысу и ежедневно увеличивая дозу на 10 мкг, в течение 2-х недель) – содержание ГАМК в неокортексе крыс повышалось на 52% [17].

Влияние гипотиреоза:

– введение 6-метилтиоурацила (подкожно дважды в день в водной взвеси 10 мг/100 г 8 дней и 5 мг/100 г 20 дней в течение 3-х недель) – содержание ГАМК, глутаминовой и аспарагиновой кислот, активность глутаматдекарбоксилазы в больших полушариях мозга крыс значительно снижались. В мозжечке и стволе мозга активность трансаминазы ГАМК, концентрация глута-

миновой и аспарагиновой кислот также падали, тогда как активность глутаматдекарбоксилазы и уровень ГАМК не изменялись [14];

– введение мерказолила (перорально в дозе 5 мг/кг в течение 30-ти дней) – плотность 3Н-мусцимол и 3Н-дiazепамсвязывающих сайтов в синаптических мембранах мозга крыс увеличивалась [15];

– тиреоидэктомия – концентрация ГАМК в коре головного мозга крыс повышалась [18].

Глицин

Является вторым по важности нейромедиатором [19]. Синтезируется из серина при участии фермента серин-гидроксиметилтрансферазы. Обнаружен в нейронах гипоталамуса, гиппокампа, обонятельной луковицы, мозжечка, базальных ганглиев, черной субстанции, варолиева моста, стриатума, бледного шара, коры головного мозга [20, 21, 22, 23]. Взаимодействует с четырьмя типами рецепторов: 1) собственный специфический рецептор глицина (Gly-R) (результат – постсинаптическое торможение большинства нейронов [24], пресинаптическое возбуждение нейронов трапецевидного тела [25], общеметаболическое действие [26]); 2) ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA-R) (результат – постсинаптическое возбуждение нейронов, регуляция потоков протонов [27]), 3 и 4) ионотропные рецепторы ГАМК – ГАМК_A-R (3), ГАМК_C-R (4) (результат – постсинаптическое торможение большинства нейронов [28]; пресинаптическое торможение нейронов желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга [29]). Как нейромедиаторная аминокислота, глицин проявляет двойное действие. Связываясь с собственными Gly-рецепторами и ГАМК_A и ГАМК_C рецепторами, он уменьшает выделение возбуждающих медиаторов и повышает выделение ГАМК [30], но, связываясь с NMDA-рецепторами, способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата [31]. Глицин вызывает защитное торможение в ЦНС, снижая психоэмоциональное напряжение, и оказывает ряд эффектов: защиту нервной системы от избыточного действия катехоламинов [32], антиоксидантную защиту [33], общеметаболическое действие [34], развитие нервной системы в онтогенезе [35], формирование памяти, обучение, улучшение ментальных способностей [36], устойчивость мозга к агрес-

сивным воздействиям и нормализацию психики [37], регуляцию работы сетчатки [30]. В спинном мозге позвоночных играет роль основного тормозного медиатора [38, 39], вызывая торможение мотонейронов, что позволяет его использовать в неврологической практике.

Влияние ЙТГ на содержание глицина

Влияние гипертиреоза:

– введение L-тироксина (перорально в возрастающих дозах до 145 мкг на крысу в течение 2-х недель) – уровень глицина в неокортексе увеличивался на 18% [17].

Влияние гипотиреоза:

– введение пропилтиоурацила (0,02% раствор в течение 14-ти суток из расчета 0,78 мг/100 г в сутки) – содержание глицина в мозге крыс снижалось на 62% [40];

– введение мерказолила (перорально в дозе 10 мг/кг в течение 2-х недель) – концентрация глицина в неокортексе крыс возрастала на 17% [17].

Дофамин

Синтезируется из аминокислоты тирозина. Дофаминергические нейроны сконцентрированы в образованиях среднего мозга (черная субстанция и др.), базальных ганглиях (полосатое тело), лимбической системе (гиппокампе), гипоталамусе. Выделяют два семейства дофаминовых рецепторов: D₁ и D₂. D₁-подобные рецепторы представлены D₁ и D₅ подтипами и связаны с Gs белками, после взаимодействия с дофамином активируют аденилатциклазу. D₂-подобные рецепторы представлены D₂, D₃ и D₄ подтипами [41] и связаны с Gi белками. Они, напротив, ингибируют аденилатциклазу. D₂ и D₃ подтипы могут быть локализованы в пресинаптической области вследствие чего участвуют в ауторегуляции дофаминергической передачи [42]. От состояния дофаминергической системы зависит центральная регуляция двигательной активности, поведенческие и психические функции, продукция ряда гипофизарных гормонов (например пролактина [43], соматотропного [44] и тиреотропного [45] гормонов).

Влияние изменения тиреоидного статуса на содержание дофамина

Влияние гипертиреоза:

– введение L-трийодтиронина (10 мкг/100 г в течение 30-ти дней) – уровень дофамина и

концентрация главных его метаболитов (гомованилиновой и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислот) в нескольких областях мозга новорожденных крысят возрастали [46];

– введение L-тироксина (0,4 мг/кг ежедневно 17 дней) – концентрация дофамина в больших полушариях и промежуточном мозге крыс повышалась [47].

Влияние гипотиреоза:

– тиреоидэктомия – содержание дофамина во всех областях мозга крыс уменьшалось на 29-38% [47];

– низкий сывороточный уровень общих фракций ЙТГ – концентрация дофамина в крови мужчин возрастала [48].

Серотонин

Синтезируется из триптофана. Серотонинергические нейроны обнаружены в лимбической системе, базальных ганглиях, гипоталамусе. Идентифицировано 14 подтипов рецепторов серотонина, которые классифицированы в 7 типов, принадлежащих к двум суперсемействам [49]. Практически все они являются метаболитными рецепторами, реализующими свое действие через G-белки. Только 5-HT₃ рецептор является ионотропным рецептором [50]. Серотонинергическая система регулирует цикл сон-бодрствование, эмоциональное поведение, память, возбудимость мотонейронов, проведение сенсорных стимулов (в том числе болевых), продукцию гипоталамических факторов (например кортикотропин-рилизинг фактора [51]) и гипофизарных гормонов (например, адренотропного гормона [52]), участвует в процессах терморегуляции.

Влияние ЙТГ на содержание серотонина

Влияние гипертиреоза:

– введение L-тироксина (ежедневно 0,4 мг/кг в течение 17-ти дней) – уровень серотонина в больших полушариях мозга крыс повышался на 15%, в промежуточном мозге на 33% [47].

Влияние гипотиреоза:

– тиреоидэктомия – содержание серотонина в полушариях мозга крыс снижалось на 11%, в промежуточном мозге на 15% [47];

– тиреоидэктомия – уровень серотонина в мозге крыс уменьшался [53];

– тиреоидэктомия – концентрация серотонина в гипоталамусе крыс уменьшалась вследствие стимуляции его метаболизма [54].

Наблюдались и возрастные отличия в изменении уровня медиаторов центрального звена стресс-лимитирующей системы при изменении тиреоидного статуса. Так, при гипотиреозе в развивающемся мозге человека содержание ГАМК и активность ферментов, отвечающих за ее синтез и деградацию, уменьшались, в то время как в мозге взрослого человека, напротив, возрастали [55]. После тиреоидэктомии у молодых крыс метаболизм серотонина (в гиппокампе) и дофамина (в миндалине) повышался, а у старых животных, напротив, уменьшался [54].

Ранее считалось, что каждый отдельный нейрон ЦНС высвобождает только один тип нейромедиатора из всех своих синаптических окончаний («принцип Дейла»). Однако в конце XX века появились работы, доказывающие возможность секреции нескольких нейромедиаторов в одном синапсе: ГАМК и глицина [56], ГАМК и серотонина [57], ГАМК и дофамина [57], дофамина и серотонина [58]. Процессы, запускаемые при одновременном высвобождении нескольких сигнальных молекул, могут влиять друг на друга, что создает дополнительный механизм тонкой регуляции возбудимости нейрона [19].

Опиоидные пептиды

Энкефалины (лейцин-, метионин- и др.), эндорфины (α , β , γ), диндорфины находятся преимущественно в гипофизе, однако синтезируются в гипоталамусе. Значительное количество β -эндорфина встречается в лимбической системе мозга, а энкефалинов – в задних рогах спинного мозга [59]. Механизм действия – пресинаптическое торможение выделения медиаторов. Система опиоидных пептидов головного мозга играет важную роль в формировании мотиваций, эмоций [60], поведения [61], реакциях на стресс [62] и боль [63], контроле приёма пищи [64].

Влияние изменения тиреоидного статуса на содержание опиоидных пептидов

Влияние гипертиреоза:

– введение тироксина (подкожно 10 мкг / 100 г в течение 3-х недель) – содержание N-ацетил-эндорфина в передней и средней доле гипофиза крыс падало, уровень β -эндорфина не изменялся [65].

Влияние гипотиреоза:

– введение пропилтиоурацила (0,05% раствор с питьевой водой в течение 2 недель) – кон-

центрация мет-энкефалина в передней доле и β -эндорфина в средней доле гипофиза 2,5, 12- и 18-месячных крыс снижалась [66];

– введение пропилтиоурацила (100 мг/литр питьевой воды ежедневно в течение 3-х недель) – содержание β -эндорфина в передней и средней доле гипофиза крыс не изменялось, а концентрация N-ацетил-эндорфина значительно уменьшалась [65].

Заключение

Анализ литературных данных доказывает способность ЙТГ модулировать активность центрального отдела стресс-лимитирующей системы и, таким образом, детерминировать адаптационно-компенсаторный потенциал организма. При гипофункции щитовидной железы уровень тормозных нейромедиаторов, как правило, снижается, тогда как при гиперфункции, напротив, повышается. Проявление указанных изменений имеет тканеспецифичность и зависит от возраста и пола животных, степени выраженности нарушения функции щитовидной железы. Полученные результаты доказывают возможность управления стресс-реактивностью организма влиянием на его тиреоидный статус.

Литература

1. Сухорукова, Т. А. Кардиальный эффект тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.17 / Т. А. Сухорукова ; Ин-т физиологии акад. наук БССР. – Минск, 1990. – 26 с.
2. К механизму антистрессорного кардиального эффекта тиреоидных гормонов / А. П. Божко [и др.] // Физиологические и биохимические аспекты патологических процессов : сб. науч. тр. – Витебск : ВГМИ, 1990. – С. 100–104.
3. Божко, А. П. Значение тиреоидных гормонов в предупреждении нарушений сократительной функции и антиоксидантной активности миокарда при тепловом стрессе / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 3. – С. 226–232.
4. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. Ю. Малышев [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
5. Крыжановский, Г. Н. Основы общей патофизиологии / Г. Н. Крыжановский. – М. : Мед. информ. агентство, 2011. – 253 с.
6. Petroff, O. A. GABA and glutamate in the human brain / O. A. Petroff // Neuroscientist. – 2002. – Vol. 8, N 6. – P. 562–573.
7. Farrant, M. The cellular molecular and ionic basis of GABAA receptor signalling / M. Farrant, K. Kaila // Prog. Brain. Res. – 2007. – Vol. 160. – P. 59–87.
8. Семейнов, А. В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия / А. В. Семейнов // Нейрофизиология. – 2002. – Т. 34, № 1. – С. 82–92.
9. Chebib, M. Gabac receptor ion channels / M. Chebib // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2004 Nov. – Vol. 31, N 11. – P. 800–804.
10. Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors / B. Bettler [et al.] // Physiol. Rev. – 2004 Jul. – Vol. 84, N 3. – P. 835–867.
11. Scanziani, M. GABA spillover activates postsynaptic GABAB receptors to control rhythmic hippocampal activity / M. Scanziani // Neuron. – 2000 Mar. – Vol. 25, N 3. – P. 673–681.
12. Johnston, G. A. GABA_A receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? / G. A. Johnston // Trends Pharmacol. Sci. – 1996 Sep. – Vol. 17, N 9. – P. 319–323.
13. Шульговский, В. В. Основы нейрофизиологии : учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по направлению «Психология» и «Биология» / В. В. Шульговский. – М. : Аспект Пресс, 2000. – 277 с.
14. Ширинова, Ф. А. Система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в структурах головного мозга при изменении функции щитовидной железы и воздействии паров бензола : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13, 14.00.16 / Ф. А. Ширинова ; Ин-т физиологии им. А. И. Караева. – Баку, 1984. – 26 с.
15. Иноятова, Ф. Х. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы / Ф. Х. Иноятова, А. К. Тонких, Д. Т. Якубова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 28–30.
16. Оруджева, А. М. Влияние тироксина на метаболизм ГАМК в головном мозге крыс / А. М. Оруджева // Естествен. и техн. науки. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 154–157.
17. Демченко, О. М. Психо-эмоциональный статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози / О. М. Демченко // Теорет. медицина. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 10–15.
18. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-¹³C₂) acetate as detected by ¹³C nuclear magnetic resonance / F. Chapa [et al.] // Endocrinology. – 1995 Jan. – Vol. 136, N 1. – P. 296–305.
19. Амахин, Д. В. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов глицина и ГАМК в центральной нервной системе / Д. В. Амахин, Н. П. Веселкин // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 6. – С. 469–477.
20. Morphologically identified glycinergic synapses in the hippocampus / L. Danglot [et al.] // Mol. Cell. Neurosci. – 2004 Dec. – Vol. 27, N 4. – P. 394–403.
21. Glycine receptors in the striatum, globus pallidus, and substantia nigra of the human brain: an immunohistochemical study / H. J. Waldvogel [et al.] // J. Comp. Neurol. – 2007 Jun. – Vol. 502, N 6. – P. 1012–1029.
22. Localization of glycine receptors in the human forebrain, brainstem, and cervical spinal cord: an immunohistochemical review / K. Baer [et al.] // Front. Mol. Neurosci. – 2009 Nov. – Vol. 2. – P. 25.
23. Uusisaari, M. GlyT2⁺ neurons in the lateral cerebellar nucleus / M. Uusisaari, T. Knopfel // Cerebellum. – 2010 Mar. – Vol. 9, N 1. – P. 42–55.

24. Dutertre, S. Inhibitory glycine receptors: an update / S. Dutertre, C. Becker, H. Betz // *J. Biol. Chem.* – 2012 Nov. – Vol. 287, N 48. – P. 40216–40223.
25. Turecek, R. Presynaptic glycine receptors enhance transmitter release at a mammalian central synapse / R. Turecek, L. O. Trussell // *Nature.* – 2001 May. – Vol. 411, N 6837. – P. 587–590.
26. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
27. Disruption of interdomain interactions in the glutamate binding pocket affects differentially agonist affinity and efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor activation / W. Maier [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007 Jan. – Vol. 282, N 3. – P. 1863–1872.
28. Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of gabaergic synaptic transmission in rat insular cortex / M. Yamamoto [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2010 Oct. – Vol. 104, N 4. – P. 1933–1945.
29. Нейрохимия / И. П. Ашмарин [и др.] ; под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – М. : Изд-во Ин-та биомед. химии РАН, 1996. – 470 с.
30. Glycine release in the substantia nigra: interaction with glutamate and GABA / J. Dopico [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2006 Apr. – Vol. 50, N 5. – P. 548–557.
31. Structure and Expression of the Glycine Cleavage System in Rat Central Nervous System / Y. Sakata [et al.] // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* – 2001 Oct. – Vol. 94, N 1/2. – P. 119–130.
32. GABA and glycine co-release optimizes functional inhibition in rat brainstem motoneurons in vitro / M. Russier [et al.] // *J. Physiol.* – 2002 May. – Vol. 541, pt. 1. – P. 123–137.
33. Glycine transporter GLYT1 is essential for glycine-mediated protection of human intestinal epithelial cells against oxidative damage / A. Howard [et al.] // *J. Physiol.* – 2010 Mar. – Vol. 588, pt. 6. – P. 995–1009.
34. Aoyama, K. Regulation of neuronal glutathione synthesis / K. Aoyama, M. Watabe, T. Nakaki // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008 Nov. – Vol. 108, N 3. – P. 227–238.
35. Glycine Site of NMDA receptor serves as a spatiotemporal detector of synaptic activity patterns / Y. Li [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2009 Jul. – Vol. 102, N 1. – P. 578–589.
36. N-Methyl-D-aspartate receptor-dependent regulation of the glutamate transporter excitatory amino acid carrier / E. Waxman [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007 Jun. – Vol. 282, N 24. – P. 17594–17607.
37. In situ visualization and dynamics of newly synthesized proteins in rat hippocampal neurons / D. C. Dieterich [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2010 Jul. – Vol. 13, N 7. – P. 897–905.
38. Colocalization of neurotransmitters in presynaptic boutons of inhibitory synapses in the lamprey spinal cord / N. P. Veselkin [et al.] // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2000 Sep-Oct. – Vol. 30, N 5. – P. 547–552.
39. Molecular structure and physiological function of chloride channels / T. J. Jentsch [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2002 Apr. – Vol. 82, N 2. – P. 503–568.
40. Содержание свободных аминокислот в мозге и плазме крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при тепловом стрессе / С. В. Глинник [и др.] // *Мед. журн.* – 2007. – № 3. – С. 47–49.
41. Раевский, К. С. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция / К. С. Раевский, Т. Д. Сотникова, Р. Р. Гайнетдинов // *Успехи физиол. наук.* – 1996. – Т. 27, № 4. – С. 3–29.
42. Дофаминергическая система мозга / О. И. Колодинова [и др.] // *Вестн. БрГУ.* – 2014. – № 4. – С. 97–106.
43. Ben-Jonathan, N. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor / N. Ben-Jonathan, R. Hnasko // *Endocr. Rev.* – 2001 Dec. – Vol. 22, N 6. – P. 724–763.
44. Jin, J. Effects of hypothalamic dopamine on growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone secretion and thyrotropin-releasing hormone-induced prolactin secretion in goats / J. Jin, T. Hashizume // *Anim. Sci. J.* – 2015 Jun. – Vol. 86, N 6. – P. 634–640.
45. Kobusiak-Prokopowicz, M. Effect of intravenous dopamine infusion on pituitary and thyroid function and on nephroprotection / M. Kobusiak-Prokopowicz, K. Sciborski, A. Mysiak // *Pol Arch Med Wewn.* – 2012. – Vol. 122, N 3. – P. 82–88.
46. Rastogi, R. B. Influence of neonatal and adult hyperthyroidism on behavior and biosynthetic capacity for norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat brain / R. B. Rastogi, R. L. Singhal // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1976 Sep. – Vol. 198, N 3. – P. 609–618.
47. Ito, J. M. Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain / J. M. Ito, T. Valcana, P. S. Timiras // *Neuroendocrinology.* – 1977. – Vol. 24, N 7. – P. 55–64.
48. Горенко, И. Н. Зависимость уровней тиреоидных гормонов от концентрации дофамина в крови у мужчин г. Архангельска и с. Несь (Ненецкий автономный округ) / И. Н. Горенко // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* – 2014. – № 2. – С. 122–124.
49. Barnes, N. M. A review of central 5-HT receptors and their function / N. M. Barnes, T. Sharp // *Neuropharmacology.* – 1999 Aug. – Vol. 38, N 8. – P. 1083–1152.
50. Наumenko, В. С. Серотониновые рецепторы и функциональные межрецепторные взаимодействия в пластичности серотониновой системы мозга, терморегуляции и регуляции поведения : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / В. С. Наumenko ; Науч.-исслед. ин-т физиологии СО РАН. – Новосибирск, 2012. – 25 с.
51. Serotonin stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of conscious rats / K. Kageyama [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 1998 Feb. – Vol. 243, N 1/3. – P. 17–20.
52. Effect of selective serotonin agonists on basal, corticotrophin-releasing hormone- and vasopressin-induced ACTH release in vitro from rat pituitary cells / A. E. Calogero [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1993 Mar. – Vol. 136, N 3. – P. 381–387.
53. Hypothyroidism increases serotonin turnover and sympathetic activity in the adult rat / W. N. Henley [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1991 Feb. – Vol. 69, N 2. – P. 205–210.
54. Масалова, О. О. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм биогенных аминов в структурах головного мозга крыс различного возраста / О. О. Масалова // *Психофармакология и биол. наркология.* – 2008. – Т. 8, № 1-2-2. – С. 2370–2371.
55. Wiens, S. C. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems / S. C. Wiens, V. L. Trudeau // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* – 2006 Jul. – Vol. 144, N 3. – P. 332–344.
56. Somogyi, J. Patterns of colocalization of GABA, glutamate and glycine immunoreactivities in terminals that synapse on

- dendrites of noradrenergic neurons in rat locus coeruleus / J Somogyi, I. J. Llewellyn-Smith // Eur. J. Neurosci. – 2001 Jul. – Vol. 14, N 2. – P. 219–228.
57. Dopamine and gamma-aminobutyric acid are localized in restricted groups of neurons in the sea lamprey brain: insights into the early evolution of neurotransmitter localization in vertebrates / A. Barreiro-Iglesias [et al.] // J. Anat. – 2009 Dec. – Vol. 215, N 6. – P. 601–610.
 58. Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals / F. M. Zhou [et al.] // Neuron. – 2005 Apr. – Vol. 46, N 1. – P. 65–74.
 59. Физиология центральной нервной системы : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / В. М. Смирнов [и др.]. – 6-е изд., стер. – М. : Академия, 2008. – 368 с.
 60. Involvement of brain noradrenaline and opioid peptides in emotional changes induced by stress in rats / M. Tanaka [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 1990. – Vol. 597. – P. 159–174.
 61. Беляева, Ю. А. Влияние опиоидных пептидов пищевого происхождения на поведение детенышей белых крыс : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Ю. А. Беляева ; МГУ им. М. В. Ломоносова. – М., 2008. – 25 с.
 62. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response / G. Drolet [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2001 May. – Vol. 25, N 4. – P. 729–741.
 63. Lesniak, A. Opioid peptides in peripheral pain control / A. Lesniak, A. W. Lipkowski // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). – 2011. – Vol. 71, N 1. – P. 129–138.
 64. Yeomans, M. R. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour / M. R. Yeomans, R. W. Gray // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2002 Oct. – Vol. 26, N 6. – P. 713–728.
 65. Cheng M. C. Beta-endorphin and its congeners in rat pituitary and thyroid: effects of propylthiouracil and thyroid hormone administration / M. C. Cheng, A. I. Smith, J. W. Funder // Endocrinology. – 1986 Aug. – Vol. 119, N 2. – P. 642–647.
 66. Tang, F. Hypothyroidism and Pituitary Contents of Immunoreactive Met-enkephalin and β -Endorphin in Male Rats of Different Ages / F. Tang, S. Y. Man // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1988 May. – Vol. 188, N 1. – P. 82–86.

Поступила 12.06.2017 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Sukhorukova TA; In-t fiziologii akad. nauk BSSR. Cardial effect of thyroid hormones at an immobilized stress: avtoref dis ... kand med nauk: 14.00.17. Minsk, RB; 1990. 26 p. (In Russ.)
2. Bozhko AP, Solodkov AP, Sukhorukova TA, Gorodetskaya IV. To the mechanism of antistressomy cardial effect of thyroid hormones. V: Fiziologicheskie i biokhimicheskie aspekty patologicheskikh protsessov: sb nauch tr. Vitebsk, RB: VGMI; 1990. P. 100-4. (In Russ.)
3. Bozhko AP, Gorodetskaya IV. The importance of thyroid hormones in preventing violations of contractile function and antioxidant activity of the myocardium under heat stress. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 1998;84(3):226-32. (In Russ.)
4. Malyshev IYu, Golubeva LYu, Bozhko AP, Gorodetskaya IV. Role local a stress - the limiting systems of a myocardium in tire-tread cardial effect of small doses of thyroid hormones at an immobilized stress at rats. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2000;86(1):62-7. (In Russ.)
5. Kryzhanovskiy GN. Bases of the general pathophysiology. Moscow, RF: Med inform agentstvo; 2011. 253 p.
6. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. Neuroscientist. 2002;8(6):562-73. doi: 10.1177/1073858402238515
7. Farrant M, Kaila K. The cellular molecular and ionic basis of GABAA receptor signaling. Prog Brain Res. 2007;160:59-87.
8. Sem'yanov AV. GAMK-ergicheskyy inhibition in a CNS: types of GAMK-receptors and mechanisms tonic GAMK-oposredovannogo brake action. Neirofiziologiya. 2002;34(1):82-92. (In Russ.)
9. Chebib M. Gabac receptor ion channels. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004 Nov;31(11):800-4. doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04083.x
10. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors. Physiol Rev. 2004 Jul;84(3):835-67. doi: 10.1152/physrev.00036.2003
11. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABAB receptors to control rhythmic hippocampal activity. Neuron. 2000 Mar;25(3):673-81.
12. Johnston GA. GABAc receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? Trends Pharmacol Sci. 1996 Sep;17(9):319-23. doi: 10.1016/0165-6147(96)10038-9
13. Shul'govskiy VV. Fundamentals of neurophysiology: ucheb posobie dlia studentov vuzov, obuchaiushchikhsia po napravleniiu «Psikhologiya» i «Biologiya». Moscow: Aspekt Press; 2000. 277 p. (In Russ.)
14. Shirinova FA; In-t fiziologii im AI Karaeva. System gamma aminomaslyannoy acids (GAMK) in structures of a brain at change of function of a thyroid gland and influence of steams of benzene: avtoref dis ... kand biol nauk: 03.00.13, 14.00.16. Baku, Azerbaijan; 1984. 26 p. (In Russ.)
15. Inoyatova FKk, Tonkikh AK, Yakubova DT. GAMK-retseptornyye the systems of a brain at dysfunction of a thyroid gland. Problemy endokrinologii. 2009;55(5):28-30. (In Russ.)
16. Orudzheva AM. Influence of a thyroxine on GAMK metabolism in a brain of rats. Estestven Tekhn Nauki. 2011;56(6):154-7. (In Russ.)
17. Demchenko OM. The psychoemotional status of rats in the conditions of dysfunction of a thyroid gland. Teoret Meditsina. 2014;19(1):10-5. (In Ukr.)
18. Chapa F, Künnecke B, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Cerdán S. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-¹³C₂) acetate as detected by ¹³C nuclear magnetic resonance. Endocrinology. 1995 Jan;136(1):296-305. doi: 10.1210/endo.136.1.7828544
19. Amakhin D V, Veselkin NP. Interaction of effects of neurotransmitters of glycine and GAMK in the central nervous system. Tsitologiya. 2012;54(6):469-77. (In Russ.)
20. Danglot L, Rostaing P, Triller A, Bessis A. Morphologically identified glycinergic synapses in the hippocampus. Mol Cell Neurosci. 2004 Dec;27(4):394-403. doi: 10.1016/j.mcn.2004.05.007
21. Waldvogel HJ, Baer K, Allen KL, Rees MI, Faull RL. Glycine

- receptors in the striatum, globus pallidus, and substantia nigra of the human brain: an immunohistochemical study. *J Comp Neurol.* 2007 Jun;502(6):1012-29. doi: 10.1002/cne.21349
22. Baer K, Waldvogel HJ, Faull RL, Rees MI. Localization of glycine receptors in the human forebrain, brainstem, and cervical spinal cord: an immunohistochemical review. *Front Mol Neurosci.* 2009 Nov;2:25. doi: 10.3389/neuro.02.025.2009
23. Uusisaari M, Knopfel T. GlyT2+ neurons in the lateral cerebellar nucleus. *Cerebellum.* 2010 Mar;9(1):42-55. doi: 10.1007/s12311-009-0137-1
24. Dutertre S, Becker C, Betz H. Inhibitory glycine receptors: an update / S. Dutertre. *J Biol Chem.* 2012 Nov;287(48):40216-23. doi: 10.1074/jbc.R112.408229
25. Turecek R, Trussell LO. Presynaptic glycine receptors enhance transmitter release at a mammalian central synapse. *Nature.* 2001 May;411(6837):587-90. doi: 10.1038/35079084
26. Gusev EI, Skvortsova VI. Brain ischemia. Moscow, RF: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.)
27. Maier W, Schemm R, Grever C, Laube B. Disruption of interdomain interactions in the glutamate binding pocket affects differentially agonist affinity and efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor activation. *J Biol Chem.* 2007 Jan;282(3):1863-72. doi: 10.1074/jbc.M608156200
28. Yamamoto K, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of gabaergic synaptic transmission in rat insular cortex. *J Neurophysiol.* 2010 Oct;104(4):1933-45. doi: 10.1152/jn.00438.2010
29. Ashmarin IP, Antipenko AE, Ashapkin VV, Vol'skiy GG, Dambinova SA, Eshchenko ND, et al; Ashmarin IP, Stukalov PV, red. *Neurochemistry.* Moscow, RF: Izd-vo In-ta biomed himii RAMN; 1996. 470 p. (In Russ.)
30. Dopico JG, González-Hernández T, Pérez IM, García IG, Abril AM, Inchausti JO, et al. Glycine release in the substantia nigra: interaction with glutamate and GABA. *Neuropharmacology.* 2006 Apr;50(5):548-57. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.10.014
31. Sakata Y, Owada Y, Sato K, Kojima K, Hisanaga K, Shinka T, et al. Structure and Expression of the Glycine Cleavage System in Rat Central Nervous System. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001 Oct;94(1-2):119-30.
32. Russier M, Kopysova IL, Ankri N, Ferrand N, Debanne D. GABA and glycine co-release optimizes functional inhibition in rat brainstem motoneurons in vitro. *J Physiol.* 2002 May;541(Pt 1): 123-137. doi: 10.1113/jphysiol.2001.016063
33. Howard A, Tahir I, Javed S, Waring SM, Ford D, Hirst BH. Glycine transporter GLYT1 is essential for glycine-mediated protection of human intestinal epithelial cells against oxidative damage. *J Physiol.* 2010 Mar;588(Pt 6):995-1009. doi: 10.1113/jphysiol.2009.186262
34. Aoyama K, Watabe M, Nakaki T. Regulation of neuronal glutathione synthesis. *J Pharmacol Sci.* 2008 Nov;108(3):227-38.
35. Li Y, Krupa B, Kang JS, Bolshakov VY, Liu G. Glycine Site of NMDA receptor serves as a spatiotemporal detector of synaptic activity patterns. *J Neurophysiol.* 2009 Jul;102(1):578-89. doi: 10.1152/jn.91342.2008
36. Waxman EA, Bacongus I, Lynch DR, Robinson MB. N-Methyl-D-aspartate receptor-dependent regulation of the glutamate transporter excitatory amino acid carrier. *J Biol Chem.* 2007 Jun;282(24):17594-607. doi: 10.1074/jbc.M702278200
37. Dieterich DC, Hodas JLL, Gouzer G, Shadrin IY, Ngo JT, Triller A, et al. In situ visualization and dynamics of newly synthesized proteins in rat hippocampal neurons. *Nat Neurosci.* 2010 Jul;13(7):897-905. doi: 10.1038/nn.2580
38. Veselkin NP, Adanina VO, Rio JP, Repérant J. Colocalization of neurotransmitters in presynaptic boutons of inhibitory synapses in the lamprey spinal cord. *Neurosci Behav Physiol.* 2000 Sep-Oct;30(5):547-52.
39. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):503-68. doi: 10.1152/physrev.00029.2001
40. Glinnik SV, Rineyskaya ON, Romanovskiy IV, Krasnenkova TP. Content of free amino acids in a brain and a blood plasma of rats with an experimental hypothyroidism at a thermal stress. *Med Zhurn.* 2007;(3):47-9. (In Russ.)
41. Raevskiy KS, Sotnikova TD, Gaynetdinov RR. Dofaminergichesky systems of a brain: receptor heterogeneity, functional role, pharmacological regulation. *Uspehi Fiziol Nauk.* 1996;27(4):3-29. (In Russ.)
42. Kolotina OI, Korenyuk II, Khusainov DR, Cheretaev IV. Dofaminergichesky system of a brain. *Vestn BrGU.* 2014;(4):97-106. (In Russ.)
43. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor / N. Ben-Jonathan. *Endocr Rev.* 2001 Dec;22(6):724-63. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451
44. Jin J, Hashizume T. Effects of hypothalamic dopamine on growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone secretion and thyrotropin-releasing hormone-induced prolactin secretion in goats. *Anim Sci J.* 2015 Jun;86(6):634-40. doi: 10.1111/asj.12333
45. Kobusiak-Prokopowicz M, Sciborski K, Mysiak A. Effect of intravenous dopamine infusion on pituitary and thyroid function and on nephroprotection / M. Kobusiak-Prokopowicz. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(3):82-8.
46. Rastogi RB, Singhal RL. Influence of neonatal and adult hyperthyroidism on behavior and biosynthetic capacity for norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976 Sep;198(3):609-18.
47. Ito JM, Valcana T, Timiras PS. Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain. *Neuroendocrinology.* 1977;24(1):55-64.
48. Gorenko IN. Dependence of levels of thyroid hormones on concentration of Dofaminum in a blood at men of Arkhangelsk and the village Nes (Nenets Autonomous Okrug). *Vestn Ural Med Akad Nauki.* 2014;(2):122-4. (In Russ.)
49. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug;38(8):1083-152.
50. Naumenko VS; Nauch.-issled. in-t fiziologii SO RAMN. Serotoninovy receptors and functional interreceptor interactions in plasticity of serotoninovy system of a brain, a thermoregulation and regulation of behavior: avtoref dis ... kand biol nauk: 03.03.01. Novosibirsk, RF; 2012. 25 p. (In Russ.)
51. Kageyama K, Tozawa F, Horiba N, Watanobe H, Suda T. Serotonin stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of conscious rats. *Neurosci Lett.* 1998 Feb;243(1-3):17-20.
52. Calogero AE, Bagdy G, Moncada ML, D'Agata R. Effect of

- selective serotonin agonists on basal, corticotrophin-releasing hormone- and vasopressin-induced ACTH release in vitro from rat pituitary cells. *J Endocrinol.* 1993 Mar;136(3):381-7.
53. Henley WN, Chen X, Klettner C, Bellush LL, Notestine MA. Hypothyroidism increases serotonin turnover and sympathetic activity in the adult rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991 Feb;69(2):205-10.
 54. Masalova OO. Influence of an experimental hypothyrosis on a metabolism of biogenic amines in structures of a brain of rats of various age. *Psihofarmakologija Biol Narkologija.* 2008;8(1-2-2):2370-1. (In Russ.)
 55. Wiens SC, Trudeau VL. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2006 Jul;144(3):332-44. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.01.033
 56. Somogyi J, Llewellyn-Smith IJ. Patterns of colocalization of GABA, glutamate and glycine immunoreactivities in terminals that synapse on dendrites of noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Neurosci.* 2001 Jul;14(2):219-28.
 57. Barreiro-Iglesias A, Villar-Cerviño V, Anadón R, Rodicio MC. Dopamine and gamma-aminobutyric acid are localized in restricted groups of neurons in the sea lamprey brain: insights into the early evolution of neurotransmitter localization in vertebrates. *J Anat.* 2009 Dec;215(6):601-10. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01159.x
 58. Zhou FM, Liang Y, Salas R, Zhang L, De Biasi M, Dani JA. Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals. *Neuron.* 2005 Apr;46(1):65-74. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.010
 59. Smirnov VM, Sveshnikov DS, Yakovlev VN, Pravdivtsev VA. Physiology of the central nervous system: ucheb posobie dlja studentov vyssh ucheb zavedenij. 6-e izd ster. Moscow, RF: Akademija; 2008. 368 p. (In Russ.)
 60. Tanaka M, Ida Y, Tsuda A, Nagasaki N. Involvement of brain noradrenaline and opioid peptides in emotional changes induced by stress in rats. *Ann NY Acad Sci.* 1990;597:159-74.
 61. Belyaeva YuA; MGU im. M. V. Lomonosova. Influence of opioid peptides of an alimentary parentage on behavior of cubs of white rats: avtoref dis ... kand biol nauk: 03.00.13. Moscow, RF; 2008. 25 p. (In Russ.)
 62. Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001 May;25(4):729-41.
 63. Lesniak A, Lipkowski AW. Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(1):129-38.
 64. Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Oct;26(6):713-28.
 65. Cheng MC, Smith AI, Funder JW. Beta-endorphin and its congeners in rat pituitary and thyroid: effects of propylthiouracil and thyroid hormone administration. *Endocrinology.* 1986 Aug;119(2):642-7. doi: 10.1210/endo-119-2-642
 66. Tang F, Man SY. Hypothyroidism and Pituitary Contents of Immunoactive Met-enkephalin and β -Endorphin in Male Rats of Different Ages. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1988 May;188(1):82-6.

Submitted 12.06.2017

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

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

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, 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;

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

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

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ

ЕВДОКИМОВ Д.В., КУБРАКОВ К.М., БОЛОБОШКО К.Б., СЕМЕНОВ В.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 16-24.

DIAGNOSING OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER ARTHROPLASTY

YEUDAKIMAU D.V., KUBRAKOV K.M., BALABOSHKA K.B., SEMENOV V.M.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):16-24.

Резюме.

Перипротезная гнойная инфекция является одним из наиболее грозных осложнений после эндопротезирования крупных суставов. Диагностика ее по-прежнему представляется серьезной проблемой в клинической практике ортопедов. В ряде случаев постоянная боль в области протезированного сустава – единственный субъективный признак. На сегодня имеющиеся диагностические методы не являются высокоспецифичными и чувствительными. К достоверным тестам относят лишь интраоперационный забор мягких тканей для гистологического и бактериологического анализов. Однако результаты лечения могут быть значительно улучшены при ранней диагностике развития гнойных осложнений после протезирования крупных суставов. В статье представлен обзор широко применяемых методов, которые используются для диагностики гнойных осложнений после протезирования суставов с описанием их клинических возможностей.

Ключевые слова: эндопротезирование, перипротезная инфекция, коленный сустав, диагностика, D-лактат.

Abstract.

Periprosthetic purulent infection is one of the most challenging complications after arthroplasty of the large joints. The diagnosis of it still seems to be a serious problem in the clinical practice of orthopedists. In a number of cases, constant pain in the area of the prosthetic joint is a single subjective symptom. To date, the available diagnostic methods are not highly specific and sensitive. The reliable tests include only intraoperative sampling of soft tissues for the histological and bacteriological analyses. However, the treatment results can be significantly improved in case of the early diagnosis of purulent complications development after the large joints arthroplasty. The article presents the review of a number of widely used methods for diagnosing purulent complications after joint arthroplasty with a description of their clinical potentialities.

Key words: arthroplasty, periprosthetic infection, knee joint, diagnosis, D-lactate.

Среди пациентов, страдающих дистрофическими заболеваниями крупных суставов нижних конечностей, деформирующий остеоартроз (ДО) коленного сустава наблюдается в 55% случаев. В 85% ДО проявляется у лиц трудоспособного возраста и в 11% приводит к их инвалидизации [1].

Особую значимость данной проблеме при-

дает подверженность данной патологии опорно-двигательного аппарата лиц молодого возраста. По оценкам ряда авторов, в возрасте 30 и более лет 6% пациентов имеют симптомы ДО коленного и около 3% тазобедренного суставов [2, 3]. Мировая статистика отмечает, что около 13% женщин и 10% мужчин в возрасте старше 60 лет живут с данным заболеванием [3]. Вместе с тем,

отмечается мировая тенденция к возрастанию числа лиц, страдающих первичным остеоартрозом, вследствие увеличения людей с избыточной массой тела и ожирением [4].

ДО – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, причиной которого является поражение хрящевой ткани суставных поверхностей [5]. Данное заболевание характеризуется повреждением гиалинового суставного хряща, охватывающее всю поверхность сустава, и ведет к последующим изменениям в субхондральном слое, что в итоге осложняется деструкцией и деформацией кости. У ряда пациентов развивается различной степени выраженности синовит, утолщение капсулы сустава [6]. Долгое время ДО считался невоспалительным заболеванием и пункты синовиальной жидкости использовались в качестве контролей в исследованиях, которые были сфокусированы на патогенезе ревматоидного артрита. Однако в последние годы отмечен рост числа научных работ, свидетельствующих о наличии воспаления у пациентов с остеоартрозом, а также о возможной активной роли синовиита и иммунного ответа в развитии и прогрессировании артроза [9, 10, 11]. Повторяющаяся воспалительная реакция связана с фокальной потерей или эрозиями гиалинового суставного хряща и повышением остеобластической активности (репаративной костной реакции), известной как остеофитоз [7]. Оба этих определяющих фактора приводят к развитию субхондрального склероза, сопровождающегося прогрессированием болевого синдрома. Считается, что изменения, наблюдаемые при ДО, являются результатом сложного каскада биохимических реакций. Предполагается, что хондроциты высвобождают протеолитические ферменты, которые разрушают макромолекулы хряща и вызывают его изменения. Цитокины, вовлеченные в процесс, запускают IL-1 и фактор некроза опухоли альфа, которые продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарными клетками и суставным хрящом [8].

Нouli и соавторы (1959) были одними из первых, кто описал наличие признаков воспаления (при гистологическом исследовании в 31% образцов отмечалась лейкоцитарная инфильтрация) в синовиальной оболочке коленного сустава у пациентов с ДО. В целом, инфильтрация при ДО была менее выраженной, чем при ревматоидном артрите, но выше, чем в контрольной группе [12].

Во многих исследованиях изучались типы воспалительных клеток в синовиальной оболоч-

ке при ДО. Рядом авторов показано преобладание макрофагов и Т-клеток [13, 14]. Наряду с этим, были выделены также тучные клетки, В-клетки и плазматические клетки, хотя последних два типа обнаруживались в меньшем количестве среди перечисленных. Вместе с тем, были обнаружены естественные киллеры и незначительное количество дендритных клеток. В контрольной группе содержание вышеуказанных клеток было значительно ниже [15].

В 2008 Pessler и соавторы провели обширное исследование, в котором изучали наличие иммунных клеток в синовиальной жидкости и обнаружили, что макрофаги составляют 65% от общего числа клеток, Т-клетки – 22%, В-клетки – 5% и плазматические клетки <1% пункта [16].

В последние годы среди всех способов оперативного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний III–IV ст. крупных суставов наиболее эффективным и радикальным методом является тотальное эндопротезирование. В настоящее время отмечается рост числа данного вида оперативных вмешательств. Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн. подобных операций. По прогнозам к 2030 году количество эндопротезирований достигнет 572 тысяч тазобедренного и 3,48 миллиона коленного суставов [17]. В настоящее время в Европе большее число пациентов подвергается первичному эндопротезированию тазобедренного сустава, чем артропластике по поводу гонартроза [18, 19]. В Республике Беларусь с 2008 по 2014 г. проведено более 33 тысяч эндопротезирований (28 тысяч тазобедренных и 5 тысяч коленных). За этот период число эндопротезирований тазобедренного сустава в год выросло в 2,8 раза (с 1 759 до 5 000), коленного – в 4,7 раза (с 211 до 1000). Планируется ежегодно выполнять до 6 000 эндопротезирований тазобедренного и более 1000 – коленного суставов. В дополнение к замене тазобедренного и коленного суставов также становятся актуальными эндопротезирование плечевого, локтевого и голеностопного суставов [20].

В то же время, когда большинство успешно проведенных эндопротезирований избавляет пациентов от выраженного болевого синдрома и ограничения функции опоры и ходьбы, ряд больных сталкиваются с ранними либо поздними осложнениями данного вида оперативных вмешательств. Значительную долю среди всех осложнений занимает септическая или асептическая нестабильность компонентов эндопротеза.

В числе причин асептической нестабильности выделяют: ослабление фиксации в паре кость-цемент, перипротезные переломы, перелом компонента эндопротеза, физический износ имплантата, дислокационную нестабильность [21].

Тенденция к увеличению количества эндопротезирований, несмотря на совершенствование методов асептики и антисептики и развитие хирургической техники, неизбежно сопровождается ростом числа больных с инфекцией протезированного сустава. По данным Гиркало М.В. (2013), частота инфекционных осложнений при протезировании коленного сустава достигает 3–4%, а в странах СНГ 6–9% [22]. При этом затраты на лечение осложнений в 3–4 раза превышают стоимость первичного эндопротезирования [22]. Более того, в большинстве случаев идет борьба не за сохранение эндопротеза, а за жизнь пациента, поэтому приходится удалять конструкции с дальнейшим репротезированием. Поздняя диагностика может повлечь за собой распространение инфекции с вовлечением все большего числа окружающих тканей, а при генерализации процесса – развитие сепсиса и летального исхода (летальность при нагноениях в области эндопротеза составляет до 2,5%, в группе пожилых пациентов – до 8%) [23]. В своей работе американский ученый Kurtz с коллегами (2003) отметили значительное увеличение затрат на лечение пациентов с перипротезной инфекцией с 320 миллионов долларов США в 2001 году до 566 миллионов в 2009 году. По их данным, прогнозируется увеличение данной статьи расходов к 2020 году до 1,5 миллиардов долларов США [24].

Большинство инфекционных осложнений эндопротезирования возникает в течение первого года после операции и, как правило, обусловлено контаминацией непосредственно в процессе оперативного вмешательства [25]. Возможен как прямой – контактный, так и воздушный – аэрозольный путь «загрязнения» протеза или окружающих мягких тканей. После контаминации эндопротеза микроорганизмы его колонизируют. Вместе с тем, компоненты импланта подвержены риску эндогенного заражения путем гематогенного отсева при наличии хронического очага инфекции у пациента [26]. В целом, перипротезная инфекция, вызванная гематогенным метастазированием, встречается редко и наблюдалась у 6% пациентов с подтвержденной бактериемией [25].

По данным крупнейших мировых исследований Uckay I. et al., 2009; Schafer P et al., 2008,

включающих более 2400 пациентов после тотальных эндопротезирований тазобедренного и коленного суставов, грамположительные кокки были выявлены в 60% случаев [26, 27]. Основными двумя представителями были *S. aureus* и коагулазо-отрицательные стафилококки с равным соотношением между собой. На долю стрептококков и энтерококков приходится около 10%. Аэробные грамотрицательные бациллы были выделены менее чем в 10% случаев [26–28].

Диагностику перипротезной инфекции усложняет присутствие микроорганизмов с низкой вирулентностью, противоречивость клинической картины и результатов диагностических тестов, частое отсутствие общих признаков инфекции. Современная диагностика, в условиях отсутствия «золотого стандарта», основана на совокупности клинических данных, результатах лабораторных исследований периферической крови и синовиальной жидкости, микробиологических посевов, гистологического исследования мягких тканей периартикулярной области, а также данных рентгенографии и скинтиграфии [21]. Следует отметить, что единого диагностического критерия выявления перипротезной инфекции на сегодняшний день не существует.

В процессе диагностики прежде всего необходимо ответить на вопрос: «Инфицирован ли сустав?», т.е. имеется ли локальная инфекция? При положительном ответе – идентифицировать причинный микроорганизм (или их совокупность), а также, в обязательном порядке, установить его восприимчивость к антибактериальной химиотерапии.

Анализ периферической крови основывается на оценке реакции организма человека на инфекционный агент. Показатели лейкоцитов имеют низкую чувствительность (45%) и обычно используются для первоначальной оценки [29].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) является наиболее часто используемым воспалительным маркером и предлагается как часть диагностического критерия Американской академии ортопедов. Определение данного критерия является доступным и недорогим в выполнении. Однако, вследствие низкой специфичности, его диагностическая ценность существенно снижается у пациентов с сопутствующим ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями. В исследовании Berbari E., (2010), выполненном на 3225 пациентах, определена совокупная чувствительность и специфичность

для СРБ – 88% и 74% соответственно. Пороговые значения составили от 3 до 13,5 мг/дл, причем наиболее часто используемый порог составил 10 мг/дл [29]. Ряд авторов рекомендуют сочетать исследование уровня СРБ со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) [21]. При определении СОЭ у 3370 пациентов с перипротезной инфекцией была доказана общая чувствительность и специфичность метода (75 и 70% соответственно). В то же время, данное исследование показало абсолютную неэффективность метода в установлении локальной перипротезной инфекции в раннем послеоперационном периоде [29].

Для диагностики инфекции протезированных суставов представляет интерес интерлейкин-6 (IL-6), который вырабатывается моноцитами и макрофагами. Уровень IL-6 в сыворотке крови, достигнув своего пика в день оперативного вмешательства, быстро нормализуется после тотального эндопротезирования. Этот факт позволяет рассматривать его в качестве маркера воспаления в раннем послеоперационном периоде, а также использовать для дифференциальной диагностики при повышении уровня других воспалительных маркеров у пациентов с поздней перипротезной инфекцией. В литературе имеются данные о высокой чувствительности и специфичности данного метода (97 и 91% соответственно при использовании порогового значения 12 нг/мл). Однако у 13% пациентов из «неинфицированной» группы также имел место рост уровня IL-6 с превышением пороговых значений [30]. В другом исследовании была выявлена низкая чувствительность этого метода, составляющая всего 46,7% [31]. Учитывая отсутствие надежных данных и их противоречивость, а также низкую распространенность и доступность, тест на определение уровня IL-6 в настоящее время в большинстве клиник не используется [31].

Изучение уровня прокальцитонина в сыворотке крови при перипротезной инфекции упоминается лишь в одном исследовании с участием 78 пациентов. Установлено, что определение уровня прокальцитонина обладает высокой специфичностью (98%) на фоне низкой чувствительности (33%). Однако перед тем как его можно будет рекомендовать для практического применения, необходимо более глубокое изучение [32].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют визуально оценить косвенные признаки инфекции (наличие жидкостных образований, газа в

периартикулярной области, периостальную реакцию) [33]. Тем не менее, использование этих методов имеет технические ограничения в связи с большим количеством артефактов, вызванных наличием металлического импланта, а МРТ может быть выполнена только с определенными типами металлов, такими как титан или тантал. Корректировки параметров захвата изображения могут уменьшать, но не устранять эти артефакты [21].

В настоящее время при инфекции костной ткани одним из наиболее широко используемых методов диагностики является сцинтиграфия [21]. При данной методике радиоактивный изотоп накапливается в участках кости с высокой метаболической активностью, которые затем обнаруживаются гамма-камерой. Интенсивность поглощения после инъекции радиофармацевтического препарата измеряется в трех разных временных интервалах через 15 минут, 2 и 4 часа соответственно. Поглощение в поздних временных отрезках указывает на наличие перипротезной инфекции [34]. Недостатком этого метода является низкая специфичность. Бессимптомные пациенты часто имеют захват, обнаруженный при визуализации с замедленной фазой в течение 1-ого – 2-ого годов после имплантации. Учитывая, что большинство септических осложнений происходят в течение этого периода времени, нехватка специфичности является ограничением для использования этой технологии [35]. Тем не менее, трехфазная сцинтиграфия костей может быть информативна для диагностики перипротезной инфекции, возникающей после ревизионных вмешательств. Исследование авторами Nagoya S. et al., (2008) 92 пациентов, подвергшихся замене компонентов эндопротеза тазобедренного сустава, показало достаточно высокую чувствительность и специфичность метода (68 и 76% соответственно) [36]. В другом схожем исследовании сообщалось о чувствительности 88% и специфичности 90% в среднем спустя 8,5 лет после артропластики тазобедренного сустава [37].

Важным подспорьем в диагностике инфекции протезированного сустава является анализ синовиальной жидкости с обязательным микробиологическим исследованием [38]. Пункция коленного сустава не вызывает трудностей и может быть выполнена в перевязочном кабинете, в то время как тазобедренный сустав необходимо пунктировать в условиях операционной и с использованием специализированной рентгено-

логической техники [21]. Подсчет количества клеток в синовиальной жидкости и определение процентного содержания нейтрофилов являются основными критериями исследования отделяемого. В норме количество лейкоцитов в синовиальной жидкости составляет до 200 клеток в мкл, при асептическом воспалении – до 2000, септическом процессе – 6000–40 000, в тяжелых случаях – до 200000 мкл [39]. В исследовании Ghanem E. et al. (2008) включено 429 пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава, у 161 (37,5%) из которых была диагностирована перипротезная инфекция. Время, прошедшее от момента выполненной операции, варьировало в широких пределах – от 2 месяцев до 7 лет. Было установлено, что у всех пациентов с инфекционными осложнениями цитоз составлял не менее 1100 лейкоцитов в мкл при процентном содержании нейтрофилов 64% [40]. В исследовании A. Trampuz с соавторами (2004) были выявлены более высокие пороговые значения: цитоз составил 1700 клеток с такой же долей нейтрофилов [41]. В литературе имеется недавнее исследование Zmistowski B., et al. (2012) 153 пациентов после ревизионного эндопротезирования коленного сустава. По результатам данного исследования был установлен более высокий порог, при котором количество лейкоцитов составило 3000, с преобладанием нейтрофилов (75%) [42]. В настоящее время для анализа синовиальной жидкости используют критерии, полученные A. Trampuz (2004).

В диагностическом плане может быть использован метод лейкоцитэстеразных полосок. Лейкоцитарная эстераза представляет собой фермент, присутствующий в нейтрофилах. Тест-полоска, измеряющая лейкоцитарную эстеразу, используется для выявления пиурии при инфекции мочевыводящих путей [43]. Этот метод недавно был предложен в качестве теста для исследования синовиальной жидкости. В исследовании Wetters N. была установлена зависимость между результатом тест-полоски «++» и повышенным содержанием лейкоцитов в синовиальной жидкости. Авторы использовали «++» как положительный результат в ходе исследования. [44]. Данный метод, по нашему мнению, может быть полезным дополнительным тестом для подтверждения диагноза перипротезной инфекции.

В дополнение к лабораторному исследованию синовиальной жидкости выполняется ее посев на жидкую или твердую среды с опреде-

лением антибиотикорезистентности. Результаты микробиологического посева играют важную роль при выборе противомикробных препаратов и изготовления цементного антибактериального спейсера. В крупном исследовании 306 пациентов после ревизионного эндопротезирования (218 тазобедренного и 88 коленного) чувствительность метода была достаточно высокой – от 86 до 87%, со специфичностью от 95 до 100% [45]. Однако в литературе имеется еще одно исследование 250 пациентов после артропластики тазобедренного и коленного суставов, где посев перипротезной жидкости на культуру имел более низкую чувствительность [46]. Причина низкой чувствительности в этом исследовании неясна, но, по-видимому, связана с тем, что у 25% пациентов антибиотики были отменены за 2 недели до пункции [21].

В последнее время набирает популярность и становится все более актуальным определение концентрации D-лактата как маркера инфекционного процесса в асцитической, плевральной и спинномозговой жидкостях [47]. Данная методика может быть высокоспецифичной и чувствительной для ранней диагностики гнойной инфекции нативных и протезированных суставов [48]. Данные об установлении уровня D-лактата в синовиальной жидкости единичны. В публикации Карбышевой С.В. и др. (2017) показана лишь высокая чувствительность этой методики, однако последующие результаты работы не представлены [49].

Практическая реализация высокого диагностического потенциала определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости для диагностики перипротезной инфекции требует проведения дальнейших исследований и более глубокого анализа.

Заключение

Ранняя диагностика и выделение микроорганизма играют решающую роль в эффективном лечении перипротезной инфекции. В последнее время происходит поиск новых, более быстрых и специфических тестов, нежели культуральный метод. Однако посев на среды по-прежнему широко используется для микробиологического исследования во многих диагностических лабораториях. Тем не менее, становится все более очевидным, что традиционные методы не подходят для ранней, точной, эффективной диагности-

ки. Актуальным является проведение детальной оценки новых технологий и стандартизация полученных данных, что, несомненно, положительно отразится на результатах лечения пациентов с гнойными осложнениями эндопротезирования.

Литература

- Макушин, В. Д. Социальная адаптация и качество жизни больных пожилого и старческого возраста при лечении гонартроза / В. Д. Макушин, О. К. Чегуров // Гений ортопедии. – 2005. – № 1. – С. 22–25.
- Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors / D. T. Felson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000 Oct. – Vol. 133, N 8. – P. 635–646.
- Felson, D. T. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention / D. T. Felson, Y. Zhang // *Arthritis. Rheum.* – 1998. – Vol. 41, N 8. – P. 1343–1355.
- Bliddal, H. The treatment and prevention of knee osteoarthritis: a tool for clinical decision-making / H. Bliddal, R. Christensen // *Exp. Opin. Pharmac.* – 2009 Aug. – Vol. 10, N 11. – P. 1793–1804.
- Малая медицинская энциклопедия : в 6 т. / гл. ред. В. И. Покровский. – М. : Медицина, 1996. – Т. 4 : Нефротомия – Почечная недостаточность. – 576 с.
- Dieppe, P. A. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis / P. A. Dieppe, L. S. Lohmander // *Lancet.* – 2005 Mar. – Vol. 365, N 9463. – P. 965–973.
- Esser, S. Effects of exercise and physical activity on knee OA / S. Essers, A. Bailey // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2011 Dec. – Vol. 15, N 6. – P. 423–430.
- Fernandes, J. C. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology / J. C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, J. P. Pelletier // *Biorheology.* – 2002. – Vol. 39, N 1/2. – P. 237–246.
- Identification of broadly discriminatory tissue biomarkers of synovitis with binary and multicategory receiver operating characteristic analysis / A. Ogdie [et al.] // *Biomarkers.* – 2010 Mar. – Vol. 15, N 2. – P. 183–190.
- Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease / C. R. Scanzello [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 1040–1048.
- Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis / M. J. Benito [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 1263–1267.
- Synovial tissue in osteoarthritis of the knee / J. Houli [et al.] // *Act. Rheumatol. Scand.* – 1959. – Vol. 5. – P. 122–135.
- Different distribution of CD4 and CD8 T cells in synovial membrane and peripheral blood of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients / J. Pawlowska [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 627–632.
- Characterization of infiltrating T cells and Th1/ Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis / H. Ishii [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2002 Apr. – Vol. 10, N 4. – P. 277–281.
- Early lymphocyte activation in the synovial microenvironment in patients with osteoarthritis: comparison with rheumatoid arthritis patients and healthy controls / R. Rollin [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2008 Jun. – Vol. 28, N 8. – P. 757–764.
- A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans' illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium / F. Pessler [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2008 Sep. – Vol. 27, N 9. – P. 1127–1134.
- Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007 Apr. – Vol. 89, N 4. – P. 780–785.
- The Nordic Arthroplasty Register Association: a unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs / L. I. Havelin [et al.] // *Acta Orthop.* – 2009 Aug. – Vol. 80, N 4. – P. 393–401.
- Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association / O. Robertsson [et al.] // *Acta Orthop.* – 2010 Feb. – Vol. 81, N 1. – P. 82–89.
- Белецкий, А. В. Белорусский день в травматологии и ортопедии : [о развитии ортопедо-травматол. службы в Респ. Беларусь] / А. В. Белецкий // *Медвестник.* – 2014. – 30 окт.
- Tande, A. J. Prosthetic Joint Infection / A. J. Tande, R. Patel // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014 Apr. – Vol. 27, N 2. – P. 302–345.
- Хирургическое лечение гнойных осложнений при эндопротезировании коленного сустава / М. В. Гиркало [и др.] // Проблемы диагностики и лечение повреждений и заболеваний тазобедренного сустава : тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Казань, 5–7 сент. 2013 г. – Казань, 2013. – С. 26–27.
- Иммунологические изменения при инфекционных осложнениях после тотального эндопротезирования суставов / Т. А. Кильметов [и др.] // Проблемы диагностики и лечение повреждений и заболеваний тазобедренного сустава : тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 5–7 сент. 2013 г. – Казань, 2013. – С. 57–59.
- Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States / S. M. Kurtz [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2012 Sep. – Vol. 28, N 8, suppl. – P. 61–65.
- Infection in experimental hip arthroplasties / R. T. Southwood [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1985 Mar. – Vol. 67, N 2. – P. 229–231.
- Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections / I. Uckay [et al.] // *J. Infect.* – 2009 Nov. – Vol. 59, N 5. – P. 337–345.
- Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy / P. Schafer [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008 Dec. – Vol. 47, N 11. – P. 1403–1409.
- Bengtson, S. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases / S. Bengtson, K. Knutson // *Acta Orthop. Scand.* – 1991 Aug. – Vol. 62, N 4. – P. 301–311.
- Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / E. Barbari [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2010 Sep. – Vol. 92, N 11. – P. 2102–2109.
- Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision / T. Worthington [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 67, N 2. – P. 71–76.
- Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection / H. Gollwitzer [et al.] // *J. Bone*

- Joint Surg. Am. – 2013 Apr. – Vol. 95, N 7 – P. 644–651.
32. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement / F. Bottner [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 2007 Jan. – Vol. 89, N 1. – P. 94–99.
33. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging / C. Cyteval [et al.] // Radiology. – 2002 Aug. – Vol. 224, N 2. – P. 477–483.
34. Rosenthal, L. Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty / L. Rosenthal, L. Lepanto, F. Raymond // J. Nucl. Med. – 1987 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 1546–1549.
35. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities / J. E. Magnuson [et al.] // Radiology. – 1988 Jul. – Vol. 168, N 1. – P. 235–239.
36. Diagnosis of periprosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy / S. Nagoya [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 2008 Feb. – Vol. 90, N 2. – P. 140–144.
37. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging / C. Love [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004 Nov. – Vol. 45, N 11. – P. 1864–1871.
38. Белов, Б. С. Инфекция протезированного сустава: современное состояние проблемы / Б. С. Белов, С. А. Макаров, Е. И. Бялик // Современ. ревматология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 4–9.
39. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование / В. В. Долгов [и др.]. – М. : Трида, 2006. – 161 с.
40. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty / E. Ghanem [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2008 Aug. – Vol. 90, N 8. – P. 1637–1643.
41. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection / A. Trampuz [et al.] // Am. J. Med. – 2004 Oct. – Vol. 117, N 8. – P. 556–562.
42. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential / B. Zmistowski [et al.] // J. Arthroplasty. – 2012 Oct. – Vol. 27, N 9. – P. 1589–1593.
43. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme / J. Parvizi [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2011 Dec. – Vol. 93, N 24. – P. 2242–2248.
44. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection / N. G. Wetters [et al.] // J. Arthroplasty. – 2012 Sep. – Vol. 27, N 8, suppl. – P. 8–11.
45. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty / F. Ali [et al.] // J. Arthroplasty. – 2006 Feb. – Vol. 21, N 2. – P. 221–226.
46. Roberts, P. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture / P. Roberts, A. J. Walters, D. J. McMinn // J. Bone Joint Surg. Br. – 1992 Mar. – Vol. 74, N 2. – P. 265–269.
47. Кубраков, К. М. Диагностическое значение D-лактата в цереброспинальной жидкости для диагностики гнойного менингоэнцефалита / К. М. Кубраков, В. М. Семенов, С. К. Зенькова // Клин. инфектология и паразитология. – 2017. – № 1. – С. 22–30.
48. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis / Z. Chen [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012 Oct. – Vol. 413, N 19/20. – P. 1512–1515.
49. D-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов / С. Б. Карбышева [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 6–14.

Поступила 11.12.2017 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Makushin VD, Chegurov OK. Social adaptation and quality of life of elderly and senile patients in the treatment of gonarthrosis. Genii ortopedii. 2005;(1): 22-5. (In Russ.)
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. Ann Intern Med. 2000 Oct;133(8):635-46.
3. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum. 1998 Aug;41(8):1343-55. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1343::AID-ART3>3.0.CO;2-9
4. Bliddal H, Christensen R. The treatment and prevention of knee osteoarthritis: a tool for clinical decision-making. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(11):1793-804. doi: 10.1517/14656560903018911
5. Pokrovskiy VI, red. Small medical encyclopedia: v 6 t. Moscow, RF: Meditsina, 1996. T 4: Nephrotomy-Renal failure. 576 p. (In Russ.)
6. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet. 2005 Mar;365(9463):965-73. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71086-2
7. Esser S, Bailey A. Effects of exercise and physical activity on knee OA. Curr Pain Headache Rep. 2011 Dec;15(6):423-30. doi: 10.1007/s11916-011-0225-z
8. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. Biorheology. 2002;39(1-2):237-46.
9. Ogdie A, Li J, Dai L, Paessler ME, Yu X, Diaz-Torne C, et al. Identification of broadly discriminatory tissue biomarkers of synovitis with binary and multicategory receiver operating characteristic analysis. Biomarkers. 2010 Mar;15(2):183-90. doi: 10.3109/13547500903411095
10. Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, Diaz-Torne C, Miles T, Dicarolo E, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. Osteoarthritis Cartilage. 2009 Aug;17(8):1040-8. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011
11. Benito MJ, Veale DJ, Fitzgerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2005 Sep;64(9):1263-7. doi: 10.1136/ard.2004.025270
12. Houli J, Roimicher S, Paciornik I, de Paola D. Synovial tissue in osteoarthritis of the knee. Acta Rheumatol Scand. 1959;5:122-35.
13. Pawłowska J, Mikosik A, Soroczynska-Cybula M, Jóźwik A, Łuczkiewicz P, Mazurkiewicz S, et al. Different distribution of CD4 and CD8 T cells in synovial membrane and peripheral blood of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Folia Histochem Cytobiol. 2009;47(4):627-32. doi: 10.2478/

- v10042-009-0117-9
14. Ishii H, Tanaka H, Katoh K, Nakamura H, Nagashima M, Yoshino S. Characterization of infiltrating T cells and Th1/ Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Apr;10(4):277-81.
15. Rollín R, Marco F, Jover JA, García-Asenjo JA, Rodríguez L, López-Durán L, et al. Early lymphocyte activation in the synovial microenvironment in patients with osteoarthritis: comparison with rheumatoid arthritis patients and healthy controls. *Rheumatol Int*. 2008 Jun;28(8):757-64. doi: 10.1007/s00296-008-0518-7
16. Pessler F, Chen LX, Dai L, Gomez-Vaquero C, Diaz-Torne C, Paessler ME, et al. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans' illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clin Rheumatol*. 2008 Sep;27(9):1127-34. doi: 10.1007/s10067-008-0878-0
17. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
18. Havelin LI, Fenstad AM, Salomonsson R, Mehnert F, Furnes O, Overgaard S, et al. The Nordic Arthroplasty Register Association: a unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs. *Acta Orthop*. 2009 Aug;80(4):393-401. doi: 10.3109/17453670903039544
19. Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, Furnes O, Lidgren L, Mehnert F, et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Acta Orthop*. 2010 Feb;81(1):82-9. doi: 10.3109/17453671003685442
20. Beletskiy AV. Belarusian day in traumatology and orthopedics: [on the development of orthopedic and traumatology service in the Republic of Belarus]. *Medvestnik*. 2014; 30 okt. (In Russ.)
21. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):302-45. doi: 10.1128/CMR.00111-13
22. Girkalo MV, Markov DA, Klochov MA, Shpinyak SP. Surgical treatment of purulent complications in knee replacement. V: Problemy diagnostiki i lechenie povrezhdenii i zabolevanii tazobedrennogo sustava: tez Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, Kazan', 5-7 sent 2013 g. Kazan, RF; 2013. P. 26-7. (In Russ.)
23. Kil'metov TA, Tsiul'kina VN, Akhtyamov IF, Gatina EB, Eremin IK, Aliev EI. Immunological changes in infectious complications after total joint replacement. V: Problemy diagnostiki i lechenie povrezhdenii i zabolevanii tazobedrennogo sustava: tez Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, 5-7 sent 2013 g. Kazan, RF; 2013. P. 57-9. (In Russ.)
24. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8 Suppl):61-5.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022
25. Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenbils MA. Infection in experimental hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 1985 Mar;67(2):229-31.
26. Uçkay I, Lübbecke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect*. 2009 Nov;59(5):337-45. doi: 10.1016/j.jinf.2009.08.015
27. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec;47(11):1403-9. doi: 10.1086/592973
28. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand*. 1991 Aug;62(4):301-11.
29. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Sep;92(11):2102-9. doi: 10.2106/JBJS.I.01199
30. Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci*. 2010;67(2):71-6.
31. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, Peric M, Summer B, Hapfelmeier A, et al. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Apr;95(7):644-51. doi: 10.2106/JBJS.L.00205
32. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götz C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jan;89(1):94-9. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485
33. Cyteval C, Hamm V, Sarraïère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology*. 2002 Aug;224(2):477-83. doi: 10.1148/radiol.2242010989
34. Rosenthal L, Lepanto L, Raymond F. Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty. *J Nucl Med*. 1987 Oct;28(10):1546-9.
35. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH Jr, Klee GG. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology*. 1988 Jul;168(1):235-9. doi: 10.1148/radiology.168.1.3380966
36. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of periprosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Feb;90(2):140-4. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19436
37. Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Tronco GG, Bhargava KK, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med*. 2004 Nov;45(11):1864-71.
38. Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Prosthetic joint infection: current status of the problem. *Sovremen Revmatologiya*. 2013;7(4):4-9. (In Russ.)
39. Dolgov VV, Shabalova IP, Mironova II, Dzhangirova TV, Korotaev AL. Evaporative fluids. Laboratory research. Moscow, RF: Triada; 2006. 161 p. (In Russ.)
40. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Aug;90(8):1637-43. doi: 10.2106/JBJS.G.00470
41. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and

- differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004 Oct 15;117(8):556-62. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022
42. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. *J Arthroplasty.* 2012 Oct;27(9):1589-93. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.059
 43. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Dec;93(24):2242-8. doi: 10.2106/JBJS.J.01413
 44. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012 Sep;27(8 Suppl):8-11. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.037
 45. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006 Feb;21(2):221-6. doi: 10.1016/j.arth.2005.05.027
 46. Roberts P, Walters AJ, McMinn DJ. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Mar;74(2):265-9.
 47. Kubrakov KM, Semenov VM, Zen'kova SK. Diagnostic value of D-lactate in cerebrospinal fluid for diagnosis of purulent meningoencephalitis. *Klin Infektologiiia Parazitologiiia.* 2017;(1):22-30. (In Russ.)
 48. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta.* 2012 Oct;413(19-20):1512-5. doi: 10.1016/j.cca.2012.06.018
 49. Karbysheva SB, Grigoricheva LG, Zhiltsov I, Semenov VM, Zolovkina AG, Veremey IS, i dr. D-lactate-a marker of bacterial inflammation of the native and prosthetic joints. *Travmatologiiia Ortopediia Rossii.* 2017;23(2):6-14. (In Russ.)

Submitted 11.12.2017

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Евдокимов Д.В. – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Кубраков К.М. – к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Yeudakimau D.V. – lecturer of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kubrakov K.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: dmitriy152011@mail.ru – Евдокимов Дмитрий Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: dmitriy152011@mail.ru – Dmitry V. Yeudakimau.

РЕАКТИВАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ГОРБАЧЁВ В.В., СЕМЕНОВ В.М., ЗЕНЬКОВА С.К., ШПИГУН Н.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 25-37.

REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS BEING IN CRITICAL STATE

DMITRACHENKO T.I., HARBACHOU V.U., SEMENOV V.M., ZIANKOVA S.K., SHPIGUN N.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):25-37.

Резюме.

Цитомегаловирус характеризуется повсеместным распространением, им инфицированы до 90% взрослых. После первичной встречи с вирусом устанавливается его пожизненная латенция в организме хозяина в сочетании с риском перемежающейся реактивации. Реактивация цитомегаловируса классически ассоциируется с иммуносупрессией, однако, по данным исследований последних лет, цитомегаловирусная инфекция все чаще выявляется у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критических состояниях. В то же время роль реактивации цитомегаловирусной инфекции и ее вклад в исход заболевания у этой категории пациентов, а также диагностические критерии до сих пор точно не определены. В статье представлен обзор литературных данных, касающихся строения цитомегаловируса, его взаимодействия с иммунной системой, реактивации цитомегаловируса у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии.

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, иммунокомпетентность, критическое состояние, инфекция.

Abstract.

Cytomegalovirus is characterized by the all-around spread, the infection rate of the adult population reaches up to 90%. After the primary infection with this virus its lifelong latency in the host is established combined with the risk of intermittent reactivation. Cytomegalovirus reactivation is classically associated with immunosuppression, however, according to the data of recent studies, cytomegalovirus infection is more and more often detected in immunocompetent patients whose state is critical. At the same time the role of cytomegalovirus infection reactivation and its contribution to the outcome of the disease in this category of patients as well as the diagnostic criteria have not been precisely determined yet. The article presents the review of literature data on the cytomegalovirus structure, its interaction with the immune system, the reactivation of cytomegalovirus in immunocompetent patients whose state is critical.

Key words: cytomegalovirus, reactivation, immunocompetence, critical state, infection.

Цитомегаловирус (ЦМВ), являясь представителем семейства герпесвирусов, играет существенную роль в патологии человека. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими герпесвирусами, формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется посредством реализации многочисленных стра-

тегий ускользания от иммунного ответа даже при нормальном функционировании иммунной системы [1]. Это способствует повсеместному чрезвычайно широкому распространению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Частота инфицированности взрослой популяции колеблется в зависимости от возраста, места проживания и

социально-экономического статуса. Доля серопозитивных лиц выше в развивающихся странах и неблагополучных группах населения, что отличается в различных исследованиях и, в среднем, достигает 60-70% в возрасте 40-49 лет, увеличиваясь до 90% и более к 80 годам [2].

К группам повышенного риска первичного инфицирования, а также реактивации, относятся пациенты с физиологической или патологической иммуносупрессией: беременные, новорожденные, реципиенты донорской крови, органов и тканей, ВИЧ-инфицированные. Все большее количество исследователей приходят к выводу, что пациенты, которые находятся в критическом состоянии и у которых развитие иммунодефицита закономерно, также могут быть подвержены риску реактивации ЦМВИ. Примером может служить сепсис, развившийся в результате бактериальных или грибковых инфекций, что способствует освобождению иммуномодулирующих цитокинов и может приводить к реактивации латентно существующего ЦМВ [3, 4]. Однако роль реактивации ЦМВ и ее вклад в исход заболевания у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии до сих пор точно не определены. Сегодня сложно оценить ущерб, в том числе экономический, возникающий в результате реактивации ЦМВ. Это связано как с нозологическим разнообразием, приводящим к возникновению критического состояния, так и с различиями во мнениях относительно самого понятия «критическое состояние», а также в методах детекции реактивации, сложностях дифференциации реактивации ЦМВ от первичной инфекции, что существенно усложняет обобщение полученных результатов.

Основная цель данного исследования – обзор наиболее интересных литературных данных, касающихся реактивации ЦМВ у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Таксономическая характеристика и структура цитомегаловируса

В настоящее время известно более 80 представителей семейства *Herpesviridae*, которые могут поражать млекопитающих, а также птиц и рептилий. Только восемь из них способны вызывать заболевание у человека. Однако известно также, что тяжелые заболевания, иногда заканчивающиеся летально, способен вызывать и де-

вятый представитель семейства герпесвирусов – герпесвирус приматов (*Macacine herpesvirus 1*), относящийся к роду *Simplexvirus*.

Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), семейство *Herpesviridae* разделено на три подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammapherpesvirinae*.

К альфагерпесвирусам относятся три вида, вызывающие заболевание человека: вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (*Human alphaherpesvirus 1* – HHV1, *Human alphaherpesvirus 2* – HHV2) и *Varicella Zoster* вирус (*Human alphaherpesvirus 3* – HHV3). Альфагерпесвирусы характеризуются тропностью к тканям эктодермального происхождения и поражают клетки кожи, слизистых, нервной системы. К подсемейству гаммагерпесвирусов относятся вирус Эпштейна-Барр (*Human gammaherpesvirus 4* – HHV4) и вирус герпеса 8 типа (*Human gammaherpesvirus 8* – HHV8). Для гаммагерпесвирусов характерен тропизм к лимфоидным клеткам.

Род *Cytomegalovirus* является представителем бетагерпесвирусов и включает 8 видов, только один из которых (*Human betaherpesvirus 5* – HHV5) способен вызывать заболевание человека. В настоящее время известны три штамма цитомегаловируса, которые могут быть выделены у одного и того же человека: Davis, AD 169, Kert. Помимо цитомегаловирусов, к бетагерпесвирусам относятся еще три рода: *Muromegalovirus*, *Proboscivirus*, *Roseolovirus*. Последний из них играет существенную роль в патологии человека, т.к. к нему относятся два вида герпесвирусов, описанных относительно недавно: *Human betaherpesvirus 7* (HHV7) и *Human betaherpesvirus 6* (HHV6), разделяющийся на тип А и В (HHV-6А и HHV-6В). [5].

Характерной особенностью представителей бетагерпесвирусов является строго выраженная патогенность для одного вида хозяев, длительный репродуктивный цикл, медленный рост в культуре клеток со значительным увеличением их ядра и цитоплазмы и образованием гигантских клеток (цитомегалов), способность к латенции в секреторных железах, лимфорегикулярных клетках, почках и других тканях [6].

Цитомегаловирус является наиболее крупным из представителей герпесвирусов, диаметр его вириона достигает 150-200 нм. Как и другие герпесвирусы, ЦМВ имеет икосаэдрический тип симметрии. Геном вируса включает двухцепочечную ДНК, упакованную в белковую оболочку

- нуклеокапсид. Двухцепочечная линейная ДНК содержит 165 генов, кодирующих вирусные белки, которые, в свою очередь, мимикрируют и взаимодействуют с клеточными белками человека, определяя вирулентность и латентность вируса. Внешняя оболочка вируса (суперкапсид) является производной оболочки ядра клетки хозяина и состоит из двойного слоя липидов, пронизанного гликопротеиновыми шипами. Гликопротеины оболочки являются типоспецифическими антигенами, обеспечивающими прикрепление к рецепторам и дальнейшее проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза и слияния мембран. В состав фосфолипидной оболочки входят шесть вирусных гликопротеинов, включающих gB (UL55), gN (UL73), gO (UL74), gH (UL75), gM (UL100), gL (UL115). Между нуклеокапсидом и внешней оболочкой вируса располагается слой под названием тегумент, который содержит ряд белков, необходимых для синтеза новых вирусных частиц [7, 8].

Взаимодействие вируса и иммунной системы

После проникновения ЦМВ через слизистые оболочки либо при непосредственном попадании вируса в кровь при трансплантации органов и тканей или гемотрансфузии, первичная репродукция вируса происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы и эндотелия. В первые 24 часа после инфицирования синтезируются белки, обеспечивающие начало вирусной репликации. Литический каскад экспрессии гена инициируется синтезом основных сверх ранних белков (IE72 и IE86). Экспрессия гена IE действует как главный регулятор для инициирования литического цикла, координирующего дальнейшую экспрессию генома и, соответственно, играет решающую роль в развитии ЦМВИ. Синтез вирусной ДНК начинается через 2-4 часа от момента попадания вируса и продолжается в течение 24-72 часов. В более поздний период, через 24-48 часов после инфицирования, происходит разрушение клетки хозяина [9].

Вирусемия при ЦМВИ кратковременна и завершается внедрением вируса в лейкоциты, мононуклеарные фагоциты и другие клетки с последующим сохранением вируса в течение жизни в лимфоидных органах. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими представителями семейства герпесвирусов, в 90% случаев формируется бессимптомное состояние латенции, характери-

зующееся постоянным сохранением вируса в инфицированном организме человека, сопровождающееся избирательной экспрессией вирусных генов при отсутствии продукции новых вирионов. ЦМВ может также непрерывно или циклично размножаться, пополняя пул инфекционных частиц, устанавливая и поддерживая непрерывную персистенцию внутри инфицированных клеток [10]. Преимущественно бессимптомное течение заболевания при первичном инфицировании ЦМВ является следствием эволюционно сформированного взаимодействия вируса с иммунной системой хозяина, что обеспечивает симбиоз вируса и макроорганизма, способствует постоянному нахождению вируса в организме хозяина.

При первой встрече с макроорганизмом репликация ЦМВ индуцирует врожденный и адаптивный иммунный ответ. При этом в большинстве случаев клинические проявления инфекции отсутствуют. Первичная ЦМВИ вызывает активацию естественных киллеров, CD4+, CD8+ Т-клеток и последующий гуморальный иммунный ответ с продукцией антител, специфичных для ряда вирусных белков. Большое значение в формировании гуморального иммунитета имеют цитомегаловирусные гликопротеиды В и Н, на которые макроорганизм продуцирует вируснейтрализующие антитела. Гликопротеиды экспрессируются в инфицированных вирусом клетках иммунной системы, изменяя их фенотипические свойства, что приводит к развитию направленных против собственного организма иммунопатологических реакций, обеспечивая реализацию механизмов вирусиндуцированной иммуносупрессии. Однако гуморальные факторы имеют меньшее значение в патогенезе герпетической инфекции. При внутриклеточном нахождении вируса антитела способны выполнять вируснейтрализующую роль только при гибели клетки хозяина. В большинстве случаев герпесвирусы распространяются между клетками по цитоплазматическим мостикам, ускользая от воздействия специфических антител [11].

Продукция вируснейтрализующих антител направлена на ограничение репликации вируса и подавление первичной инфекции. При иммуносупрессии, а также во время беременности первичная ЦМВИ может сопровождаться чрезмерно активной репликацией вируса с поражением многих типов клеток. Это приводит к серьезным последствиям и, в конечном итоге, может не только сопровождаться тяжелыми клиническими проявлениями, но и привести к смерти [12].

Несмотря на эффективность иммунного ответа при первичной инфекции элиминации вируса не происходит, он пожизненно латентно сохраняется в организме хозяина. Двойственность влияния ЦМВ на иммунную систему хозяина трудно объяснима и представляет собой нечто похожее на «гордиев узел». ЦМВ стимулирует иммунные реакции, которые защищают от серьезных повреждений органов и тканей, но в то же время неспособны привести к элиминации вируса. Сегодня установлено, что в острой стадии специфические гены, кодируемые вирусом, модулируют врожденный иммунитет, снижая продукцию интерферона (IFN) и функцию распознавания NK-клеток. Вирус также кодирует иммуносупрессивный белок, гомологичный IL-10, что приводит к ингибированию продукции цитокинов Th1 (IFN- γ и IL-2), а также подавляет образование воспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами. Ряд кодируемых ЦМВ многочисленных генов, которые экспрессируются во время литической инфекции, ингибируют представление антигенов МНС класса I и II (US2 US11), а также препятствуют их распознаванию CD4+ и CD8+ T-клетками (UL16, 18, 40, 141, 142, US18, US20). Первостепенную роль при этом играет синтез главного белка тегумента – фосфопротеина pp65, который препятствует подавлению экспрессии на лейкоцитах HLA-1 поверхностных маркеров, использующихся в качестве мишени для обнаружения специфических антигенов в иммунных анализах [11, 13, 14].

Репликация и диссеминация вируса сопровождаются заражением миелоидных клеток-предшественниц CD34+, что способствует установлению скрытой инфекции. В латентно инфицированных CD34+ клетках и CD14+ моноцитах наблюдается целенаправленное подавление экспрессии литического вирусного гена и, как правило, основных белков IE. В результате латентно инфицированные клетки игнорируются иммунным ответом хозяина. Неструктурные белки, кодируемые IE генами, необходимы для последующей экспрессии вирусных генов, они также регулируют экспрессию клеточных генов, влияющих на физиологию клетки-хозяина. Иммуномодулирующие белки ЦМВ оказывают свое влияние как при немедленно опосредованном вирусом иммунном ответе на поверхности слизистых оболочек, так и при противодействии иммунной защите при латенции вируса в инфицированных CD34+ клетках, а также подавляют

эффекторные реакции клеток памяти при реинфекции иммунного хозяина.

Клетки миелоидной линии являются одними из участников передачи ЦМВ *in vivo*. В период латенции вирус не находится в состоянии покоя, в это время все же происходит экспрессия ряда вирусных транскриптов, кодирующих вирусные белки. В результате вирус оказывает серьезное воздействие и управляет многочисленными функциями клетки, направленными на обеспечение сохранности клетки и вирусного генома. Установление пожизненной латенции могло бы быть оптимальным для вируса, т.к. позволяет избежать гибели клетки хозяина. Однако состояние покоя является биологическим тупиком, что заставляет ЦМВ восстанавливать литическую инфекцию, давая возможность заражения новых хозяев. Дифференцировка CD34+ клеток в макрофаги или дендритные клетки приводит к экспрессии вирусных генов, репликации вирусной ДНК и продукции вируса *de novo*. В настоящее время установлено, что маркером реактивации ЦМВ является индукция экспрессии гена IE, однако возобновление экспрессии гена IE является лишь первым шагом в каскаде событий, которые необходимы для продуктивной реактивации репликации вируса [12]. Получены также данные, указывающие на то, что во время латентной инфекции продуцируется ряд вирусных микроРНК, некоторые из которых могут участвовать в манипулировании миелоидной дифференцировкой, хотя окончательно их функции не установлены [13].

К факторам, способствующим реактивации вируса, относится, в первую очередь, состояние иммуносупрессии, наблюдаемое при беременности, назначении цитостатиков, ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и тканей [10]. Наиболее интересен сценарий развития ЦМВИ у реципиентов органов и тканей. После трансплантации солидных органов передача латентного ЦМВ от серопозитивного донора (D+) к серонегативному реципиенту (R-) часто приводит к клинически выраженной ЦМВИ, чему способствует иммуносупрессивная терапия. Однако серопозитивные пациенты (R+), получающие орган как от серопозитивного (D+), так и от серонегативного (D-) донора не лишены риска литической ЦМВИ, вызванной реактивацией вируса. При трансплантации костного мозга и периферических кроветворных стволовых клеток серостатус донора трансплантата определяет не только риск передачи латентного вируса реципиенту,

но и передачу антиген-специфических Т-клеток. При этом наибольший риск ЦМВИ имеет место в сценарии D-/R+, поскольку трансплантат, полученный от серонегативного донора, не содержит антиген-специфических Т-клеток. В этой ситуации реактивация латентного вируса реципиента не контролируется из-за иммунной абляции реципиента, чему также способствует и иммуносупрессивная терапия, направленная на подавление реакции трансплантата против хозяина [13].

ЦМВ в патологии человека

Хорошо известно о широком распространении ЦМВИ в человеческой популяции. Специфические антитела к ЦМВ имеют 32% взрослых в Германии, 39-45% жителей Франции и Нидерландов, 50% – США. В странах Азии и Африки доля серопозитивных лиц превышает 95% [15]. В Республике Беларусь при обследовании беременных антитела к ЦМВ нами были обнаружены у 77-82% женщин [16].

Первая встреча с вирусом происходит чаще всего в детстве и молодом возрасте. Первичная ЦМВИ представляет собой проникновение вируса в организм серонегативного хозяина или в случае, когда серопозитивный хозяин приобретает новый штамм ЦМВ. Первичная ЦМВИ в 90% протекает бессимптомно. Значительно реже она сопровождается транзиторным мононуклеозоподобным синдромом с лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, атипичным лимфоцитозом, повышением АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы. Крайне редким проявлением инфекции у лиц с нормальным иммунитетом может быть тонзиллит с региональным лимфаденитом, интерстициальная пневмония, миокардит, артрит, энцефалит, синдром Гийена-Барре [17].

После первой встречи с вирусом устанавливается его пожизненная латенция в сочетании с риском перемежающейся реактивации. Реактивация ассоциируется с иммуносупрессией, конкретная причина которой определяет клинические особенности ЦМВИ. Существенная иммуносупрессия, которая приводит к реактивации ЦМВ, может возникать у реципиента трансплантата, получающего иммуносупрессивную терапию или в клинических условиях, связанных с иммуносупрессией при онкологических заболеваниях или ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что реактивация ЦМВ чаще всего возникает у лиц с ослабленным иммунитетом, она может также на-

блюдаться у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критическом состоянии [18, 19].

Широкий тканевой тропизм, являющийся характерной особенностью цитомегаловируса, обуславливает многообразие клинических проявлений инфекции. Вирус способен проникать в макрофаги, Т-лимфоциты, моноциты, дендритные клетки, стромальные клетки костного мозга, эндотелий сосудов, предшественники CD33+ клеток, эпителий слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевой системы, клетки слюнных желез, гепатоциты и др. [20].

Хорошо известны клинические проявления ЦМВИ у иммунокомпрометированных пациентов. Реактивация ЦМВИ развивается у 20-50% ВИЧ-инфицированных и наблюдается при снижении числа CD4+ лимфоцитов менее 50-100 кл/мкл. В стадии СПИД ЦМВИ проявляется лихорадкой, слабостью, поражением печени, селезенки, центральной нервной системы. Часто развиваются пневмонии, эзофагит, колит, ретинит [17].

Рецидивирующее течение ЦМВИ у реципиентов внутренних органов и тканей может быть связано с реактивацией ЦМВ, если обнаружен тот же штамм, что и при первичной инфекции. Это является наиболее типичным механизмом приобретения болезни у иммунокомпрометированных пациентов. Кроме того серопозитивные реципиенты могут быть инфицированы новым штаммом ЦМВ, полученным с донорским органом. Несмотря на то, что первичная ЦМВИ более опасна у реципиентов внутренних органов, реактивация вируса встречается чаще. Сероположительность донора или реципиента признана наиболее вероятным механизмом развития ЦМВИ после трансплантации органов, поэтому ее наличие является рекомендуемой стратегией для начала профилактического лечения ЦМВ в большинстве руководств [21]. Клинические проявления ЦМВИ у таких пациентов сходны с таковыми у ВИЧ-инфицированных. При трансплантации солидных органов реактивация или первичная ЦМВИ сопровождается лейкопенией, лихорадкой, гепатитом, реже – ретинитом, поражением легких и ЖКТ. У реципиентов стволовых клеток, напротив, чаще патологический процесс локализуется в легких и ЖКТ. У реципиентов помимо развития лихорадочного синдрома и поражения органов-мишеней в результате вирусной репликации иммуномодулирующие свойства ЦМВ могут также способствовать развитию условно-патогенных инфекций, отторжению аллотрансплантата, а также более высокому уровню

смертности. ЦМВИ в отсутствии специфической профилактики развивается у 25% реципиентов почки, как правило, с 1-го по 4-й месяц посттрансплантационного периода. При стандартно проводимой противовирусной терапии (в течение 3 месяцев) реактивация ЦМВИ может происходить в более поздний период. При несвоевременной диагностике и неадекватном лечении ЦМВИ представляет реальную угрозу жизни реципиентов [21].

ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии

В зарубежной литературе широко используется понятие критического состояния как особой группы пациентов. В настоящее время не существует четкого определения этого термина, однако в большинстве случаев критическое состояние пациента рассматривается как состояние, при котором основное заболевание требует интенсивной терапии в течение определенного периода времени. Появляется все больше сведений о том, что в критическом состоянии у иммунокомпетентных пациентов ЦМВ может играть определенную роль в развитии патологического процесса. Однако, несмотря на то, что прошло около 20 лет с тех пор, как появились первые сообщения о гистологически доказанной пневмонии, вызванной ЦМВ, нет определенного ответа на вопрос: ЦМВ является потенциальным возбудителем для пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или только маркером тяжести состояния? В связи с этим остается открытым вопрос о необходимости и целесообразности назначения таким пациентам противовирусных препаратов [22].

Учитывая широкое распространение ЦМВ и высокую частоту серопозитивности в разных регионах, ЦМВИ у взрослых пациентов, наиболее вероятно, обусловлена не первичным инфицированием, а реактивацией латентно существующего вируса [18]. Это подтверждается и тем, что у ЦМВ-серонегативных пациентов редко выявляются признаки ЦМВИ. Однако переливание крови, особенно в первые 24 часа нахождения в ОИТ, является важным фактором риска первичного инфицирования и развития заболевания у серопозитивных пациентов [19]. Отмечена также связь со сроками и количеством переливаемой крови, хотя механизмы этого процесса остаются до конца неясными. Следует также учитывать и возможность

первичной ЦМВИ у серопозитивных пациентов при заражении новым штамом ЦМВ.

Факторы, оказывающие иммуносупрессивное влияние, у пациентов в критическом состоянии приводят к реактивации ЦМВ, сопровождающейся репликацией вируса, что способствует переходу от латенции к манифестации заболевания и появлению вируса в крови и других средах и тканях организма. В некоторых исследованиях показано, что ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии обусловлена резким снижением продукции IFN Т-клетками в течение первых двух дней с момента поступления в ОИТ [23]. У пациентов с сепсисом имеет место паралич иммунной системы, что проявляется снижением функции Th1-клеток, увеличением продукции IL-10, и выраженной лимфопенией, влияющей на NK-клетки как количественно, так, что более важно, качественно, в результате уменьшается продукция ими интерферона, который играет важнейшую роль в противцитомегаловирусном ответе [24, 25]. Реактивация ЦМВ также связана с возникающей в критических состояниях гиперпродукцией цитокинов, в частности с ФНО-альфа, который активирует Nf-kB, усиливающий репликацию ДНК ЦМВ внутри лейкоцитов, при одновременном повышении продукции цитокинов и других белков [26].

В критических состояниях пациентов начинают экспрессироваться гены ЦМВ, что приводит к репликации вируса [27, 28]. ЦМВ оказывает прямое цитотоксическое действие на клетки легких, почек, печени, костного мозга и кишечника, а также иммуносупрессивное влияние. Учитывая сходство некоторых белков ЦМВ с воспалительными цитокинами, такими как рецепторы к ФНО-альфа и IL-8, повреждение тканей при активном иммунном ответе увеличивается [29].

Исследования на моделях животных показали, что исход заболевания после реактивации ЦМВ может определяться вирусной нагрузкой, которая коррелирует с количеством ЦМВ-специфических Т-клеток памяти, CD8+ цитотоксических клеток, что может быть перспективным маркером, предсказывающим исход ЦМВИ при реактивации вируса [30].

Модулирующее действие вируса на продукцию цитокинов в свою очередь может усилить восприимчивость к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям, что усугубляется прямым подавляющим действием ЦМВ на костный мозг.

В настоящее время указывается целый перечень факторов, которые могут способствовать

реактивации ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии. К ним относятся ИВЛ, сепсис, использование кортикостероидов, катехоламиновый всплеск у пациентов с инфарктом миокарда, ожоги, травмы, хирургические вмешательства, гемотрансфузии [18, 31].

В более ранних работах обнаружение ЦМВ рассматривается только как возможный маркер тяжести, например, в состоянии паралича иммунной системы у пациентов с септическим шоком. Тяжелая бактериальная инфекция, сопровождающаяся выбросом ФНО, введением экзогенных катехоламинов, проведением гемотрансфузий, повышает риск реактивации латентной ЦМВ-инфекции в 2-5 раз [32]. Однако, учитывая корреляцию реактивации ЦМВ с более высокой смертностью у пациентов ОИТ, участие вируса в патологическом процессе исключить нельзя. Последние данные, основанные на результатах проведенного метанализа, показывают, что реактивация ЦМВ увеличивает риск летального исхода у пациентов ОИТ в 2,5 раза, продолжительность ИВЛ в среднем на 6 дней, длительность госпитализации в ОИТ более чем на 8 дней, а также способствует возникновению внутрибольничных инфекций [29].

Маркеры активной ЦМВИ были обнаружены у 14% пациентов ОИТ хирургического профиля, у 55% пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами. Несмотря на то, что реактивация ЦМВИ обнаруживалась значительно чаще у сероположительных ожоговых пациентов (71%), при отсутствии антител в сыворотке крови ДНК вируса также определялась в 12,5% случаев [19, 30].

Вопрос, приводит ли использование кортикостероидов к реактивации ЦМВ или просто способствует репликации активированного вируса остается открытым, однако вирусная ДНК обнаруживается у таких пациентов в 1,5 раза чаще. В то же время не обнаружено корреляции между тяжестью состояния в соответствии со шкалой SOFA и APACHE II и повышенным риском развития ЦМВИ [31]. Злокачественные новообразования, также не являлись фактором риска реактивации ЦМВ [33].

Недавние исследования показали, что манифестация ЦМВИ, как правило, имеет место в течение первых 2 недель нахождения в ОИТ. При определении антигенов или ДНК ЦМВ в клинических образцах положительный результат был получен у 0-36% пациентов. При этом процент положительных результатов был значительно

выше в тех исследованиях, которые проводили скрининг пациентов еженедельно, в отличие от тех, где исследование проводилось только один раз в течение первых 4-х дней нахождения в ОИТ (6-33% против 0,8-1,2%) [18].

Клиническая диагностика манифестации ЦМВИ у пациентов, имеющих тяжелую фоновую патологию крайне сложна. Тропность вируса ко многим тканям и вовлечение в патологический процесс целого ряда органов и систем определяет клиническую симптоматику, совпадающую с клиническими проявлениями критических состояний. Наиболее часто при реактивации ЦМВ отмечается поражение желудочно-кишечного тракта (гепатит, гастроэнтерит, дуоденит, энтерит, колит, проктит), центральной нервной системы (энцефалит, миелит, энцефаломиелит, менингит и менингоэнцефалорадикулопатия) и крови (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ДВС, и панцитопения) [34]. Другие органы редко вовлекаются в патологический процесс.

В то же время данные о частоте поражения легких, обусловленных ЦМВ, у иммунокомпетентных больных в критическом состоянии немногочисленны и часто противоречивы. Это объясняется сложностью клинической диагностики, особенно в случаях интубации трахеи, вызванной другими причинами. Тем не менее, в некоторых исследованиях показано, что этиологическая роль ЦМВ в развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии и ОРДС у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии может достигать 50% [35]. Как было установлено, реактивация ЦМВИ может привести к высвобождению легочного IL-11, секреции цитокинов с фиброгенетическими свойствами, что способствует развитию ОРДС. Это позволяет объяснить более длительную продолжительность ИВЛ, а также более высокую заболеваемость нозокомиальной пневмонией у пациентов ОИТ [33]. Недавно проведенные исследования позволили установить реактивацию ЦМВИ у 27% иммунокомпетентных пациентов с ОРДС, что сопровождалось значительным увеличением смертности в ОИТ [36].

Подтверждение этиологической роли ЦМВ является сложной задачей, так как диагноз зависит от целого ряда факторов: качества образца, навыков патологоанатома и вариабельности значений используемых диагностических тестов. В некоторых исследованиях было показано значимое увеличение летальности среди ЦМВ-сероположительных пациентов, находящихся на

ИВЛ. При этом в смывах, полученных при проведении бронхоальвеолярного лаважа, ДНК ЦМВ была обнаружена в 73% по сравнению с выявлением ЦМВ-антигенемии, где результат составил только 46% [37]. При обследовании пациентов с тяжелым сепсисом и ОИТ-опосредованной пневмонией ДНК ЦМВ определялась в аспиратах трахеи в 70% случаев, тогда как в крови вирусная ДНК была обнаружена только в 62% образцов [38]. Реактивация ЦМВ у пациентов в критическом состоянии может способствовать развитию печеночной, почечной, дыхательной недостаточности, что сопровождается более длительным пребыванием в ОИТ, увеличением числа случаев бактериальных и грибковых инфекций, а также ростом летальности [19]. Установлена определенная связь между высоким уровнем вирусемии (> 1000 копий/мл) и увеличенными показателями смертности и заболеваемости, а также более длительными сроками госпитализации. Однако эти данные не подтверждаются в других исследованиях [19, 26, 33].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии

Как показал анализ литературных источников, маркеры ЦМВИ обнаруживаются у пациентов в критическом состоянии разбегом от 0 до 98%. Это несоответствие связано с вариативностью используемых диагностических методов, различием биологических сред (сыворотка, моча, слюна, мокрота), подвергавшихся анализу, и рядом других факторов.

В настоящее время не существует стандартов для диагностики реактивации ЦМВ у иммунокомпетентных пациентов. Так, анализ исследований, посвященных проблеме реактивации ЦМВ у пациентов в критических состояниях, показал отсутствие единой диагностической методологии для выявления реактивации вируса. Диагностика ЦМВИ основывалась как на определении специфических антител в иммуноферментном анализе (ИФА) и антигенов ЦМВ методом иммунофлюоресценции, так и на обнаружении ДНК ЦМВ в полимеразной цепной реакции (ПЦР) или выделении и последующей идентификации вируса на культурах клеток.

Значительная разбежка в результатах определения реактивации ЦМВ инфекции может быть объяснена многими факторами:

1. Разные критерии ЦМВ-болезни. В более

ранних исследованиях, критерием доказательства ЦМВ-болезни считалась серопозитивность, в то время как в исследованиях последних лет в качестве диагностического критерия используются результаты ПЦР и/или выявление антигенов.

2. Разные критерии включения. Некоторые исследователи включали только серопозитивных пациентов и, следовательно, ограничивались оценкой лишь уровня реактивации латентно существующего ЦМВ, при этом исключалась ЦМВИ, развивающаяся у серонегативных пациентов при первичном инфицировании.

3. Различия в изучаемых популяциях. Одни исследования включали всех пациентов, госпитализированных в ОИТ, в других подвергались изучению только группы пациентов с определенной патологией (сепсис, хирургические заболевания, ожоги или пациенты с кардиохирургической патологией), что определяло различия в рисках развития ЦМВИ.

Наиболее информативными для диагностики реактивации ЦМВИ являются методы обнаружения самого вируса, его белков или генетического материала: выявление антигенов вируса, определение нуклеиновых кислот и культуральный метод. Культуральные методы традиционно считаются «золотым стандартом» вирусологии, т.к. позволяют выделить вирус из клинического материала посредством культивирования в клеточной культуре диплоидных фибробластов человека. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень и достоверность полученных результатов. Достоинством метода является также возможность выделения вируса из различных биологических жидкостей. Однако метод трудоемок, требует длительного периода времени (от нескольких дней до нескольких недель), может быть недостаточно специфичен при сопутствующих инфекциях. В настоящее время за рубежом широко распространен модифицированный культуральный метод «shell vial» с использованием специфических моноклональных антител к сверханнам и ранним вирусным белкам и совместным центрифугированием исследуемого материала и монослоя фибробластов. Это позволяет значительно сократить временные затраты и повысить его эффективность [39].

Методы обнаружения ЦМВ антигенов в последнее время получили широкое распространение, так как позволяют выявить вирусные белки непосредственно в лейкоцитах периферической крови пациентов. Для обнаружения белков ЦМВ

используются иммунофлуоресцентные антитела. Стандартно определяют белок pp65 (UL83). Достоинством метода является его высокая чувствительность, специфичность ($\geq 90\%$) и скорость получения результатов (6 часов), а также возможность использования при отсутствии специализированной лаборатории. Считается, что выявление антиген-содержащих лейкоцитов дает возможность диагностировать активную форму ЦМВИ. Количественный вариант метода позволяет оценить динамику инфекционного процесса и в практике используется в качестве метода альтернативного ПЦР. Ограничением использования метода является лейкопения, кроме того он более трудоемкий, чем ПЦР.

Для определения вирусной ДНК в клинической практике чаще всего используется метод ПЦР, который успешно применяется для детекции ЦМВ в различных биологических жидкостях, в том числе и в биопсийном материале. Главным достоинством метода является его высокая чувствительность, специфичность и быстрота получения результатов. Однако высокая чувствительность ПЦР, позволяющая определять минимальное количество вируса, является не только достоинством, но и недостатком метода, так как дает возможность обнаружить ДНК не только в литической стадии ЦМВИ, но и во время латенции вируса. Для дифференциации латенции и реактивации ЦМВИ целесообразно использовать количественные методы ПЦР. Обнаружение высокой вирусной на-

грузки (1:1000 на 105 лейкоцитов периферической крови) является достоверным критерием активной ЦМВИ. Серьезной проблемой ПЦР-диагностики является несопоставимость результатов, выполненных в разных лабораториях [40]. Вероятно, это объясняется различной чувствительностью используемых тест-систем, подбором праймеров, дизайном исследования.

Как отмечено выше, каждый из существующих методов диагностики ЦМВИ имеет как свои преимущества, так ограничения и недостатки (табл. 1) [7].

Диагностика реактивации ЦМВИ зависит также от биологических сред, используемых для лабораторного анализа. Так, выявление ЦМВ при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, крови и мочи у пациентов с гистологически доказанной вентилятор-ассоциированной ЦМВ-пневмонией показало, что их чувствительность/специфичность отличались и составили 53%/92%, 20%/83%, и 13%/62% соответственно [36].

Отсутствие стандартизации в диагностике реактивации ЦМВИ значительно затрудняет сравнение опубликованных результатов, т.к. они не только характеризуются вариабельностью используемых диагностических методов, но и отличаются по выбору материала, подвергающегося анализу, срокам пребывания пациентов в ОИТ при проведении исследований, частоте и времени их проведения.

Выбор единого алгоритма диагностики ре-

Таблица 1 – Характеристика методов диагностики цитомегаловирусной инфекции

Диагностический метод	Преимущества	Недостатки
Обнаружение антител к ЦМВ	Может быть использован только в скрининге латентной ЦМВИ.	Низкая чувствительность и специфичность во время активной инфекции.
Обнаружение ДНК ЦМВ (ПЦР)	Высокая чувствительность и специфичность. Считается золотым стандартом, быстрый и простой в использовании, дает информацию о вирусной нагрузке, может использоваться для исследования широкого спектра образцов.	Количественные пробы более предпочтительны, поскольку позволяют определить вирусную нагрузку, что имеет большее прогностическое значение.
Обнаружение ЦМВ антигенов	Быстрый и простой в использовании, сопоставим по чувствительности и специфичности с ПЦР.	Уступает ПЦР в случае лейкопении.
Культуральный метод	Высокая специфичность, может быть использован для исследования широкого спектра образцов.	Трудоемкий процесс, низкая специфичность.
Гистологический метод	Высокая специфичность, позволяет подтвердить ЦМВ-болезнь.	Инвазивен, низкая специфичность, подвержен ошибкам образцов, зависит от квалификации гистолога.

активации ЦМВИ у различных групп пациентов в критическом состоянии остается нерешенным вопросом.

Заключение

Накапливающиеся данные указывают на то, что реактивация ЦМВИ является клинически значимым явлением у пациентов в критическом состоянии. Учитывая большое число госпитализаций в ОИТ, можно сказать, что экономические затраты при лечении таких пациентов могут быть значительно выше, чем при других состояниях с традиционно признанным риском ЦМВИ (ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов и тканей). Исследования, направленные на определение вклада ЦМВ в исход заболевания у этой группы пациентов имеют прогностически перспективные последствия. Предстоит четко определить группы иммунокомпетентных пациентов, которые подвергаются риску развития заболевания, а также диагностические стандарты реактивации ЦМВИ. В ближайшей перспективе необходимо также выяснить влияние ЦМВ-профилактики или упреждающей терапии на результаты лечения пациентов ОИТ, особенно нуждающихся в длительной ИВЛ (>96 часов). Несмотря на увеличивающееся число исследований, посвященных реактивации ЦМВИ ее и клиническому значению у пациентов в критическом состоянии, научный поиск, направленный на решение этой проблемы, не теряет своей актуальности.

Литература

1. Britt, W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease / W. Britt // *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 325. – P. 417–470.
2. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994 / S. A. Staras [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006 Nov. – Vol. 43, N 9. – P. 1143–1151.
3. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor / W. D. Döcke [et al.] // *Lancet.* – 1994 Jan. – Vol. 343, N 8892. – P. 268–269.
4. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients / A. S. Kutza [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998 May. – Vol. 26, N 5. – P. 1076–1082.
5. Infectious Diseases / edit. J. Cohen, W. G. Powderly, S. M. Opal. – Amsterdam : Elsevier, 2017.
6. Louten, J. Essential Human Virology / J. Louten. – London : Elsevier ; New York : Academic Press, 2016. – 326 p.
7. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review / A. Al-Omari [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2016 Dec. – Vol. 6, N 1. – P. 110.
8. The human cytomegalovirus / S. Landolfo [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2003 Jun. – Vol. 98, N 3. – P. 269–297.
9. Вартаниян, Р. В. Проблемы цитомегаловирусной инфекции / Р. В. Вартаниян // *Природа.* – 2003. – № 4. – С. 54–59.
10. Инфекционные болезни : руководство / под ред. В. М. Семенова. – М. : Мед. лит., 2014. – 484 с.
11. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека : рук. для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 667 с.
12. Human cytomegalovirus reactivation from latency: validation of a «switch» model in vitro / M. C. Arcangeletti [et al.] // *Viol. J.* – 2016 Oct. – Vol. 13, N 1. – P. 179.
13. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? / M. R. Wills [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2015 Mar. – Vol. 12, N 2. – P. 128–138.
14. Инфекционные болезни у детей : пер. с англ. / под ред. Д. Марри. – М. : Практика, 2006. – 927 с.
15. Смирнова, А. И. Цитомегаловирус – возбудитель оппортунистических инфекций / А. И. Смирнова, Е. В. Россикина // *Вят. мед. вестн.* – 2011. – № 1. – С. 36–44.
16. Павличенко, М. Серологический статус в отношении цитомегаловирусной инфекции беременных женщин Витебской области / М. Павличенко, И. Комиссарова, О. Солодовникова // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 69-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 19-20 апр. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 500–502.*
17. Марданлы, С. Г. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С. Г. Марданлы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Невсеров. – Электрогорск : ЭКО-лаб, 2011. – 32 с.
18. Osawa, R. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review / R. Osawa, N. Singh // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 3, N 3. – P. R68.
19. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients / A. P. Limaye [et al.] // *JAMA.* – 2008 Jul. – Vol. 300, N 4. – P. 413–422.
20. Vanarsdall, A. L. Human cytomegalovirus entry into cells / A. L. Vanarsdall, D. C. Johnson // *Curr. Opin. Virol.* – 2012 Feb. – Vol. 2, N 1. – P. 37–42.
21. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой / А. В. Батазин [и др.]. – М., 2014. – 9 с.
22. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients / L. Papazian [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016 Jan. – Vol. 42, N 1. – P. 28–37.
23. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients / M. A. Clari [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2013 Oct. – Vol. 85, N 10. – P. 1802–1810.
24. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients / L. Chiche [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012 Dec. – Vol. 40, N 12. – P. 3162–3169.
25. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock / F. Venet [et al.] // *Shock.* – 2010 Oct. – Vol. 34, N 4. – P. 358–363.
26. Cytomegalovirus reactivation in a general, non-immunosuppressed ICU population: incidence, risk factors,

- associations with organ dysfunction and inflammatory biomarkers / F. G. Frantzeskaki [et al.] // J. Crit. Care. – 2015 Apr. – Vol. 30, N 2. – P. 276–281.
27. Hummel, M. A model for reactivation of CMV from latency / M. Hummel, M. M. Abecassis // J. Clin. Virol. – 2002 Aug. – Vol. 25, suppl. 2. – P. S123–S136.
 28. Reactivation of porcine cytomegalovirus through allogeneic stimulation / M. I. Guedes [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004 Apr. – Vol. 42, N 4. – P. 1756–1758.
 29. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Lachance // Open Forum Infect. Dis. – 2017 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. ofx029.
 30. Cook, C. H. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges / C. H. Cook, J. Trgovcich // Antiviral Res. – 2011 Jun. – Vol. 90, N 3. – P. 151–159.
 31. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock / L. von Muller [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2006 Oct. – Vol. 12, N 10. – P. 1517–1522.
 32. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients / A. Heininger [et al.] // Crit. Care Med. – 2001 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 541–547.
 33. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences / S. Jaber [et al.] // Chest. – 2005 Jan. – Vol. 127, N 1. – P. 233–241.
 34. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review / P. I. Rafailidis [et al.] // Virol. J. – 2008 Mar. – Vol. 5. – P. 47.
 35. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients / L. Papazian [et al.] // Crit. Care Med. – 2007 Mar. – Vol. 35, N 3. – P. 755–762.
 36. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D. S. Ong [et al.] // Intensive Care Med. – 2016 Mar. – Vol. 42, N 3. – P. 333–341.
 37. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia / Y. Coisel [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. e51340.
 38. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis / A. Heininger [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. R77.
 39. Comparative efficacy of laboratory methods for cytomegalovirus detection in autopsy material / A. A. Medzhidova [et al.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 2. – С. 63–69.
 40. Quantitation of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid and serum specimens from AIDS patients using a novel highly sensitive nested competitive PCR and the cobas amplicor CMV monitor / D. Tarrago [et al.] // J. Med. Virol. – 2004 Feb. – Vol. 72, N 2. – P. 249–256.

Поступила 10.05.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;325:417-70.
2. Staras SA, Dollard SC Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. Clin Infect Dis. 2006 Nov;43(9):1143-51. doi: 10.1086/508173
3. Döcke WD, Prösch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. Lancet. 1994 Jan;343(8892):268-9.
4. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. Clin Infect Dis. 1998 May;26(5):1076-82.
5. Cohen J, Powderly WG, Opal SM, edit. Infectious Diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017.
6. Louten J. Essential Human Virology. London: Elsevier; New York: Academic Press; 2016. 326 p.
7. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):110. doi: 10.1186/s13613-016-0207-8
8. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. Pharmacol Ther. 2003 Jun;98(3):269-97.
9. Vartanyan RV. The problem of cytomegalovirus infection. Priroda. 2003;(4):54-9. (In Russ.)
10. Semenov VM, red. Infectious disease: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2014. 484 p. (In Russ.)
11. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Human herpes virus infections: ruk dlia vrachei. 2-e izd pererab i dop. Sankt-Peterburg, RF: SpetsLit; 2013. 667 p. (In Russ.)
12. Arcangeletti MC, Vasile Simone R, Rodighiero I, De Conto F, Medici MC, Maccari C, et al. Human cytomegalovirus reactivation from latency: validation of a «switch» model in vitro. Virol J. 2016 Oct;13(1):179. doi: 10.1186/s12985-016-0634-z
13. Wills MR, Poole E, Lau B, Krishna B, Sinclair JH. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? Cell Mol Immunol. 2015 Mar;12(2):128-38. doi: 10.1038/cmi.2014.75
14. Marri D, red. Infectious diseases in children: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 2006. 927 p. (In Russ.)
15. Smirnova AI, Rossikhina EV. Cytomegalovirus-the causative agent of opportunistic infections. Viat Med Vestn. 2011;(1):36-44. (In Russ.)
16. Pavlichenko M, Komissarova I, Solodovnikova O. Serological status in relation to cytomegalovirus infection of pregnant women of Vitebsk region. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 69-i itogovoi nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, 19-20 apr 2017 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 500-2. (In Russ.)
17. Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov VA. Cytomegalovirus infection. Etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, treatment, prevention. Elektrogorsk, RF: EKOlub; 2011. 32 p. (In Russ.)
18. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. Crit Care. 2009;13(3):R68. doi: 10.1186/cc7875
19. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA. 2008 Jul;300(4):413-22. doi: 10.1001/jama.300.4.413

20. Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells. *Curr Opin Virol.* 2012 Feb;2(1):37-42. doi: 10.1016/j.coviro.2012.01.001
21. Vatazin AV, Got'ye SV, Moysyuk YaG, Prokopenko EI, Syutkin VE, Tomilina NA. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of infectious complications in patients with kidney transplanted. Moscow, RF; 2014. 9 p. (In Russ.)
22. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):28-37. doi: 10.1007/s00134-015-4066-9
23. Clari MA, Aguilar G, Benet I, Belda J, Giménez E, Bravo D, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients. *J Med Virol.* 2013 Oct;85(10):1802-10. doi: 10.1002/jmv.23621
24. Chiche L, Forel JM, Thomas G, Farnarier C, Cognet C, Guervilly C, et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3162-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318260c90e
25. Venet F, Davin F, Guignant C, Larue A, Cazalis MA, Darbon R, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock.* 2010 Oct;34(4):358-63. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181dc0977
26. Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, non-immunosuppressed ICU population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction and inflammatory biomarkers. *J Crit Care.* 2015 Apr;30(2):276-81. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.002
27. Hummel M, Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol.* 2002 Aug;25 Suppl 2:S123-36.
28. Guedes MI, Risdahl JM, Wiseman B, Molitor TW. Reactivation of porcine cytomegalovirus through allogeneic stimulation. *J Clin Microbiol.* 2004 Apr;42(4):1756-8.
29. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Feb;4(2):ofx029. doi: 10.1093/ofid/ofx029
30. Cook CH, Trgovcich J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. *Antiviral Res.* 2011 Jun;90(3):151-9. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.03.179
31. von Müller L, Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):1517-22. doi: 10.3201/eid1210.060411
32. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001 Mar;29(3):541-7.
33. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest.* 2005 Jan;127(1):233-41. doi: 10.1378/chest.127.1.233
34. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008 Mar;5:47. doi: 10.1186/1743-422X-5-47
35. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):755-62. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
36. Ong DS, Spitoni C, Klein Klouwenberg PM, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Schultz MJ. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):333-41. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
37. Coisel Y, Bousbia S, Forel JM, Hraiech S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(12):e51340. doi: 10.1371/journal.pone.0051340
38. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15(2):R77. doi: 10.1186/cc10069
39. Medzhidova AA, Nisevich LL, Fedorova NE, Il'ina EN, Talalaev AG, Adueva SM, et al. Comparative efficacy of laboratory methods for cytomegalovirus detection in autopsy material. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii.* 2002;(2):63-9.
40. Tarragó D, Mateos ML, Avellón A, Pérez-Vázquez MD, Tenorio A. Quantitation of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid and serum specimens from AIDS patients using a novel highly sensitive nested competitive PCR and the cobas amplicor CMV monitor. *J Med Virol.* 2004 Feb;72(2):249-56. doi: 10.1002/jmv.10538

Submitted 10.05.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Горбачёв В.В. – магистрант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Зенькова С.К. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Шпигун Н.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dmitrachenko T.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Harbachou V.U. – MSc (Medicine) student of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ziankova S.K. – Candidate of Medical Sciences, associative professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shpigun N.V. – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, 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 инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК.
E-mail: tid74@rambler.ru – Дмитраченко Татьяна Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining.
E-mail: tid74@rambler.ru – Tatyana I. Dmitrachenko.

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ, ИНТЕНСИВНОСТИ КАРИЕСА И АКТИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЛЮНЕ КРЫС

МАСЮК Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 38-43.

THE CORRELATION ANALYSIS OF THE CONCENTRATION OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES IN THE BLOOD, CARIES INTENSITY AND THE ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION IN THE SALIVA OF RATS

MASYUK N.Y., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):38-43.

Резюме.

Цель – выявить и оценить степень корреляции концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови с показателями активности кариозного процесса в эмали и дентине, интенсивности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в слюне крыс в условиях кариеогенных воздействий.

Материал и методы. Мерказолил вводили в дозе 25 мг/кг в течение 30 сут., затем до 60 сут. в половинной дозе, L-тироксин – в малых дозах (1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 сут., затем до 60 сут. 1,5 мкг/кг). В качестве кариеогенных факторов использовали диету Стефана (в течение 60 сут.), краудинг-стресс (по 40 крыс в клетке в течение 1-го месяца, по 30 – в течение 2-го) и их комбинацию. Выраженность кариозного процесса оценивали по распространенности, частоте, тяжести и глубине поражения. Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы исследовали иммуноферментным методом с помощью специальных диагностических наборов. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем в слюне определяли хемилюминисцентным методом. Корреляционный анализ полученных данных проведен с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. Устойчивость эмали и дентина к кариозному поражению зависит от сывороточной концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов за счет их влияния на интенсивность перекисного окисления липидов в слюне и её антиоксидантную активность.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, кариес, перекисное окисление липидов, корреляция.

Abstract.

Objectives. To identify and assess the degree of correlation between the concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood and the activity of the carious process in the enamel and dentin, lipid peroxidation intensity and antioxidant activity in the saliva of rats under the conditions of cariogenic effects.

Material and methods. Mercazolil was administered at the dose of 25 mg/kg during 30 days, then up to 60 days the half dose was given, L-thyroxine – in low doses (1,5-3,0 mg/kg during 28 days, then up to 60 days 1,5 mg/kg was given). As cariogenic factors we used the Stephen diet (during 60 days), crowding stress (40 rats kept in one cage during 1 month, 30 rats during the second month) and their combination. The expressiveness of the carious process was evaluated by the prevalence, frequency, severity and depth of the lesion. The level of iodine-containing thyroid hormones was investigated by means of enzyme immunoassay using special diagnostic kits. The activity of lipid peroxidation and antioxidant systems in the saliva was determined by chemiluminescent method. The correlation analysis of the obtained data was carried out

using Statistica 10.0 program.

Results. The resistance of the enamel and dentin to carious lesions depends on the serum concentration of iodine-containing thyroid hormones due to their influence on the intensity of lipid peroxidation in the saliva and its antioxidant activity.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, stress, tooth decay, lipid peroxidation, correlation.

Известно, что интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слюне и её антиоксидантная активность (АОА) влияют на резистентность твердых тканей зуба к кариозному поражению [1], являющемуся одной из наиболее распространенных форм патологии. Установлено изменение этих параметров при стрессе [2] и его роль в развитии кариозного процесса в эмали и дентине [3]. Вместе с тем, имеются данные, свидетельствующие о влиянии йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) на активность ПОЛ и антиоксидантных систем в слюне животных [4].

В связи с этим цель нашего исследования – выявить и оценить степень корреляции концентрации ЙТГ в крови с показателями активности кариозного процесса в эмали и дентине, ПОЛ и АОА в слюне крыс в условиях кариесогенных воздействий.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 390 беспородных белых крысах-самцах, начиная с 21-дневного возраста, в течение 2 месяцев. Животные были разделены на 13 групп: 1 – интактная, 2 – контрольная (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера), 3 – кариесогенная диета (КГД) (рацион Стефана на протяжении 60 дней) [5], 4 – стресс (содержание крыс по 40 голов в стандартной пластиковой клетке размером 20х30х40 мм в течение первых 30 дней, по 30 в последующие), 5 – КГД + стресс, 6 – мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина; интрагастрально в крахмальном клейстере 25 мг/кг на протяжении 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе), 7 – мерказолил + КГД, 8 – мерказолил + стресс, 9 – мерказолил + КГД + стресс, 10 – L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия; внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в дозе 1,5-3,0 мкг/кг 28 дней, в половинной дозе до 60 дня), 11 – L-тироксин + КГД, 12 – L-тироксин + стресс, 13 – L-тироксин + КГД + стресс.

Слюноотделение стимулировали внутри-

брюшинным введением крысам пилокарпина (0,5 мг/кг). Животных декапитировали под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Эксперимент проводили с соблюдением принципов биоэтики (разрешение комиссии от 23.11.2015).

Для изучения активности кариозного процесса вычлененные челюсти крыс импрегнировали 2% раствором азотно-кислого серебра (рН 7,0) в течение 6 часов. Затем их промывали в дистиллированной воде и высушивали. На стоматологической установке «Melorin» с использованием сепарационных дисков d 19 мм и толщиной 0,3 мм изготавливали продольные шлифы моляров, которые исследовали под микроскопом Leica DM 2000 при 10-кратном увеличении. Оценивали распространенность – отношение числа крыс с кариесом кариес, к общему количеству животных в группе, выраженному в %; частоту – количество зубов, пораженных кариесом, на одну крысу; тяжесть – количество кариозных полостей на крысу и глубину поражения – количество баллов на крысу по 5-балльной шкале [6]. Интенсивность ПОЛ в слюне и ее АОА исследовали с помощью индукции хемилюминисценции 2% перекисью водорода на аппарате «БХЛ-06». Определяли значение светосуммы (S), максимальной интенсивности сигнала (I max) и тангенса угла его убывания (tg α_2), без учета знака (-) [7]. Концентрацию ЙТГ в сыворотке крови (общий уровень тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) и их свободные фракции) определяли иммуноферментным методом с помощью специальных диагностических наборов. Изучение сывороточного содержания T_4 общего, T_3 общего и свободного осуществляли с использованием наборов фирмы «Диагностические системы» (Россия), а T_4 свободного – фирмы «L-Медика» (Беларусь).

Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft inc., лицензия УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»). Между параметрами интенсивности кариозного процесса и показателями ПОЛ, АОА (коэффициент корреляции γ_1) и уровнем ЙТГ в крови (коэффициент корреляции γ_2) определяли γ -корреляцию, так как

имело место много повторяющихся значений. Связь между параметрами, отражающими ПОЛ и АОА, с одной стороны, и сывороточной концентрацией ЙТГ, с другой, устанавливали по методу Спирмена (коэффициент корреляции r). Рассчитывали коэффициенты парциальной корреляции (R_1 и R_2) параметров ПОЛ, АОА с показателями активности кариеса (R_1) и содержанием ЙТГ в крови (R_2). Коэффициенты корреляции меньше 0,25 свидетельствуют о наличии слабой связи, 0,25-0,74 – умеренной, 0,75 и выше – сильной. Критическим уровнем значимости, при котором изучаемые нами параметры имели статистические различия, являлся $p < 0,05$ [8].

Результаты

У интактных животных в 20% случаев были обнаружены лишь единичные поверхностные кариозные поражения твердых тканей зуба, S составила 4,21 (4,06; 4,31) мВ*с, I max – 0,37 (0,33; 0,46) мВ, $\text{tg } \alpha_2$ – 0,446 (0,423; 0,481), содержание T_3 в крови было равно 1,576 (1,338; 1,626) нг/мл, T_4 149,854 (142,467; 159,510) нмоль/л, T_3 св 2,749 (2,311; 2,909) пг/мл, T_4 св 13,233 (11,210; 14,536) пмоль/л.

Проведенный нами анализ корреляции

между параметрами, отражающими активность кариозного поражения, с одной стороны, и интенсивность ПОЛ в слюне, с другой, выявил наличие прямой умеренной связи: между частотой кариозного процесса твердых тканей зуба и показателями S и I max коэффициент корреляции γ_1 был равен 0,66 и 0,69 соответственно (табл. 1), между ними и тяжестью кариеса 0,68 и 0,69, между S и I max и глубиной кариозного поражения в эмали и дентине 0,64 и 0,65 ($p < 0,001$ во всех случаях). Между активностью кариозного процесса и АОА слюны связь была умеренной обратной: коэффициент корреляции γ_1 с частотой и тяжестью кариеса в твердых тканях зуба составил -0,74 (в обоих случаях), с глубиной -0,70 ($p < 0,001$). Это означает, что чем больше интенсивность ПОЛ и меньше АОА слюны, тем больше активность кариозного поражения эмали и дентина.

Между показателями интенсивности кариеса и сывороточной концентрацией ЙТГ выявлена умеренная обратная взаимосвязь: между уровнем T_3 общего и частотой и тяжестью кариозного процесса коэффициент корреляции γ_2 был равен -0,46 (табл. 2), его глубиной -0,48 ($p < 0,001$); между содержанием T_4 общего и перечисленными показателями интенсивности кариозного процесса он составил -0,45, -0,47 и -0,49 ($p < 0,001$) соот-

Таблица 1 – Коэффициент корреляции γ_1 между показателями кариозного процесса и параметрами, отражающими интенсивность перекисного окисления липидов в слюне и её антиоксидантную активность

Показатели активности ПОЛ и АОА в слюне	Параметры кариозного процесса		
	Частота	Тяжесть	Глубина
S	0,66 $p < 0,001$	0,68 $p < 0,001$	0,64 $p < 0,001$
I max	0,69 $p < 0,001$	0,69 $p < 0,001$	0,65 $p < 0,001$
$\text{tg } \alpha_2$	-0,74 $p < 0,001$	-0,74 $p < 0,001$	-0,70 $p < 0,001$

Примечание: здесь и в таблицах 2, 3, 4 p – обозначение статистической значимости различий.

Таблица 2 – Коэффициент корреляции γ_2 , отражающий связь уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови с параметрами активности кариозного поражения в твердых тканях зуба

Показатели интенсивности кариеса	Сывороточный уровень ЙТГ			
	T_3	T_4	T_3 св	T_4 св
Частота	-0,46 $p < 0,001$	-0,45 $p < 0,001$	-0,46 $p < 0,001$	-0,45 $p < 0,001$
Тяжесть	-0,46 $p < 0,001$	-0,47 $p < 0,001$	-0,46 $p < 0,001$	-0,46 $p < 0,001$
Глубина	-0,48 $p < 0,001$	-0,49 $p < 0,001$	-0,48 $p < 0,001$	-0,46 $p < 0,001$

ветственно; между концентрацией T_3 свободного и частотой и тяжестью кариеса был таким же, как и с содержанием T_3 общего, и равен -0,46, между ней и глубиной -0,48 ($p<0,001$); между уровнем T_4 свободного и изученными параметрами кариеса коэффициент γ_2 составил -0,45, -0,46 и -0,46 ($p<0,001$) соответственно. Это указывает на то, что чем выше сывороточное содержание ЙТГ, тем меньше интенсивность кариозного процесса в твердых тканях зуба.

Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем ЙТГ в крови и активностью ПОЛ и антиоксидантных систем в слюне крыс. Между сывороточной концентрацией T_4 общего и свободного и значением $\lg \alpha_2$, характеризующим АОА, коэффициент r был наибольшим – 0,75 ($p<0,001$, табл. 3), что свидетельствует о наличии сильной прямой связи. Немного меньшим значение r было между величиной $\lg \alpha_2$ и сывороточным содержанием T_3 общего и свободного – 0,73 и 0,71 ($p<0,001$), что указывает на умеренную прямую связь. Вместе с тем, между показателями, отражающими стимуляцию ПОЛ, и уровнем ЙТГ в крови взаимосвязь была обратной умеренной: коэффициент корреляции r между концентрацией T_3 и T_4 общих, T_3 и T_4 свободных и значением параметра S был равен -0,57, -0,61, -0,55 и -0,59 соответственно ($p<0,001$ во всех случаях), между ними и величиной $I_{\max}$ – -0,60, -0,63, -0,57, -0,61 ($p<0,001$).

для тяжести ($R_1=0,75-0,77$) ($p<0,001$, табл. 4), умеренная для частоты и глубины ($R_1=0,67-0,71$) ($p<0,001$). Между значением $I_{\max}$ и всеми показателями интенсивности кариеса выявлена умеренная прямая взаимосвязь ($R_1=0,66-0,73$). Между величиной $\lg \alpha_2$, с одной стороны, и частотой и тяжестью кариозного процесса в эмали и дентине, с другой, напротив, отмечена обратная сильная корреляция ($R_1=-0,75 - -0,78$) ($p<0,001$), а между ней и глубиной кариеса – обратная умеренная ($R_1=-0,71 - -0,73$) ($p<0,001$). При анализе значений коэффициента R_2 наиболее существенная связь была выявлена между содержанием в крови ЙТГ и АОА в слюне – умеренная прямая ($R_2=0,48-0,62$) ($p<0,001$), в несколько меньшей степени между сывороточным уровнем ЙТГ и параметрами ПОЛ – умеренная и слабая обратная ($R_2=-0,22 - -0,37$) ($p<0,001$). Это свидетельствует о том, что чем выше уровень ЙТГ в крови, тем больше АОА слюны и меньше активность ПОЛ в ней.

Обсуждение

Проведенный нами корреляционный анализ позволяет сформулировать следующие выводы:

1) в наибольшей степени активность кариозного процесса в твердых тканях зуба связана с АОА слюны (значение коэффициента корреляции γ_1 равно -0,70 – -0,74; величина R_1 от -0,71

Таблица 3 – Значение коэффициента корреляции r между показателями ПОЛ в слюне, её АОА и сывороточной концентрацией йодсодержащих гормонов щитовидной железы

Показатели активности ПОЛ и АОА в слюне	Содержание ЙТГ в крови			
	T_3	T_4	T_3 св	T_4 св
S	-0,57 $p<0,001$	-0,61 $p<0,001$	-0,55 $p<0,001$	-0,59 $p<0,001$
$I_{\max}$	-0,60 $p<0,001$	-0,63 $p<0,001$	-0,57 $p<0,001$	-0,61 $p<0,001$
$\lg \alpha_2$	0,73 $p<0,001$	0,75 $p<0,001$	0,71 $p<0,001$	0,75 $p<0,00$

Для того чтобы выявить вклад каждого из факторов (сывороточный уровень ЙТГ, активность ПОЛ и АОА в слюне) в развитие кариозного процесса в твердых тканях зуба, далее взаимосвязь между ними проанализировали методом парциальной корреляции. Обнаружено, что между величиной S и параметрами кариозного поражения существует прямая корреляция: сильная

до -0,78), при этом тип связи носит обратный характер;

2) в несколько меньшей степени имеется взаимосвязь с интенсивностью ПОЛ в слюне (коэффициент корреляции γ_2 составил от 0,64 до 0,69; значение R_1 от 0,66 до 0,77), прямой характер связи;

3) наиболее выраженную связь из всех

форм ЙТГ с активностью кариозного поражения в эмали и дентине имеет сывороточный уровень T_4 общего (коэффициент корреляции γ_2 был равен -0,45 – -0,49, обратная умеренная связь);

4) содержание ЙТГ в крови в большей степени коррелирует с АОА слюны (значение коэффициента r составило 0,71 – 0,75, R_2 – от 0,48 до 0,62, прямая связь), в незначительно меньшей – с интенсивностью ПОЛ в ней (величина коэффициента корреляции r была равна -0,55 – -0,63, R_2 = -0,22 – -0,37, обратный тип связи).

Заключение

Методами статистического анализа (γ -корреляция, корреляция Спирмена и парциальная корреляция) установлено, что устойчивость эмали и дентина к кариозному поражению связана с сывороточной концентрацией йодсодержащих тиреоидных гормонов, в том числе за счет их влияния на интенсивность перекисного окисления липидов в слюне и её антиоксидантную активность. Это доказывает взаимосвязь между йодсодержащими гормонами щитовидной железы и кариесрезистентностью твердых тканей зуба и обосновывает необходимость контроля уровня йодтиронинов в крови у пациентов с высокой активностью кариозного процесса.

References

1. 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.
2. Ziaudeen S, Ravindran R. Assessment of oxidant-antioxidant status and stress factor in recurrent aphthous stomatitis patients: case control study. J Clin Diagn Res. 2017 Mar;11(3):ZC01-ZC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/22894.9348
3. Mejía-Rubalcava C, Alanís-Tavira J, Argueta-Figueroa L, Legorreta-Reyna A. Academic stress as a risk factor for dental caries. Int Dent J. 2012 Jun;62(3):127-31. doi: 10.1111/j.1875-595X.2011.00103.x
4. Mayboroda YuN, Goman MV, Khorev OYu. Effect of the drug "Mexidol" on the state of lipid peroxidation and

Литература

1. 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.
2. Ziaudeen, S. Assessment of oxidant-antioxidant status and stress factor in recurrent aphthous stomatitis patients: case control study / S. Ziaudeen, R. Ravindran // J. Clin. Diagn. Res. – 2017 Mar. – Vol. 11, N 3. – P. ZC01-ZC04.
3. Academic stress as a risk factor for dental caries / C. Mejía-Rubalcava [et al.] // Int. Dent. J. – 2012 Jan. – Vol. 62, N 3. – P. 127–131.
4. 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.
5. Stephan, R. M. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals / R. M. Stephan // J. Dent. Res. – 1966. – Vol. 45, N 5. – P. 1551-1561.
6. Пат. SU 1720082 СССР, G 09 B 23/28. Способ моделирования 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.
7. Кузьмина, Е. И. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Е. И. Кузьмина, А. С. Нелюбин, М. К. Щенникова // Биохимии и биофизики микроорганизмов : межвуз. сб. – Горький, 1983. – С. 179–183.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 02.05.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

antioxidant activity of saliva in patients with periodontitis on the background of hypothyroidism. Kuban Nauch Med Vestn. 2014;(4):74-8. (In Russ.)

5. Stephan RM. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals. J Dent Res. 1966 Sep-Oct;45(5):1551-61. doi: 10.1177/00220345660450054701
6. Donskiy GI, Pavlyuchenko ON, Melikov AV; 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.)
7. Kuz'mina EI, Nelyubin AS, Shchennikova MK. The use of induced chemiluminescence to evaluate free radical reactions in biological substrates. V: Biokhimii i biofiziki mikroorganizmov: mezhvuz sb. Gor'kii, RF; 1983. P. 179-83. (In Russ.)
8. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. The use of applied programs Statistica. Moscow, RF: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.)

Submitted 02.05.2018

Accepted 31.05.2018

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.Y. – 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 Y. Masyuk.

ФОСФАТАЗОПОЗИТИВНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОЖИ КРЫС ПРИ ЕЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ НАНЕСЕНИЯ РАНЫ

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, №3. – С. 44-57.

PHOSPHATASE-POSITIVE STEM CELLS OF RAT SKIN WHILE ITS POSTTRAUMATIC REGENERATION IN DIFFERENT CONDITIONS OF WOUND INFLECTING

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(3):44-57.

Резюме.

Кожа млекопитающих при ранении регенерирует с образованием рубца. Органотипическая регенерация с полным восстановлением исходного строения кожи удавалась в немногочисленных экспериментальных условиях. Механизмы формирования органотипических регенератов не изучены.

Цель исследования – изучение с помощью фермента щелочной фосфомоноэстеразы (ЩФ) стволовых клеток кожи (СК) и характер их изменений при органотипическом заживлении кожных ран, нанесенных при пролонгированной глубокой гипотермии.

Материал и методы. Для работы использованы 114 половозрелых белых крыс, обоего пола, которым раны наносили в состоянии нормотермии и на глубине гипотермии. Для достижения общей глубокой гипотермии после наркотизации этиловым эфиром животных охлаждали с помощью смеси «вода-лед» до ректальной температуры +18°C. Далее в межлопаточной области наносили полнослойные штампованные раны диаметром 1 см, и состояние гипотермии продлевали на 6 ч. Затем животных согревали со скоростью 1°C за 4-5 мин. Контрольным животным аналогичные раны наносили при нормотермии. Кожу межлопаточной области у интактных крыс и регенерат с окружающей его кожей у экспериментальных животных брали сразу после охлаждения и в разные сроки после согревания, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Из замороженного в жидком азоте материала готовили криостатные срезы, в которых выявляли ЩФ по методу Берстона.

Результаты и заключение. Нанесение раны кожи на фоне пролонгированной глубокой гипотермии приводит к формированию регенерата кожного типа с восстановлением волос и сальных желез. В эпителизации поверхности раны и последующем формировании дериватов кожи ведущая роль принадлежит СК эпителия утолщения (bulge) волосных фолликулов кожи, окружающей рану. Происходит увеличение количества и активности ЩФ в СК bulge, эти клетки распространяются в сторону межфолликулярного эпидермиса. В нем начинают выявляться ЩФ-позитивные клетки, дающие на всем протяжении резко позитивную реакцию на фермент. Вокруг волосных фолликулов кожи, окружающей рану, появляется ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс. Содержащаяся в нем щелочная фосфомоноэстераза, очевидно, может содействовать органотипической регенерации кожи.

Ключевые слова: кожа, раны, гипотермия, ЩФ-позитивные стволовые клетки.

Abstract.

When injured the skin of the mammals regenerates with scar formation. Organotypic regeneration with complete restoration of the original structure of the skin was successful in not numerous experimental conditions. The mechanisms

of the formation of organotypic regenerates have not been studied.

Objectives. To study with the help of the enzyme of alkaline phosphomonoesterase (AP) the stem cells of the skin (SC) and the nature of their changes in the organotypic healing of skin wounds inflicted with prolonged deep hypothermia.

Material and methods. For this investigation, 114 mature white rats of both sexes were used, whose wounds were inflicted in the state of normothermia and at the depth of hypothermia. To achieve general deep hypothermia, after anesthesia with ethyl ether, the animals were cooled with a «water-ice» mixture up to the rectal temperature of $+18^{\circ}\text{C}$. Further in the interscapular area, full-thickness stamped wounds with a diameter of 1 cm were inflicted, and the hypothermia condition was prolonged by 6 hours. Then the animals were warmed at a speed of 1°C per 4-5 minutes. Control animals were wounded similarly on normothermia. The skin of the interscapular region in intact rats and the regenerate with surrounding skin in experimental animals were taken immediately after cooling and at various times after warming, poured into paraffin, the sections were stained with hematoxylin-eosin. Cryostat sections were prepared from the frozen in liquid nitrogen material, in which AP was detected by the Burstone method.

Results and conclusions. The skin wounding against the background of prolonged deep hypothermia leads to the formation of the skin type regenerate with the restoration of hair and sebaceous glands. In the epithelization of the wound surface and the subsequent formation of the skin derivatives, the leading role is played by the SC epithelium of thickening (bulge) of the hair follicles of the skin surrounding the wound. There is an increase in the amount and activity of AP in the SC of the bulge, these cells extend towards the interfollicular epidermis. It starts to reveal AP-positive cells, which give an over-all sharply positive reaction to the enzyme. Around the hair follicles of the skin surrounding the wound, an AP-positive extracellular matrix appears. The alkaline phosphomonoesterase contained in it can obviously contribute to the organotypic regeneration of the skin.

Key words: skin, wounds, hypothermia, AP-positive stem cells.

Внешний покров млекопитающих имеет одну особенность, не устраивающую травматологов и косметологов. Эта особенность связана с невозможностью его органотипической регенерации при распространенных повреждениях. Даже относительно небольшие раны кожи заживают по типу тканетипической регенерации, когда эпидермис и соединительная ткань регенерируют достаточно быстро, но при этом образуется соединительнотканый рубец, а другие органы общего покрова (волосы и железы) не восстанавливаются. Отсутствует также разделение дермы на сосочковый и сетчатый слои [1, 2]. Это создает дополнительные проблемы как для косметологов, так и для пациентов. Для получения органотипических регенератов проводились многочисленные исследования, однако большинство из них завершилось неудачами. В работах Е.А. Ефимова и соавт. [3, 4] показано, что в некоторых случаях (введение антиоксиданта дибунола, воздействие на регенерат длительными механическими повреждающими факторами) можно добиться возникновения регенерата кожного типа, т.е. органотипической регенерации. Однако результаты оказались непостоянными, и часто формировался регенерат дермального типа, т.е. соединительнотканый рубец, иногда существенно деформирующий кожу. Механизмы формирования органотипических регенератов, равно как и причины

неудач, ни авторами процитированных работ, ни другими исследователями не изучались.

В собственных работах при нанесении раны в условиях общей глубокой пролонгированной гипотермии регенераты кожного типа формировались у всех животных. Была сделана попытка объяснения данного феномена [5-10]. Однако в годы, соответствующие выполнению эксперимента (1987-1993), было недостаточно литературных сведений, и некоторые явления не были объяснены. В частности, непонятны были особенности и характер распределения активности в структурах кожи фермента щелочной фосфомоноэстеразы (ЩФ).

В функциональных отправлениях и при регенерации кожи большое значение имеют стволовые клетки эпидермиса (СКЭ). Изучение их затруднено из-за отсутствия надежных критериев. Одни лишь рутинные морфологические методы исследования не могут позволить достоверно установить указанные клетки. В этом отношении более достоверными являются иммуногистохимические методы с выявлением цитокератинов K5, K14, K19, белков Ki67 и p63. Белок p63 является транскрипционным фактором и экспрессируется не только стволовыми кератиноцитами, но и частью транзиторных клеток. Он относится к семейству белков, куда входят также белки p53 и p73. Белки этого семейства способны вызывать

остановку митотического цикла клетки и в последующем ее апоптоз [11]. Pellegrini e.a. (2001) [12] предположили, что белок p63 является маркером эпидермальных СКЭ и участвует в морфогенезе эпидермиса, в частности, необходим для начала образования его слоев, т.е. для стратификации. Изоформы белка p63 участвуют также в поддержании целостности базальной мембраны и формирования шиповатого слоя эпидермиса. Следует отметить, что иммуногистохимические методы исследования не всегда доступны, достаточно сложные и дорогостоящие.

Одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности стромальных стволовых клеток является фермент щелочная фосфомоноэстераза (ЩФ) [13]. Установлено, что 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. Он 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 *in vivo* по мере завершения в коже морфогенетических процессов.

Целью настоящего исследования явилось изучение с помощью фермента щелочной фосфомоноэстеразы СКЭ и характер их изменений в коже белых крыс в процессе заживления кожных ран, нанесенных при нормотермии и при пролонгированной 6-часовой гипотермии.

Материал и методы

Материал для настоящего исследования получен в ходе выполнения экспериментов в период времени с 1987 по 1993 г. и в последующем был недостаточно полно оценен и не использован в полной мере. Поэтому возникла необходимость вернуться к нему и рассмотреть его с точки зрения интенсивно развивающегося в последние десятилетия учения о стволовых клетках кожи и их роли в регенераторном процессе. Материал был

задокументирован, зафотографирован и заархивирован. Ранее материал в данном аспекте не был опубликован.

Для работы были использованы 114 половозрелых белых беспородных крыс обоего пола: 6 – интактные животные; 54 – животные, которым раны наносили в состоянии нормотермии; 54 – животные, которым рану наносили на глубине общего охлаждения организма.

Для достижения общей глубокой гипотермии у белых половозрелых крыс использовали собственную методику, подробно описанную ранее [14]. Для этого под эфирным наркозом животных охлаждали с помощью смеси «вода-лед» со скоростью 1°C за 4-5 мин до ректальной температуры +18°C. Охлаждение производили на полиэтиленовой пленке, которой накрывали ванночку с указанной выше смесью. После достижения в прямой кишке температуры +18°C животным в межлопаточной области с помощью специального пробойника наносили полнослойные штампованные раны диаметром 1 см, а затем состояние гипотермии продлевали на 6 ч. Далее животных медленно, со скоростью 1°C за 4-5 мин, согревали при помощи лампы-рефлектора. Весь эксперимент продолжался 10 ч. Контрольным животным аналогичные раны наносили в состоянии нормотермии. Животных декапитировали под эфирным наркозом после достижения ректальной температуры +18°C, сразу после согревания, а также через 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 и 30 сут после завершения эксперимента.

Материалом для исследования явились полнослойные лоскуты кожи межлопаточной области у интактных контрольных крыс, а также ткани регенерата и окружающая его кожа у экспериментальных животных. Образцы кожи разрезали на две 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. Вторую часть образцов вместе с маркировочной полоской фильтровальной бумаги заворачивали в тонкую фольгу и помещали в сосуд Дьюара с жидким азотом (температура жидкого азота составляет -190°C). Замороженный материал переносили в криостат, где готовили срезы толщиной 10 мкм, помещали их на предметные стекла и фиксировали нанесением на них нескольких капель аце-

тона. ЩФ выявляли методом азосочетания по М. Берстону с использованием фосфата нафтола AS-MX и прочного синего RR. Интенсивность внераневого вставочного роста изучали методом тушевых меток, контракции краев раны - путем ежесуточного измерения ее площади с помощью прозрачной полиэтиленовой пленки с нанесенной на нее миллиметровой сеткой [1].

Результаты и обсуждение

Морфологические изменения кожи животных, которым раны наносились в состоянии нормотермии, приведены на рисунке 1. Как видно

из рисунка, через 1 сутки после нанесения раны эпидермис, непосредственно окружающий рану, формировал небольшой клин, который наползал на раневой дефект. Между кератиноцитами наблюдались межклеточные щели, что говорит о мобилизации клеток. Находящиеся под этим клином ткани содержали расширенные кровеносные сосуды, лишенные форменных элементов (рис. 1А). Через 3 сут после нанесения раны эпидермальный клин увеличивался в размерах и подрастал под лейкоцитарный вал (рис. 1Б). Кератиноциты имели слегка базофильную цитоплазму и крупные светлые ядра с 1-2 ядрышками. Под эпидермальным клином находилась богатая крове-

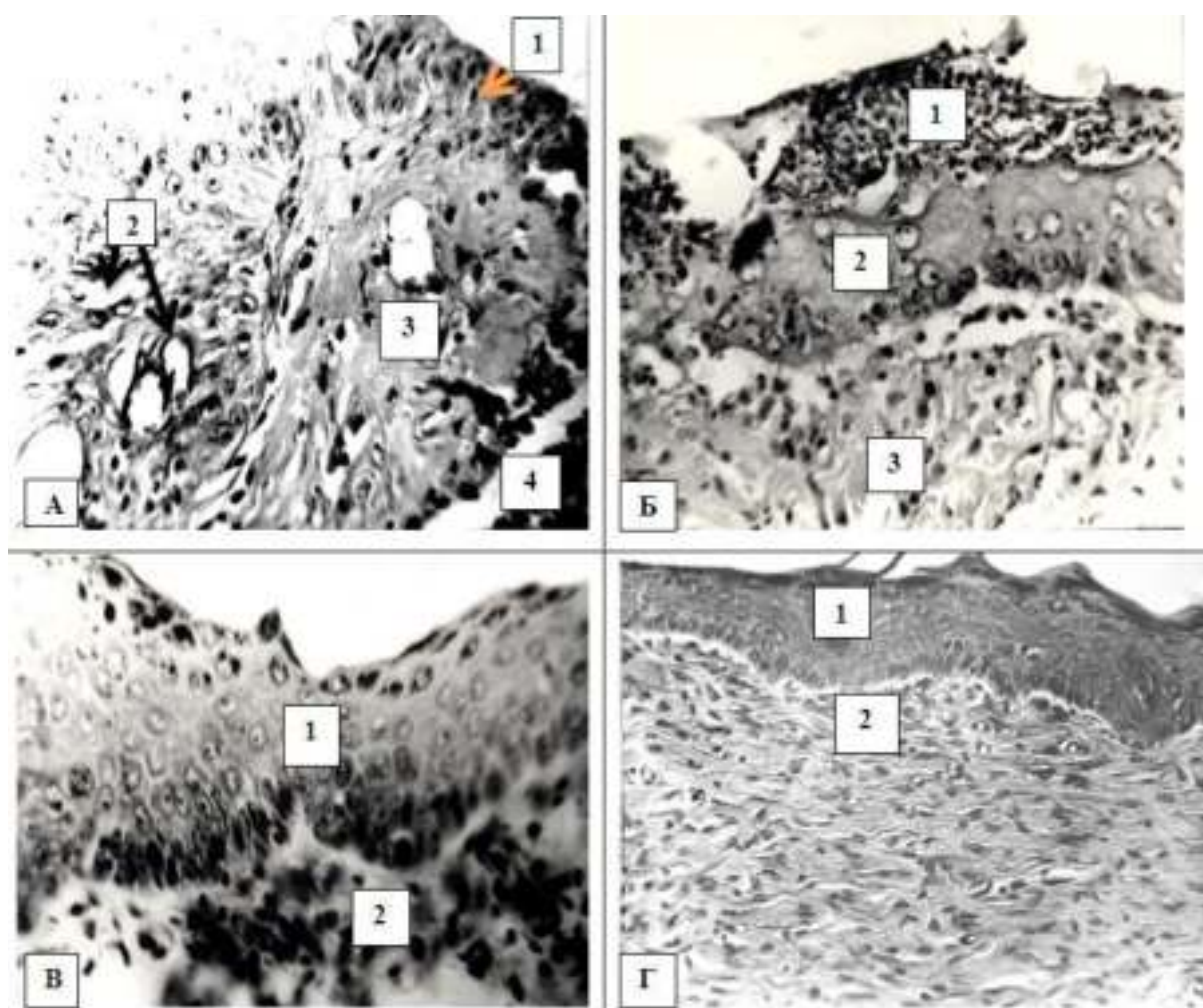


Рисунок 1 – Изменения в коже крыс при нанесении раны в условиях нормотермии. Гематоксилин и эозин. А-В – $\times 200$, Г – $\times 100$: А – через 1 сут после нанесения раны: 1 – эпидермальный клин, нарастающий на раневую поверхность; 2 – полости в эпидермисе, окружающем рану; 3 – грануляционная ткань с опустошенными сосудами; 4 – струп; Б – через 3 суток после нанесения раны: 1 – лейкоцитарный вал; 2 – эпидермальный клин, нарастающий на раневую поверхность; 3 – грануляционная ткань; В – через 5 сут после нанесения раны: 1 – эпидермис регенерата; 2 – грануляционная ткань, в которой преобладают лимфоциты; Г – через 15 сут после нанесения раны: 1 – эпидермис регенерата; 2 – рубцовая соединительная ткань регенерата.

носными микрососудами и клетками грануляционная ткань. В ней обнаруживались нейтрофилы, макрофаги, моноциты, адипоциты и немногочисленные фибробласты.

Через 5 сут эпидермис регенерата, закрывающий раневую поверхность, утолщался, происходила его дифференцировка: в нем появлялся зернистый слой. Однако роговой слой еще отсутствовал (рис. 1В). В отдельных участках эпидермис давал погружной рост в грануляционную ткань. В грануляционной ткани обнаруживалось значительное количество лимфоцитов и фибробластов. Через 10 и 15 сут дифференцировка эпидермиса регенерата была закончена, в нем появлялся выраженный роговой слой. К 15-м суткам граница эпидермиса с подлежащей дермой выравнивалась, в ней отсутствовал сосочковый слой и обнаруживались толстые коллагеновые волокна, характерные для рубцовой ткани. Клинья эпидермиса, погружавшиеся ранее в грануляционную ткань, исчезали. Формировался регенерат дермального типа (рис. 1Г).

При заживлении раны в условиях нормотермии в течение первых трех суток в эпидермисе, окружающей рану, и в эпителии регенерата кератиноциты с активностью ЩФ были немно-

численны. В это время фермент выявлялся в эпителии наружного корневого влагалища волосяного фолликула на границе с межфолликулярным эпидермисом, причем интенсивность окрашивания была максимальной.

Через 5 сут после нанесения раны в эпидермисе, непосредственно ее окружающем, появлялись фосфатазопозитивные клетки. Вначале эти клетки формировали один, а затем, на 7-е сутки наблюдения – 2-3 и более рядов (рис. 2А).

В эпителии наружных корневых влагалищ волосяных фолликулов фермент выявлялся через 5 суток после нанесения раны в основном на границе с межфолликулярным эпидермисом и характеризовался максимальным окрашиванием продукта реакции. В нижних же отделах волосяного фолликула наблюдались лишь небольшие очаги умеренного окрашивания, однако область волосяных луковицы (матрицы) и сосочка имела максимальную степень окрашивания продуктом ферментативной реакции, которое носило сливной характер, так что отдельно эти структуры нельзя было различить. Через 7 сут после нанесения раны распространенность максимальной позитивной реакции на фермент в наружном корневом влагалище волосяных фолликулов была

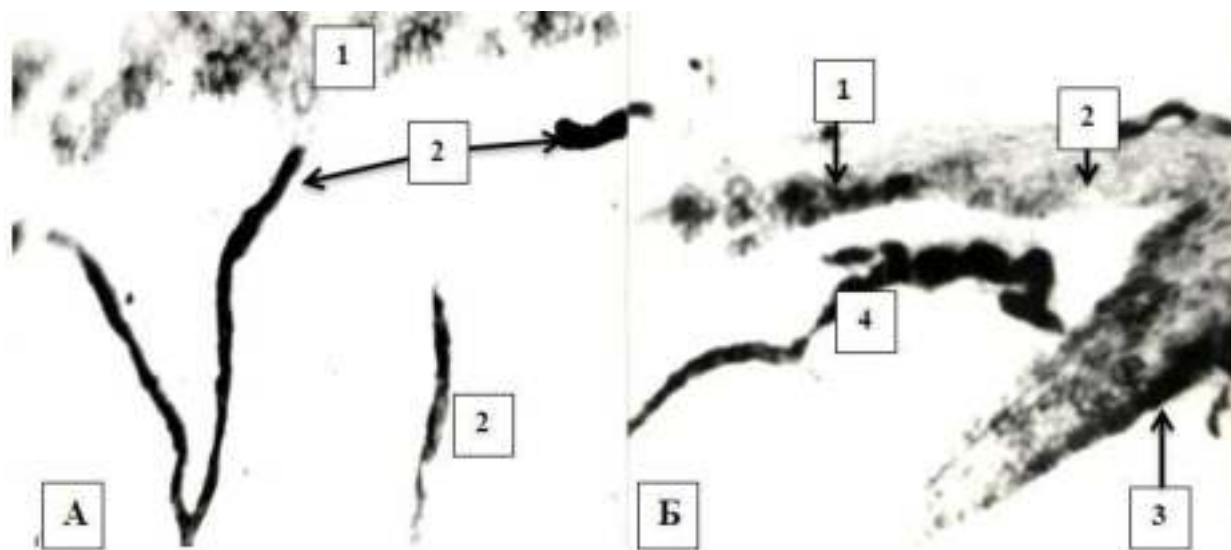


Рисунок 2 – Изменения ЩФ-позитивных стволовых клеток эпидермиса и волосяного фолликула крыс при нанесении раны кожи в условиях нормотермии. Реакция на щелочную фосфатазу. Метод Берстона. X200. А – фосфатазопозитивные стволовые и транзиторные клетки в эпидермисе кожи, непосредственно окружающей рану, через 7 сут после нанесения раны: 1 – эпидермис с фосфатазопозитивными СК и транзиторными клетками; 2 – фосфатазопозитивные кровеносные микрососуды; Б – фосфатазопозитивные стволовые клетки в эпидермисе и волосяном фолликуле кожи, окружающей рану, через 10 сут после нанесения раны: 1 – участок эпидермиса с фосфомоноэстеразоактивными клетками (СК); 2 – участок эпидермиса, в котором СК отсутствуют; 3 – максимальная активность ЩФ в утолщении (bulge) наружного корневого влагалища; 4 – ЩФ-позитивные микрососуды.

более выраженной, фермент выявлялся и в более дистальных отделах волосяного фолликула. Активность фермента в волосяных сосочках и луковицах по-прежнему была максимальной. В это время показатель скорости контракции раны был максимальным, существенно возрастала и интенсивность внераневого вставочного роста.

На 10-е сутки наблюдения у нормотермических животных эпителизация поверхности раны завершалась. В межфолликулярном эпидермисе кожи, окружающей рану, ЩФ выявлялась только в отдельных участках, причем эти участки сочетались с участками, где активность фермента была слабой или он не выявлялся (рис. 2Б). В наружных корневых влагалищах волосяных фолликулов активность фермента была еще высокой, в некоторых участках максимальной. Эти участки соответствуют области локализации bulge. В эпидермисе регенерата фермент выявлялся только в базальных кератиноцитах при его умеренной активности. К этому времени эпителизация раневой поверхности полностью завершалась, и СК bulge внесли в этот процесс, как свидетельствуют полученные данные, свой вклад.

После эпителизации раны интенсивность реакции постепенно снижалась как в эпидермисе регенерата и кожи, окружающей рану, так и в волосяных фолликулах, ее окружающих, а затем

она полностью отсутствовала.

У нормотермических крыс через 5 сут после нанесения раны наблюдалось также максимальное окрашивание тканей регенерата и струпа (рис. 3А). В дерме, окружающей кожу, в это время появлялось окрашивание внеклеточного матрикса (рис. 3Б). Оно имело относительно равномерный характер, умеренный синий цвет, в нем отсутствовали клетки. Окрашивание локализовалось вокруг кровеносных микрососудов микрососуды и волосяных фолликулов. По мере заживления раны объем и интенсивность окрашивания внеклеточного матрикса постепенно снижались, и к 15-20-м суткам оно отсутствовало.

Эпидермис краев раны, напозлающий на подлежащую под ним формирующуюся дерму регенерата, вначале давал в нее погружной рост. Вокруг этих врастающих в грануляционную ткань регенерата клиньев фосфомоноэстеразопозитивного эпидермиса локализовались умеренно окрашенные очаги фосфомоноэстеразопозитивного внеклеточного матрикса. Однако грануляционная ткань регенерата быстро подвергалась фиброзированию, и врастающие в соединительную ткань клинья эпидермиса исчезали вместе с фосфомоноэстеразопозитивным внеклеточным матриксом.

У подвергнутых гипотермическому воздей-

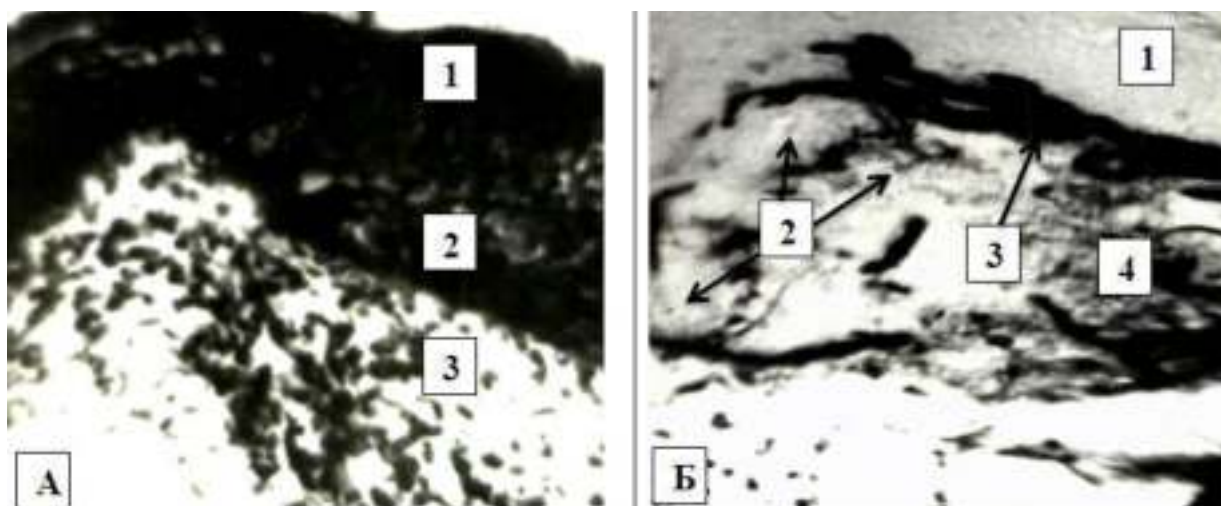


Рисунок 3 – Активность щелочной фосфомоноэстеразы в струпе и эпидермисе, напозлающем на раневую поверхность (А), и в коже, непосредственно окружающей раневую поверхность (Б) через 5 сут после нанесения раны. Метод азосочетания по Берстону. $\times 200$. А: 1 – струп; 2 – эпидермальный клин, напозлающий на раневую поверхность; 3 – грануляционная ткань с фосфатазопозитивными нейтрофильными лейкоцитами и кровеносными микрососудами; Б – фосфомоноэстеразопозитивный внеклеточный матрикс кожи, окружающей рану: 1 – эпидермис кожи; 2, 3 – ЩФ-позитивный матрикс с разной степенью активности фермента вокруг кровеносных микрососудов; 4 – ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс вблизи волосяного фолликула.

ствию животных наблюдалось существенное замедление течения раневого процесса (примерно на 3-5 сут, рис. 4). Грануляционная ткань формировалась медленно и отставала по темпам развития ее у животных, которым рана наносилась в условиях нормотермии.

Замедлялись контракция раны, интенсивность вне раневого вставочного роста. Из кожи, окружающей рану, формировался эпидермальный клин, который был инфильтрирован нейтрофилами (рис. 4А). Он был значительно меньше,

чем при нормотермии. Возможно, это мешало контракции раны, ее эпителизации и вне раневого вставочному росту в ранние сроки раневого процесса. В связи с таким отставанием эпителизация не завершалась полностью даже к 15-20-м суткам наблюдения.

В грануляционной ткани содержание клеток было снижено вплоть до 5-и суток наблюдения, при этом среди них было большое количество деформированных адипоцитов (рис. 4Б). Вместе с тем, к этому времени клин эпидермиса,

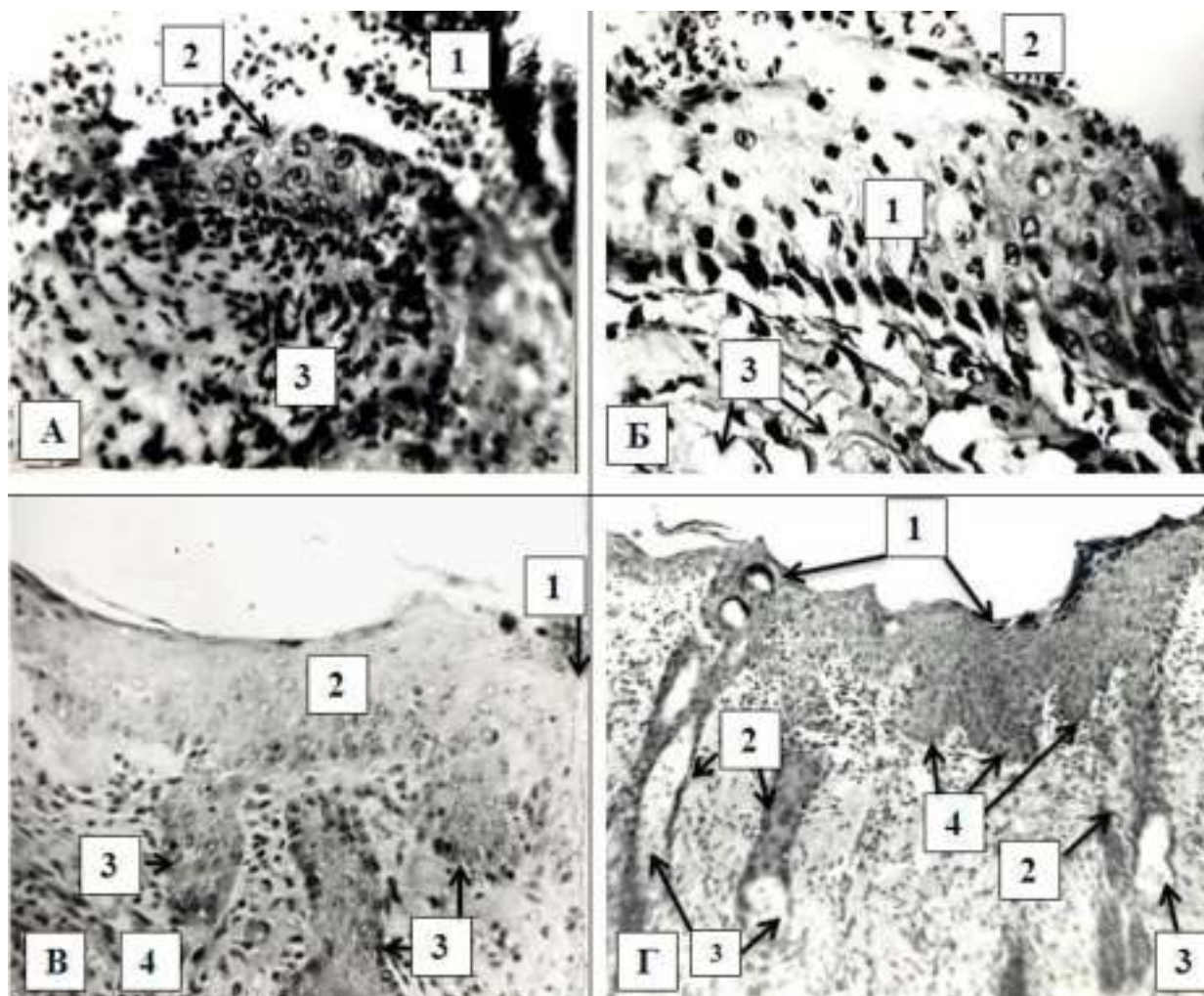


Рисунок 4 – Изменения в коже крыс при нанесении раны на фоне общей глубокой пролонгированной гипотермии. Гематоксилин и эозин. А-В – $\times 200$, Г – $\times 100$. А – через 3 сут, Б – через 5 сут, В – через 10 сут, Г – через 20 сут после нанесения раны. А: 1 – лейкоцитарный вал; 2 – эпидермальный клин, нарастающий на раневую поверхность; 3 – грануляционная ткань; Б: 1 – эпидермис, мигрирующий на раневую поверхность, с межклеточными промежутками между кератиноцитами и инфильтрированный нейтрофилами; 3 – грануляционная ткань, богатая адипоцитами; В: 1 – граница между эпидермисом кожи, окружающей рану, и эпидермисом регенерата; 2 – эпидермис регенерата; 3 – погружной рост эпидермиса регенерата в грануляционную ткань, содержащую небольшое количество клеток; Г: 1 – эпидермис регенерата, не завершившего дифференцировку (отсутствуют зернистый и роговой слои; расстояние между стрелками); 2 – вновь образованные волосные фолликулы; 3 – вновь образованные сальные железы; 4 – погружной рост недифференцированного эпидермиса в подлежащую дерму.

наползающего на поверхность раны, был достаточно выраженным (рис. 4Б). К 10-м суткам наблюдения в подлежащей грануляционной ткани уменьшалось количество нейтрофилов. Эпидермис регенерата формировал клинья, врастающие в подлежащую грануляционную ткань (рис. 4В).

Через 20 сут после нанесения повреждения зона повреждения у большинства животных была полностью эпителизирована, а струп отторгнут. Лишь у некоторых животных струп сохранялся. Во вновь образованном эпидермисе регенерата наблюдались небольшие участки с неполной его дифференцировкой – отсутствовали зернистый и роговой слои. В этих участках, очевидно, продолжалось образование волосяных фолликулов, во всяком случае, обнаруживались достаточно глубокие погружения эпителия в подлежащую дерму по типу плакод (рис. 4Г). Через 30 сут волосяной покров с салынными железами полностью восстанавливался, при этом внешне он выглядел более густым, чем на соседних участках кожи.

Через 5 сут после нанесения раны в кератиноцитах области утолщения (bulge) наружного корневого влагалища волосяного фолликула кожи, прилегающей к ране, наблюдалась максимальная активность ЩФ. Клетки из утолщения перемещались в сторону межфолликулярного эпидермиса, в кератиноцитах которого фермент вначале выявлялся в незначительном количестве. Здесь ЩФ-позитивные стволовые клетки еще были единичными, формировали небольшие скопления или отсутствовали. В препаратах выявлялись ЩФ-позитивные гемокапилляры. Вокруг волосяных фолликулов определялся ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс с низкой активностью фермента (рис. 5А).

Через 7 сут после нанесения раны ЩФ-позитивные клетки из области утолщения (bulge) наружных корневых влагалищ фолликулов кожи, окружающей рану, распространялись как в лежащие ниже утолщений участки влагалищ, так и в сторону межфолликулярного эпидермиса. Во всех указанных зонах активность ЩФ становилось максимальной, окрашивание на фермент носило сливной характер. В межфолликулярном эпидермисе ЩФ-позитивные клетки обнаруживались и в клетках шиповатого слоя. Максимальную активность в отношении ЩФ проявляли также гемомикрососуды дермы (рис. 5Б).

В струпе, покрывающем поверхность раны, через 1 сут после нанесения травмы активность ЩФ была низкой. Через 7 сут после травмирова-

ния в струпе и базальном слое эпидермиса формирующегося эпидермального клина регенерата определялась максимальная активность ЩФ. В это время в коже, окружающей рану, отмечалось резкое увеличение активности ЩФ. Это отмечалось не только в утолщении наружного корневого влагалища фолликулов, но и в межфолликулярном эпидермисе, а также в эпителии наружного корневого влагалища, находящемся дистальнее bulge. Внеклеточный матрикс в окружении волосяных фолликулов проявлял достаточно высокую активность фермента (рис. 5В, 5Г). Фермент выявлялся также в относительно немногочисленных нейтрофилах. Максимальная активность фермента определялась также в микрососудах дермы. В волосяных сосочках и эпителии волосяной луковицы волосяных фолликулов кожи, окружающей рану, определялась максимальная активность ЩФ, окрашивание на продукт реакции носило сливной характер, и невозможно было определить границу между этими структурами.

В последующие сроки наблюдения (10-20-сут) активность щелочной фосфомоноэстеразы оставалась по-прежнему высокой в межфолликулярном эпидермисе и в эпителии наружных корневых влагалищ волосяных фолликулов кожи, окружающей рану. Высокой также она была и в аналогичных структурах формирующихся волос. Существенное снижение активности фермента наблюдалось только к завершению эксперимента (через 30 сут после травмирования кожи).

Установленные в данном исследовании факты представляется возможным объяснить следующим образом. Основной задачей раневого процесса в коже является быстрее закрытие дефекта для предотвращения воздействия на организм вредных, в том числе и микробных факторов. Восстановление первоначальной структуры кожи при этом является второстепенным моментом, и организм от него просто-напросто отказывается, ускоренными темпами закрывая дефект. При этом регенеративный рост эпидермиса опережает таковой рост соединительной ткани. После закрытия дефекта происходит быстрое созревание грануляционной ткани регенерата с формированием соединительнотканного рубца. В свою очередь, образующаяся плотная рубцовая соединительная регенерата разрушает врастающие в грануляционную ткань в начале регенераторного процесса клинья наползающего на регенерат эпидермиса краев раны и отменяет возможность дальнейшего их развития и превра-

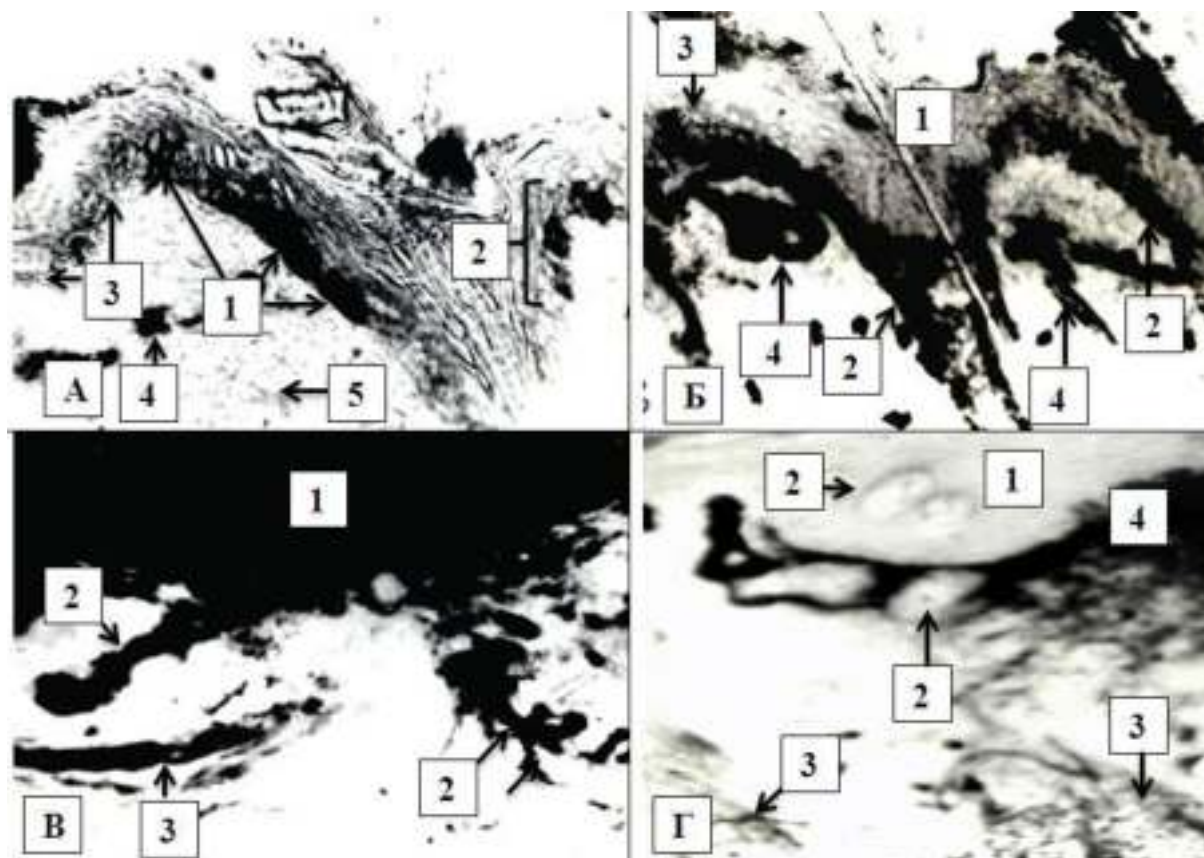


Рисунок 5 – Изменения в коже крыс активности ЩФ при нанесении раны на фоне общей глубокой пролонгированной гипотермии. Реакция Берстона на щелочную фосфоэстеразу. А, Б – $\times 200$, В, Г – $\times 100$. А – через 5 сут после нанесения раны: 1 – максимальная активность ЩФ в кератиноцитах области утолщения (bulge) наружного корневого волосяного фолликула кожи, прилегающей к ране, клетки которого перемещаются в сторону межфолликулярного эпителия (2); 3 – область межфолликулярного эпидермиса, где ЩФ-позитивные стволовые клетки еще единичны или отсутствуют; 4 – ЩФ-позитивные микрогемососуды; 5 – ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс с низкой активностью ЩФ; Б – через 7 сут после нанесения раны: 1 – эпидермис кожи, окружающей рану; 2 – эпителий утолщения наружного корневого влагалища с максимальной активностью фермента; 3 – межфолликулярный эпидермис с максимальной активностью ЩФ; 4 – гемомикрососуды с максимальной активностью ЩФ; В – кожа регенерата через 7 сут после нанесения травмы: 1 – максимальная активность ЩФ в струпе и базальном слое эпидермиса регенерата; 2 – погружной рост эпителия регенерата в грануляционную ткань со скудным клеточным составом; 3 – гемомикрососуд с максимальной активностью ЩФ; Г – ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс вокруг формирующихся волосяных фолликулов регенерата через 20 сут после нанесения раны: 1 – эпидермис регенерата; 2 – поперечные срезы формирующихся волосяных фолликулов регенерата; 3 – ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс с умеренной активностью ЩФ; 4 – ЩФ-позитивный материал с максимальной активностью фермента.

щения в волосяные фолликулы. Это препятствует реализации полноценной регенерации кожи и формированию других органов общего покрова. В результате тканеспецифической регенерации формируется регенерат дермального типа.

При гипотермическом воздействии регенераторный процесс существенно замедляется. Это проявляется персистенцией грануляционной ткани и задержкой эпителизации. Далее первоначальная задержка регенерации сменяется активацией морфогенетических процессов. Создаются условия для длительного пребывания эпидермиса в регенеративном состоянии с персистенцией фосфатазопозитивных стволовых клеток, которые не только восстанавливают межфолликулярный эпидермис, но и создают дериваты кожи. В ходе их образования наблюдается не только формирование волосяного покрова и сальных желез, но и своеобразная суперкомпенсация: волосяной покров оказывается более густым. Такая супер-

цией морфогенетических процессов. Создаются условия для длительного пребывания эпидермиса в регенеративном состоянии с персистенцией фосфатазопозитивных стволовых клеток, которые не только восстанавливают межфолликулярный эпидермис, но и создают дериваты кожи. В ходе их образования наблюдается не только формирование волосяного покрова и сальных желез, но и своеобразная суперкомпенсация: волосяной покров оказывается более густым. Такая супер-

компенсация является свойством многих восстановительных процессов в других органах как проявление готовности к возможным повторным воздействиям стрессорных факторов (Л.Д. Лиознер, 1982).

В данной работе установлено окрашивание на щелочную фосфомоноэстеразу струпа, а также внеклеточного матрикса регенерата и дермы кожи, окружающей рану. Этот факт ранее в доступной литературе не обсуждался. Можно высказать следующие предположения в отношении его возникновения. Наличие ЩФ в струпе можно объяснить тем, что в нем, как известно, в большом количестве присутствуют нейтрофильные гранулоциты, прежде всего формирующие лейкоцитарный вал, в том числе и погибшие. Эти клетки содержат в своих гранулах щелочную фосфомоноэстеразу. При разрушении их ЩФ может выходить из клеток и давать положительную реакцию в лейкоцитарном вале и некоторое время в струпе. Такое же объяснение можно дать и положительной реакции на фермент грануляционной ткани регенерата, в которой в лейкоцитарную фазу воспалительного процесса существенно преобладают нейтрофильные лейкоциты.

Окрашивание внеклеточного матрикса вокруг ЩФ-позитивных волосяных фолликулов кожи, окружающей рану, и заново формирующихся волосяных фолликулов регенерата можно было бы аргументировать диффузией продукта ферментативной реакции из клеток во внеклеточный матрикс. Однако правомочна и другая точка зрения: в него диффундирует сама щелочная фосфомоноэстераза. Если это так, то данный факт можно расценить как адаптивно-компенсаторное явление, появляющееся в момент наиболее интенсивных морфогенетических процессов. В качестве подтверждения этой точки зрения можно привести данные И.А. Мучкаевой и соавт. (2014), которые указывают, что при культивировании стволовые клетки секретируют в культуральную среду щелочную и кислую фосфомоноэстеразы и другие факторы [13]. Щелочная фосфомоноэстераза является наиболее точным маркером стволовых клеток. Ее связывают с индуктивным действием на морфогенетические процессы. Поэтому в коже наибольшая экспрессия этого фермента определяется в раннем анагене. Он является индикатором индуктивного влияния дермального сосочка на прилежащие к нему клетки волосяной луковицы (матрицы), а также, возможно, аналогичного влияния на эпидермис и

эпителий волосяного фолликула различных регуляторных факторов, исходящих из подлежащей дермы. Однако в культуре клеток со временем многие белки, характерные для интактных клеток дермального сосочка, в том числе и щелочная фосфомоноэстераза, практически не определяются, и индукционный потенциал клеток исчезает. Это, очевидно, можно связать с изменением клеточного микроокружения в культуре ткани [13]. Наверное, эти факты можно экстраполировать и на ситуацию *in vivo*.

Одним из кандидатов на источник стволовых клеток кожи и, следовательно, щелочной фосфомоноэстеразы может являться белая жировая ткань (БелЖТ). В норме кожа является местом одного из самых крупных скоплений этой ткани, поскольку ею сформирован самый протяженный слой органа – гиподерма. Жировая ткань из гиподермы на значительном протяжении проникает и в дерму. Вокруг волосяных фолликулов, сальных и потовых желез (т.е. источников стволовых клеток) она образует мощные муфты.

Давно было показано (Н.Н. Аничков и соавт., 1951 и др.), что жировая ткань активно участвует в регенераторном процессе в коже. В ней первой появляются клетки воспалительного инфильтрата и тонкостенные кровеносные микрососуды. На основе этой ткани формируется грануляционная соединительная ткань, являющаяся морфогенетически активной тканью. В настоящем исследовании было показано, что большое количество жировых клеток (адипоцитов) находится под нарастающим на раневую поверхность эпидермисом у животных, которым рана наносилась в условиях воздействия пролонгированной глубокой гипотермии.

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 том же объеме костного мозга. При трансплантации БелЖТ она оказывает на репаративные процессы в зоне трансплантации отчетливое стимулирующее влияние, обусловленное кумулятивным действием стволовых клеток, входящих в ее состав. Эта особенность стволовых клеток жировой ткани основывается на значительной эндокринной активности. Они продуцируют FGF (фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGFβ (трансформирующий фактор роста β), IGF (инсулиноподобный фактор роста), PDGF (тромбо-

цитарный фактор роста). Эти факторы способны стимулировать неоангиогенез и регенерацию адипоцитов [15]. Данное свойство жировой ткани в последнее время стали использовать для ее трансплантации с косметической целью.

В связи с вышесказанным, тесные структурные взаимоотношения эпидермального регенерата с жировой тканью можно, очевидно, считать не случайными: она как ткань, содержащая в большом количестве стволовые (стромальные) клетки, может оказывать на морфогенетические потенции регенерата посредством секреции ЩФ и перечисленных выше ростовых факторов стимулирующее влияние.

Kang S.K. и соавт. (2003) указывают, что дифференцировочные потенции СКЖТ достаточно широкие. Считается и доказано экспериментально, что эти клетки способны дифференцироваться не только в клетки мезенхимного происхождения (фибробласты, адипоциты, хондро- и остециты, гладкие миоциты), но и в клетки немезенхимного происхождения: нейроны, гепатоциты, панкреатоциты и кардиомиоциты [16]. Возможно, эти потенции распространяются и на кератиноциты.

В настоящее время показано, что стволовые клетки волосяного фолликула располагаются преимущественно не в области волосяной луковицы, а в области утолщения, выпуклости (англ. bulge) [17]. Это утолщение находится на уровне прикрепления к дермальному влагалищу волосяного фолликула мышцы, поднимающей волос, и образовано клетками наружного корневого влагалища. Показано, что в утолщении находится около 95% стволовых клеток волосяного фолликула и лишь 5% их находится в волосяной луковице (матриксе). По данным R.F. Oliver (1996), при удалении нижней трети волосяного фолликула матрикс формируется из верхней его трети, т.е. из bulge [18].

Было также показано, что при физиологической регенерации кожи стволовые клетки волосяного фолликула не участвуют в восстановлении межфолликулярного эпидермиса. Иная ситуация наблюдается при заживлении неглубоких кожных ран. В этом случае межфолликулярный эпителий восстанавливается за счет митотического деления и миграции на поверхность раны потомков стволовых клеток bulge эпителия наружного корневого влагалища фолликула. Эти клетки эпителизируют раневую поверхность, однако через несколько недель после заживления

раны их потомки из межфолликулярного эпителия исчезают. На основании этого авторами наблюдения [19] делают заключение, что для эпителиальных структур в коже существует популяция стволовых клеток, обладающих разными пролиферативными потенциями, причем наибольшими потенциями обладают клетки волосяного фолликула. Такими клетками являются клетки утолщения (bulge) [17]. Это же указывает на наличие в межфолликулярном эпидермисе собственных стволовых клеток [20].

В настоящем исследовании показано, что в обоих вариантах нанесения раны изменения в коже, окружающей рану, и в регенерате наблюдаются похожие изменения. Вначале активность ЩФ резко повышается в области утолщения наружного корневого влагалища волосяных фолликулов кожи вокруг раны. С течением времени наблюдается расширение области активации фермента как в сторону межфолликулярного эпидермиса, так и в дистальном направлении, в сторону волосяной луковицы. И, наконец, ферментсодержащие стволовые клетки появляются в эпидермисе регенерата. Разница заключается лишь в том, что, во-первых, при нанесении раны в условиях нормотермии ее заживление осуществлялось гистотипически, так как быстро сформировавшийся соединительнотканый рубец заблокировал все морфогенетические процессы, и дериваты эпидермиса не могли сформироваться. Контракция краев раны у этих животных осуществлялась быстро и интенсивно с резким пиком активности на 7-е сутки наблюдения. Это способствовало быстрой эпителизации раны. Уже через 1 сут после нанесения раны из участков кожи, непосредственно окружающих ее, формировался эпителиальный клин, который нарастал на раневую поверхность. В последующем он увеличивался в размерах и формировал небольшие участки погружного роста. Эти участки быстро исчезали, и эпителизация раневой поверхности завершалась к 10-м суткам. К этому же времени в основном происходило и завершение созревания рубцовой ткани. В эпителии регенерата, а также эпидермиса и волосяных фолликулов кожи, окружающей рану, выявлялась высокая активность ЩФ. При этом в эпителии наружного корневого влагалища участки с ЩФ-позитивными кератиноцитами были более распространенными и интенсивно окрашенными, чем в межфолликулярном эпителии. Это может означать, что эпителий волосяных фолликулов содержит ЩФ-позитивные

стволовые клетки, которые мигрируют в сторону межфолликулярного эпидермиса и затем эпителии регенерата, участвуя в эпителизации раны.

Согласно Р. Каур (2006), в межфолликулярном эпидермисе имеются собственные стволовые клетки, пролиферативные потенции которых уступают таковым у фолликулярных стволовых клеток [20]. Поэтому вполне возможно предположить, что СК bulge наружного корневого влагалища принимают участие (и более значительное, чем СК межфолликулярного эпидермиса) в формировании эпидермального клина, мигрирующего на раневую поверхность, и плакоды, из которой сформируются новые волосы. Вновь образовавшиеся волосяные фолликулы, очевидно, сами в последующем могут быть донорами СК для новых волосяных фолликулов. Можно предположить также, что СК межфолликулярного эпидермиса включаются в эпителизацию раневой поверхности раньше, но в меньшем объеме, чем СК волосяных фолликулов, окружающих рану.

При нанесении раны в условиях пролонгированной гипотермии наблюдалось резкое замедление заживления раны. Скорость ее контракции при этом значительно отставала от таковой у нормотермических животных. Полное закрытие раневой поверхности в основном завершалось к 20-м суткам наблюдения. По сравнению с нормотермическими крысами значительно запаздывало формирование грануляционной ткани и ее созревание. Поэтому эпидермальный пласт нарастал на молодую соединительную ткань. Это создавало условие для тесного и эффективного взаимодействия двух видов тканей разного происхождения в морфогенетических процессах.

Как показано в работе С.Е. Millar (2002), в эмбриогенезе развитие волосяного фолликула регулируется несколькими этапами эпителио-мезенхимных взаимодействий [21]. Под влиянием первого сигнала эпидермальные кератиноциты формируют плакodu волосяного фолликула. В дальнейшем паттерн расположения волос регулируется соотношением стимуляторов и ингибиторов фолликулогенеза. Взаимодействие между мезенхимой и эпидермальной плакодой управляет делением клеток как в плакоте, так и в мезенхиме. Это приводит к формированию дермального сосочка и вращанию тяжа эпителиальных клеток плакоды в дерму. Последующие сигналы, исходящие из формирующейся дермы, приводят к началу дифференцировки специализированных клеточных типов, а также к определению формы

волоса и его полярности.

Очевидно, нечто подобное происходит и во время формирования волос в регенерате при заживлении кожной раны, нанесенной в условиях действия на организм животных пролонгированной глубокой гипотермии. Как отмечал еще Л.Д. Лиознер (1982), регенераторный процесс имеет существенное сходство с эмбриональным гистогенезом. Для него также важны тесные взаимодействия с помощью медиаторов ткани эктодермального происхождения (эпидермиса) и мезенхимного происхождения (молодой соединительной ткани, какой является грануляционная ткань).

Заключение

1. Нанесение раны кожи на фоне пролонгированной глубокой гипотермии приводит к формированию регенерата кожного типа с восстановлением волос и сальных желез. Это связано с задержкой формирования грануляционной ткани, последующего замещения ее на зрелую соединительную ткань, угнетением воспалительной реакции и замедлением контракции раны.

2. В эпителизации поверхности раны и последующем формировании дериватов кожи ведущая роль принадлежит эпителию утолщения (bulge) наружных корневых влагалищ волосяных фолликулов кожи, окружающей рану. Вначале происходит увеличение количества активности ЩФ в стволовых клетках утолщения, а затем с течением времени они распространяются в сторону межфолликулярного эпителия, затем регенерата, а также дистально в направлении волосяной матрицы. В результате в межфолликулярном эпидермисе, ранее почти не содержащем ЩФ-позитивных клеток, они начинают выявляться и затем дают на всем протяжении резко позитивную реакцию на фермент.

3. Параллельно с активацией волосяных фолликулов кожи, окружающей рану, вокруг них появляется ЩФ-позитивный внеклеточный матрикс. Источником ЩФ в нем могут быть резко ЩФ-позитивные микрососуды. Не исключается роль и клеток жировой ткани. Щелочная фосфомоноэстераза ЩФ-позитивного матрикса, очевидно, может содействовать органотипической регенерации кожи.

4. Органотипической регенерации кожи после нанесения раны наряду с персистенцией этой раны способствует характерная динамика ЩФ-

позитивных стволовых клеток фолликулов, межфолликулярного эпидермиса кожи, окружающей рану, и эпидермиса регенерата.

Литература

1. Ефимов, Е. А. Посттравматическая регенерация кожи / Е. А. Ефимов. – М., 1975. – 168 с.
2. Раны и раневая инфекция : рук. для врачей / под ред. Б. М. Костюченко, М. И. Кузина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.
3. Ефимов, Е. А. О возможности влияния механического фактора на полноту восстановления кожи на спине у крыс / Е. А. Ефимов, Т. В. Букина, В. Е. Кобзарь // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1988. – Т. 106, № 11. – С. 224–226.
4. Ефимов, Е. А. О перестройке регенератов дермального типа у крыс / Е. А. Ефимов, Т. В. Букина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, № 10. – С. 432–434.
5. Мяделец, О. Д. Пролиферация, дифференцировка и апоптоз кератиноцитов эпидермиса при посттравматической регенерации кожи у крыс с различной реактивностью / О. Д. Мяделец // Онтогенез. – 1995. – № 1. – С. 54–61.
6. Мяделец, О. Д. Динамика популяции нейтрофильных лейкоцитов при заживлении кожной раны, нанесенной в условиях нормо- и гипотермии / О. Д. Мяделец, А. Ф. Суханов, Е. Ф. Пчельникова // Патол. физиология и эксперим. медицина. – 1993. – № 3. – С. 47–50.
7. Мяделец, О. Д. Морфофункциональные изменения в тромбоцитарном диффероне при заживлении кожной раны / О. Д. Мяделец, Е. Ф. Пчельников // Здравоохранение Беларуси. – 1992. – № 4. – С. 36–40.
8. Мяделец, О. Д. Изменения популяции макрофагов кожи и регионарного лимфоузла при заживлении кожных ран, нанесенных в условиях общей глубокой пролонгированной гипотермии / О. Д. Мяделец // Морфология. – 1994. – № 1/3. – С. 150–158.
9. Мяделец, О. Д. Исследование органотипической регенерации кожи при нанесении раны на фоне общей глубокой гипотермии организма / О. Д. Мяделец // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1993. – № 3. – С. 47–50.
10. Мяделец, О. Д. Исследование органотипической реге-

нерации кожи при нанесении раны на фоне общей глубокой гипотермии организма / О. Д. Мяделец // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 33–36.

11. Системная компьютерная биология / под ред. В. А. Иванисенко [и др.]. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2008. – 769 с.
12. p63 identifies keratinocyte stem cells / G. Pellegrini [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001 Mar. – Vol. 98, N 6. – P. 3156–3161.
13. Репрограммирование клеток дермальной папиллы человека до плюрипотентного состояния / И. А. Мучкаева [и др.] // Acta Nature. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 48–57.
14. Борисов, В. А. Методика искусственной гипотермии на мелких лабораторных животных / В. А. Борисов, О. Д. Мяделец, В. Н. Бринкевич // Кробиология. – 1989. – № 4. – С. 49–50.
15. Парфенова, Е. В. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, Д. О. Трактеев, В. А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4–35.
16. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats / S. K. Kang [et al.] // Exp. Neurol. – 2003 Oct. – Vol. 183, N 2. – P. 355–366.
17. Cotsarelis, G. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis / G. Cotsarelis, T. T. Sun, R. M. Lavker // Cell. – 1990 Jun. – Vol. 61, N 7. – P. 1329–1337.
18. Oliver, R. F. Histological studies of whisker regeneration in the hooded rat / R. F. Oliver // J. Embryol. Exp. Morphol. – 1996 Oct. – Vol. 16, N 2. – P. 231–244.
19. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis / M. Ito [et al.] // Nat. Med. – 2005 Dec. – Vol. 11, N 12. – P. 1351–1354.
20. Kaur, P. Interfollicular epidermal stem cells: identification, challenges, potential / P. Kaur // J. Invest. Dermatol. – 2006 Jul. – Vol. 126, N 7. – P. 1450–1458.
21. Millar, S. E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development / S. E. Millar // Invest. Dermatol. – 2002 Feb. – Vol. 118, N 2. – P. 216–225.

Поступила 10.04.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Efimov EA. Post-traumatic regeneration of the skin Moscow, RF; 1975. 168 p. (In Russ.)
2. Kostyuchenok BM, Kuzin MI, red. Wounds and wound infection: ruk dlia vrachei. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 592 p. (In Russ.)
3. Efimov EA, Bukina TV, Kobzar' VE. On the influence of mechanical factor on the completeness of recovery of the skin on the back of rats. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 1988;106(11):224-6. (In Russ.)
4. Efimov EA, Bukina TV. On restructuring of dermal-type

regenerates in rats. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 1990;110(10):432-4. (In Russ.)

5. Myadelets OD. Proliferation, differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes in post-traumatic skin regeneration in rats with different reactivity. Ontogenez. 1995;(1):54-61. (In Russ.)
6. Myadelets OD, Sukhanov AF, Pchel'nikova EF. The dynamics of a population of neutrophils in the healing of skin wounds in conditions of normo - and hypothermia. Patol Fiziologii Eksperim Meditsina. 1993;(3):47-50. (In Russ.)
7. Myadelets OD, Pchel'nikov EF. Morphofunctional changes

- in the platelet differon in the healing of skin wounds. *Zdravookhranenie Belarusi*. 1992;(4):36-40. (In Russ.)
8. Myadelets OD. Changes in the population of skin macrophages and regional lymph node in the healing of skin wounds inflicted in the conditions of General deep prolonged hypothermia. *Morfologiya*. 1994;(1-3):150-8. (In Russ.)
9. Myadelets OD. Study of organotypic regeneration of the skin when applying the wound on the background of the General deep hypothermia of the body. *Patol Fiziologiya Eksperim Terapiia*. 1993;(3):47-50. (In Russ.)
10. Myadelets OD. Study of organotypic regeneration of the skin when applying the wound on the background of the General deep hypothermia of the body. *Patol Fiziologiya Eksperim Terapiia*. 1994;(2):33-6. (In Russ.)
11. Ivanisenko VA, Likhoshvay VA, Kolchanov NA, Goncharov SS, red. System computer biology. Novosibirsk, RF: Izd-vo SO RAN; 2008. 769 p. (In Russ.)
12. Pellegrini G, Dellambra E, Golisano O, Martinelli E, Fantozzi I, Bondanza S, et al. p63 identifies keratinocyte stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar;98(6):3156-61.
13. 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.)
14. Borisov VA, Myadelets OD, Brinkevich VN. Methods of artificial hypothermia in small laboratory animals. *Kriobiologiya*. 1989;(4):49-50. (In Russ.)
15. 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.)
16. Kang SK, Lee DH, Bae YC, Kim HK, Baik SY, Jung JS. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol*. 2003 Oct;183(2):355-66.
17. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990 Jun;61(7):1329-37.
18. Oliver RF. Histological studies of whisker regeneration in the hooded rat. *J Embryol Exp Morphol*. 1966 Oct;16(2):231-44.
19. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med*. 2005 Dec;11(12):1351-4. Epub 2005 Nov 20. doi: 10.1038/nm1328
20. Kaur P. Interfollicular epidermal stem cells: identification, challenges, potential. *J Invest Dermatol*. 2006 Jul;126(7):1450-8. doi: 10.1038/sj.jid.5700184
21. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol*. 2002 Feb;118(2):216-25. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01670.x

Submitted 10.04.2018

Accepted 31.05.2018

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.

ОБРАЗУЮЩИЕ БИОПЛЕНКУ МИКРООРГАНИЗМЫ И ФЕРМЕНТЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИАЛАДЕНИТОВ

ГОНЧАРОВА А.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 58-66.

BIOFILM FORMING MICROORGANISMS AND ORAL FLUID ENZYMES IN THE PATHOGENESIS OF SIALADENITIS

GONCHAROVA A.I.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):58-66.

Резюме.

Цель исследования – изучить этиологическую структуру, уровень sIgA в ротовой жидкости и IL-1 β в сыворотке крови, ферментативную активность ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами.

Материал и методы. Обследованы 86 пациентов с сиаладенитами. Пациенты находились на стационарном лечении в УЗ «Витебская областная клиническая больница». Выделены и идентифицированы микроорганизмы протоковой слюны пациентов с сиаладенитами, определена способность выделенных изолятов к формированию биопленки, оценена чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам в составе биопленки; изучены способность сыворотки крови пациентов с сиаладенитами разрушать матрикс биопленки и эластазная и БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости, исследовано содержание IL-1 β в сыворотке крови пациентов с сиаладенитами и иммуноферментным методом определен уровень sIgA в ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами. Результаты. В 77,9% случаев подтверждено значение микробного фактора, среди выделенных изолятов преобладали представители рода *Streptococcus* (45,8%) и *Staphylococcus* (32,9%). Наибольшей способностью к формированию микробной пленки среди часто встречающихся изолятов обладали представители вида *S. aureus* – 24,45; 20,27-49,29 мкг/лунку. При сравнении МПК₉₀ *S. aureus* в составе биопленок по сравнению с плактонными формами к антибиотикам обнаружено, что МПК₉₀ выросла от 8,5 до 99 раз. Наиболее эффективными в отношении *S. aureus* являются имипенем, меропенем, ванкомицин и ципрофлоксацин. Предрасполагающим фактором риска развития сиаладенитов является снижение уровня sIgA в ротовой жидкости $\leq 0,16$ мг/мл и низкая способность расщеплять матрикс биопленки – $\leq 11,28$ мкг/мл. Среди изученных факторов наиболее значимым является применение в качестве дополнительного диагностического критерия сиаладенитов определение уровня активности эластазы ротовой жидкости $\geq 0,005$ пкат.

Закключение. Изучена этиологическая структура, уровень sIgA в ротовой жидкости и IL-1 β в сыворотке крови, ферментативная активность ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами.

Ключевые слова: сиаладенит, биопленка, эластазная активность, БАПНА-амидазная активность, IL-1 β , sIgA.

Abstract.

Objectives. To study the etiological structure, the level of sIgA in the oral fluid and IL-1 β in the blood serum, the enzymatic activity of the oral fluid in patients with sialadenitis.

Material and methods. 86 patients with sialadenitis were examined. These patients underwent inpatient treatment in the Vitebsk Regional Clinical Hospital. The isolation and identification of ductal saliva microorganisms in patients with sialadenitis were carried out, the ability of isolates to form biofilms was determined, sensitivity assessment of the isolated microorganisms to antibiotics in biofilm was performed; the ability of patients' blood serum to destroy the biofilm matrix was also studied; the elastase and BAPNA amidase activity of the oral fluid was determined; the IL-1 β content in the blood serum was evaluated and the level of sIgA in the oral fluid of patients with sialadenitis was determined.

Results. In 77,9 per cent of cases, the value of the microbial factor was confirmed, among the isolated isolates, representatives of the genus *Streptococcus* (45,8%) and representatives of the genus *Staphylococcus* (32,9%) prevailed. The greatest ability to form a microbial film among the frequently occurring isolates belonged to representatives of the species *S. aureus* – 24,45; 20,27–49,29 µg / socket. While comparing the MİK₉₀ *S. aureus* in plankton forms and biofilms it was found increased from 8,5 to 99 times. The most effective against *S. aureus* are imipenem, meropenem, vancomycin and ciprofloxacin. A predisposing risk factor for the development of sialadenitis is a decrease in sIgA in the oral fluid ≤ 0,16 mg / ml, along with a new risk factor for the development of inflammatory diseases of the large salivary glands, such as the low ability to cleave the biofilm matrix – ≤ 11,28 mkg / ml. However, the most significant out of the studied factors is the use of determining the activity level of the oral fluid elastase ≥ 0,005 pc as an additional diagnostic criterion for the development of sialadenitis.

Conclusions. The etiological structure, the level of sIgA in the oral fluid and IL-1β in the blood serum, the enzymatic activity of the oral fluid of patients with sialadenitis were studied.

Key words: sialadenitis, biofilm, elastase activity, BAPNA amidase activity, IL-1β, sIgA.

В последние десятилетия не наблюдается тенденции сокращения частоты встречаемости поражений слюнных желез в общей структуре патологических процессов челюстно-лицевой области. По данным ряда авторов, наиболее часто выделяли изоляты *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli* и представители рода *Streptococcus* [1].

Секреторный IgA (sIgA) представляет собой один из основных иммуноглобулиновых изотипов слюны и всех других секретов слизистых оболочек организма. Секреторный IgA связывает микроорганизмы и нейтрализует токсины, ингибирует связывание вирусов и бактерий с поверхностью слизистых оболочек. [2, 3].

В ряде работ показана роль бактериальных плёнок в развитии инфекционных осложнений у больных стоматологического профиля [4]. Наиболее важной отличительной особенностью бактерий, находящихся в составе биопленки, является повышенная резистентность к антибактериальным препаратам [5], что в определенной мере объясняет недостаточную эффективность проводимого лечения инфекции.

Наряду со способностью к фагоцитозу, нейтрофилы способны к нетозу – процессу кислородзависимой клеточной гибели, который является важным механизмом врожденного иммунного ответа: при нетозе происходит дезинтеграция ядерной мембраны и выброс ДНК наружу [6, 7]. Цитоплазма нейтрофилов содержит различные типы гранул, компоненты которых играют ведущую роль в эффекторных функциях нейтрофилов. Эластаза и трипсин являются компонентами первичных гранул нейтрофилов. БАПНА-амидазная активность ротовой жидкости является одним из видов протеолитической активности, для изучения которой в качестве суб-

страта используют натрий-бензоил-DL-аргинин-4(p)-нитроанилида гидрохлорида [8].

Следует упомянуть о важности цитокинов, которые при воспалительной реакции выступают в качестве первичных регуляторов провоспалительных и противовоспалительных ответов. Важной ролью цитокинов является стимулирование образования и высвобождения большого количества других вторичных медиаторов воспаления [9, 10]. Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов резко меняется при развитии воспалительных процессов. Из этого следует, что оценка уровней отдельных ключевых цитокинов может служить в качестве диагностического и прогностического критерия развития и исхода заболевания. IL-1β представляет собой один из ключевых медиаторов и выступает в качестве одного из наиболее важных регуляторов провоспалительного цитокинового каскада [11].

Цель исследования – изучить этиологическую структуру, уровень sIgA в ротовой жидкости и IL-1β в сыворотке крови, ферментативную активность ротовой жидкости пациентов с сиаденитами.

Материал и методы

Было проведено обследование 86 пациентов с сиаденитами. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Средний возраст пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез составил 47,25±14,78 года, в демографической структуре преобладали мужчины, составившие – 55%, женщины – 45%. Длительность госпитализации составила от 3 до 13 дней,

в среднем $6,46 \pm 2,46$ дня.

Группу сравнения составили 23 человека без гнойно-воспалительных заболеваний и патологии слюнных желез.

Перед проведением лечебных мероприятий проводили забор ротовой жидкости за час до еды в стерильные пробирки. У пациентов с сиаладенитами два раза в течение срока госпитализации: 1 проба – в день поступления в стационар до проведения антибактериальной терапии, 2 проба – в первый день клинического выздоровления, совпадающий с выпиской пациента из стационара; ротовая жидкость замораживалась и хранилась при -25°C . Кровь забирали натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены, центрифугировалась со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут; сыворотка отбиралась, замораживалась и хранилась при -25°C . Перед проведением лечебных мероприятий в день поступления в стационар до проведения антибактериальной терапии проводили забор протоковой слюны из выводного протока большой слюнной железы в зависимости от локализации воспалительного процесса на транспортную питательную среду, в случае проведения хирургического вмешательства проводили интраоперационный забор материала с целью последующего выделения и идентификации микроорганизмов.

Идентификация микроорганизмов. Выделяли чистую культуру микроорганизма согласно инструкции по применению № 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2010 г.

Для обнаружения различных видов стрептококков использовали кровяной агар Шедлера, стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре, для выделения грибов применяли среду Сабуро, для кишечной группы бактерий – среду Эндо. Посевы помещали в анаэроостаты (Himedia) с пакетами GasPak EZ CO₂ Pouch System Sachets для создания капнофильных условий, культивировали в течение суток при 37°C . Для выделения облигатных анаэробов использовали кровяной агар Шедлера и пакеты для создания анаэробных условий HiAnaeroGasPack, которые также помещали в анаэроостат. При проведении культурально-исследовательского и последующей идентификации выделенных чистых культур руководствовались общепринятыми правилами клинической микробиологии, используя принятые алгоритмы. Для

идентификации выделенных культур использовали комплекс морфологических, культуральных, биохимических, хемотаксономических и других признаков.

Идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы «bioMérieux». Для идентификации использовались стрипы: rapid ID 32 STREPT – для стрептококков, ID 32 STAPH – для стафилококков, ID 32 C – для кандид, rapid ID 32 A – для анаэробов.

Оценка способности микроорганизмов к формированию биопленок. Определяли способность микроорганизмов образовывать биопленки в течение 2 суток с помощью метода с применением 96-луночного полистиролового пластикового планшета. Для определения массы полученные на спектрофотометре значения оптической плотности (Eop) переводили в вес микробной биопленки из расчета на одну лунку 96-луночного планшета для ИФА [12].

Метод определения минимальной подавляющей концентрации для бактерий в составе биопленки и планктонных форм. Для изучения эффективности применения антибактериальных препаратов сравнивали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) антибиотиков для планктонных форм бактерий и микроорганизмов в составе биопленки с помощью метода серийных разведений. В качестве критериев чувствительности изолята к антибиотикам использовали рекомендации Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (EUCAST 7.1).

Способность сыворотки крови пациентов с сиаладенитами разрушать матрикс биопленки. Для оценки способности биологических объектов расщеплять экзополимерный матрикс биопленки применяли метод с использованием Конго-красного [12].

Определение эластазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами. Для определения активности эластазы нами была модифицирована методика определения эластазной активности в биологических жидкостях Бэйли Дж. [13].

Определение БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами. Для определения БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости в качестве субстрата протеолиза использовали бензоил-аргинин-р-

нитроанилид [14].

Оценку sIgA проводили с помощью набора реагентов для количественного иммуноферментного анализа «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ». Оценку содержания IL-1 β в сыворотке крови пациентов с сиаладенитами проводили с помощью набора реагентов для количественного иммуноферментного анализа «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statgraphics 2.1., Statistica (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как изучаемые показатели имели непараметрическое распределение во всех группах (p для критерия Шапиро-Уилка во всех группах $>0,05$), статистическую обработку проводили с помощью теста Манна-Уитни для независимых выборок и парного критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены в виде медианы (Me) с указанием нижнего 25-й (LQ) и верхнего 75-й квартилей (UQ). Различия признавались статистически значимыми при $p<0,05$. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмена. Значение коэффициента корреляции $r=0,7-0,99$ расценивали как сильную корреляцию, $r=0,3-0,69$ – корреляцию средней силы, $r=0-0,29$ – слабую корреляцию.

Результаты и обсуждение

При проведении бактериологического исследования у 67 (77,9%) пациентов с сиаладенитами выделено 70 изолятов, отрицательные результаты посевов получены в 19 случаях (22,1%). Из представленных микроорганизмов наиболее часто встречались изоляты рода *Streptococcus* – 32 микроорганизма (45,8%) и представители рода *Staphylococcus* – 23 изолята (32,9%), 5 изолятов (7,1%) – рода *Candida* и 5 изолятов (7,1%) – рода *Actinomyces*, 3 изолята (4,3%) – рода *Gemella* и 2 изолята (2,8%) представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Среди представителей рода *Streptococcus* было идентифицировано 24 изолята, среди которых наиболее часто встречались *S.oralis* – 9 (37,5%) и *S. mitis* – 7 изолятов (29,17%), *S. sanguinis* – 4 изолята (16,7%) и *S. anginosus* – 3 изолята (12,5 %), *S. salivarius* – 1 изолят (4,13%).

Стафилококки были представлены *S. aureus* – 12 изолятов (52,2 %) и КОС *S. epidermidis* – 11 (47,8%). Энтеробактерии идентифицированы как *E. cloacae* – 2 изолята. Таким образом, наши исследования подтвердили полиэтиологичность сиаладенитов.

В большинстве случаев выделялся только один вид бактерий – 59 пациентов (84,3%). Микробная флора протоковой слюны была представлена микробными ассоциациями у 11 пациентов (15,7%), из них *G. morbillorum* + *A. viscosus* – 2 случая; в остальных случаях однократно встречались следующие варианты: *S. aureus* + *S. mitis*; *S. aureus* + *S. anginosus*; *S. epidermidis* + *A. viscosus*; *S. epidermidis* + *C. glabrata*; *S. epidermidis* + *S. mitis*; *S. epidermidis* + *S. sanguinis*; *S. mitis* + *S. oralis*; *S. mitis* + *S. salivarius* и *S. oralis* + *A. viscosus*.

Определена способность формировать биоплёнку у 58 клинических изолятов, выделенных от пациентов с сиаладенитами. Среди изученных микроорганизмов все в 100% случаев в той или иной степени обладали способностью к формированию биопленки. Масса биопленки, образуемая микроорганизмами протоковой слюны, представлена в таблице 1. Наибольшей способностью к формированию микробной пленки среди часто встречающихся изолятов обладали представители вида *S. aureus* – 24,45; 20,27-49,29 мкг/лунку, что статистически достоверно отличалось от таковой способности у *S. epidermidis* – 16,65; 14,48-23,95 ($p<0,01$), *S. mitis* – 14,6; 8,47-24,84 ($p<0,05$) и *S. oralis* – 9,69; 8,64-23,72 ($p<0,01$).

Изоляты *S. aureus* продемонстрировали следующую резистентность к антибиотикам: к имипенему 0% случаев, к меропенему (0%), к ванкомицину (0%), к ципрофлоксацину (0%), к цефепиму (20%), к цефтриаксону (30%), к тейкопланину (30%), к моксифлоксацину (45%). При сравнении МПК₉₀ *S. aureus* в составе биопленок по сравнению с планктонными формами к антибиотикам обнаружено, что МПК₉₀ выросла от 8,5 до 99 раз. МПК для изолятов *S. aureus* в составе биопленки возросла в 8,5 раз для моксифлоксацина, в 10 раз для тейкопланина, в 12 раз – для цефтриаксона, в 24 раза – для цефепима, в 25 раз – для меропенема, в 29 раз – для имипенема, в 99 раз – для ванкомицина. Наиболее эффективными (100% чувствительных изолятов) для планктонных форм оказались меропенем – МПК₉₀ – 2 мкг/мл, имипенем – 2,01 мкг/мл, ванкомицин – 2,6 мкг/мл и ципрофлоксацин – 1,48 мкг/мл. В то же время в составе биопленки относительную эф-

Таблица 1 – Масса биопленки, образуемая изолятами, выделенными у пациентов с сиаладенитами

Микроорганизмы	N	Масса биопленки, мкг/лунку (Ме; LQ - UQ)	Достоверность значений
1. <i>S. aureus</i>	12	24,45; 20,27-49,29	$p_{1-2}<0,01$
2. <i>S. epidermidis</i>	11	16,65; 14,48-23,95	$p_{1-3}<0,01$
3. <i>S. oralis</i>	9	9,69; 8,64-23,72	$p_{1-4}<0,01$
4. <i>S. mitis</i>	7	14,6; 8,47-24,84	$p_{1-5}<0,01$
5. <i>Candida spp.</i>	5	12,95; 11,27-13,73	$p_{1-6}<0,05$
6. <i>G. morbillorum</i>	4	8,14; 7,99-10,82	$p_{1-8}<0,05$
7. <i>S. sangvinis</i>	4	11,24; 9,64-33,56	$p_{1-9}<0,05$
8. <i>S. anginosus</i>	3	36,12; 29,29-37,78	$p_{2-3}<0,01$
9. <i>E. cloacae</i>	2	9,67; 9,1-10,24	$p_{2-5}<0,05$
			$p_{2-6}<0,01$
			$p_{2-9}<0,05$
			$p_{3-8}<0,01$
			$p_{5-6}<0,05$
			$p_{5-8}<0,01$
			$p_{6-8}<0,01$
			$p_{4-8}<0,05$
			$p_{7-8}<0,05$

Примечание: в остальных случаях различия между группами были недостоверны, $p>0,05$.

Таблица 2 – Уровень эластазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами

№	Группы пациентов	N	Уровень эластазной активности, пкат (Ме; LQ - UQ)
1	Группа сравнения	23	0,0007; 0,00024-0,00228
2	Сиаладенит (проба 1)	38	0,043; 0,027-0,058
3	Сиаладенит (проба 2)	23	0,018; 0,0041-0,042

Примечание: различия между группами достоверны ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{1-3}<0,01$).

фективность (55% чувствительных изолятов) сохраняет имипенем.

При исследовании способности сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс биопленки *S. aureus* установлено, что она была достоверно ($p<0,05$) ниже у пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез (8,28; 6,48-10,67 мкг/мл, $n=44$), чем у лиц группы сравнения (12,53; 11,16-13,39 мкг/мл, $n=12$).

С целью оценки чувствительности и специфичности метода был проведен ROC-анализ полученных данных. Способность сывороток крови пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез к разрушению матрикса биопленки является одним из факторов гуморальной неспецифической резистентности, снижение которого $\leq 11,28$ мкг/мл способствует развитию инфекционного процесса в больших слюнных железах пациентов с сиаладенитами, Ч=81,8%, С=75%, ДЭ=67,3-91,8.

При сравнении уровня активности эластазы ротовой жидкости у пациентов (табл. 2)

с сиаладенитами с таковым в группе сравнения выявлена статистически достоверная более высокая активность фермента у пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез (0,043; 0,027-0,058 и 0,0007; 0,00024-0,0028, $p<0,001$). После завершения курса лечения уровень активности эластазы ротовой жидкости у пациентов с патологией больших слюнных желез статистически значимо отличался от показателей в группе сравнения (0,018; 0,0041-0,042 и 0,0007; 0,00024-0,00228, $p<0,05$).

Был проведен ROC-анализ полученных результатов эластазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами (табл. 3); чувствительность метода 100%; специфичность 100%, ДЭ=85,6-100%. Исходя из данных по Ч и С, ДЭ представляется целесообразным использовать определение уровня активности эластазы в ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами в качестве дополнительного диагностического критерия развития сиаладенита, $D \geq 0,005$ пкат.

При изучении БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости (табл. 4) у пациентов с

Таблица 3 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании эластазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами

Группы сравнения	Д, пкат	С, %	Ч, %	ДЭ, %
Сиаладенит /группа сравнения (ротовая жидкость)	$\geq 0,005$	100	100	85,6-100

Таблица 4 – Уровень БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами

№	Группы пациентов	N	Уровень БАПНА-амидазной активности, пкат (Ме; LQ - UQ)
1	Группа сравнения	23	2,5; 2,28-3,05
2	Сиаладенит (проба 1)	43	6,36; 4,87-8,81
3	Сиаладенит (проба 2)	28	3,9; 2,39-5,26

Примечание: различия между группами достоверны ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,01$).

Таблица 5 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами

Группы сравнения	Д, мг/мл	С, %	Ч, %	ДЭ, %
Сиаладенит /группа сравнения	$\geq 3,911$	100	81,4	66,6 – 91,6
Сиаладенит проба 1/ сиаладенит проба 2	$\leq 4,94$	74,42	71,43	51,3 – 86,7

Таблица 6 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании уровня IL-1 β в сыворотке крови пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез

Группы сравнения	Д, пг/мл	С, %	Ч, %	ДЭ, %
Сиаладенит (N=27) /группа сравнения (N=10)	$\geq 15,507$	100	44	24,4-65,1

Таблица 7 – ROC-анализ данных, полученных при исследовании sIgA в ротовой жидкости у пациентов с сиаладенитом

Группы сравнения	Д, мг/мл	С, %	Ч, %	ДЭ, %
Сиаладенит (N=43) / группа сравнения (N=23)	$\leq 0,16$	80,95	77,78	60,8 – 89,9

воспалительными заболеваниями больших слюнных желез она была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе (6,36; 4,87-8,81 и 0,0007; 0,00024-0,00228, $p < 0,001$; соответственно). В период реконвалесценции наблюдали снижение уровня БАПНА-амидазной активности в ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами, однако сохранялась статистически достоверная разница в показателях активности у лиц группы сравнения с таковыми у пациентов с сиаладенитами в день выписки из стационара.

С целью оценки чувствительности и специфичности метода для диагностики сиаладенитов по уровню БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости и определения дополнительного критерия выздоровления пациентов был проведен ROC-анализ полученных данных (табл. 5) ($\text{Ч}=81,4\%$; $\text{С}=100\%$; $\text{ДЭ}=66,6-91,6\%$ и $\text{Ч}=71,43\%$;

$\text{С}=74,42\%$; $\text{ДЭ}=51,3-86,7\%$).

При оценке корреляционной зависимости между показателями эластазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами в день поступления в стационар и наличием лейкоцитоза установлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,43$, $p < 0,05$). Таким образом, в процессе развития воспалительного процесса происходит миграция лейкоцитов в очаг воспаления и выделение из гранул моноцитов и нейтрофилов протеолитических ферментов, повышение активности которых мы и обнаружили в ротовой жидкости, данные показатели могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев, что и нашло отражение при проведении ROC-анализа.

Для оценки воспалительного процесса при сиаладенитах был изучен уровень провоспали-

тельного цитокина IL-1 β в сыворотке крови пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез. В результате проведенного исследования установили, что средний уровень IL-1 β в сыворотке крови пациентов с сиаладенитами равен 16,25; 3,24-9,68 пг/мл, что статистически значимо отличается от содержания IL-1 β в сыворотке крови группы сравнения – 4,6; 2,49-9,56 пг/мл, $p < 0,05$. Определены диагностический критерий и диагностическая эффективность данного метода. ROC-анализ полученных результатов представлен в таблице 6.

Исходя из очень низкой чувствительности (44%) данный критерий нецелесообразно использовать в качестве диагностического критерия развития воспалительного процесса в больших слюнных железах. На основании проведенного ROC-анализа, исходя из данных относительно Ч, С и ДЭ наиболее значимым является применение в качестве дополнительного критерия развития сиаладенитов уровня активности эластазы выше 0,005 пакат.

Определение уровня sIgA в ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами позволило получить следующие результаты: средний уровень sIgA в ротовой жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез составил 0,107; 0,066-0,151 мг/мл, что статистически значимо отличалось от содержания sIgA в ротовой жидкости лиц группы сравнения – 0,213; 0,165-0,289 мг/мл ($p < 0,01$).

В соответствии с данными, представленными в таблице 7, применение определения уровня sIgA в ротовой жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез в качестве диагностического критерия развития сиаладенитов сомнительно (Ч=77,78%; ДЭ=60,8-89,98%). В то же время снижение уровня sIgA $\leq 0,16$ мг/мл в ротовой жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез следует рассматривать как фактор риска развития гнойно-воспалительных заболеваний ротовой полости, что подтверждается при изучении взаимосвязи между уровнем sIgA в ротовой жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез и микробной этиологией воспалительного процесса в больших слюнных железах – установлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,55$, $p < 0,001$).

Для изучения связи между микробиологическими и иммунологическими показателями,

характерными для развития воспалительных заболеваний больших слюнных желез, проводилась оценка корреляции между подтвержденной микробной этиологией воспалительного процесса и такими показателями, как эластазная и БАПНА-амидазная активности ротовой жидкости, уровень IL-1 β в сыворотке крови пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез.

При изучении взаимосвязи между уровнем эластазной, БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами и подтвержденной микробной этиологией воспалительного процесса в больших слюнных железах установлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,58$, $p < 0,01$ и $r=0,60$, $p < 0,001$; соответственно); это связано с нетозом, в результате которого происходит выброс во внеклеточное пространство нейтрофилами «сетеподобных структур» и протеолитических ферментов из содержимого гранул.

При анализе связи между уровнем IL-1 β в сыворотке крови пациентов с воспалительными заболеваниями больших слюнных желез и подтвержденной микробной природой воспалительного процесса в больших слюнных железах была выявлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,46$, $p < 0,05$). IL-1 β является одним из ключевых медиаторов, обеспечивающих защитные реакции организма, цитокином, продуцируемым преимущественно моноцитарно-макрофагальной системой. Увеличение концентрации IL-1 β говорит об активации моноцитов и макрофагов, а также об усилении активности клеточного и гуморального иммунитета. Данный цитокин обеспечивает инициацию вовлечения в воспалительную реакцию различных клеток иммунной системы.

Заключение

1. В 77,9% случаев подтверждено значение микробного фактора сиаладенитов, в этиологической структуре преобладали представители рода *Streptococcus* (45,8%) и представители рода *Staphylococcus* (32,9%).

2. Все выделенные в исследовании изоляты обладали способностью образовывать микробную пленку. Наибольшей способностью к формированию микробной пленки среди наиболее важных патогенов обладали представители вида *S. aureus* – 24,45; 20,27-49,29 мкг/лунку.

3. Минимальная подавляющая концентрация антибактериальных препаратов *S. aureus* в составе биопленки возрастает от 8,5 до 99 раз по сравнению с МПК планктонных форм. Установлено, что наиболее эффективными в отношении *S. aureus* являются имипенем, меропенем, ванкомицин и ципрофлоксацин.

4. Предрасполагающим фактором риска развития сиаладенитов является снижение уровня sIgA в ротовой жидкости $\leq 0,16$ мг/мл. Наряду с этим установлен новый фактор риска развития воспалительных заболеваний больших слюнных желез, такой как низкая способность расщеплять матрикс биопленки – $\leq 11,28$ мкг/мл.

5. Предложено использовать определение уровня активности эластазы в ротовой жидкости пациентов с сиаладенитами (выше 0,005 пкат) в качестве дополнительного диагностического критерия сиаладенитов.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Иммунные механизмы развития воспалительных заболеваний больших слюнных желез», договор с БРФФИ № M17M-139 от 18.04.2017.

Литература

1. Слюнные железы: биохимия, физиология, клинические аспекты / Л. М. Тарасенко [и др.]. – Томск : Изд-во науч.-тех. лит., 2002. – 124 с.
2. Woof, J. M. The function of immunoglobulin A in immunity / J. M. Woof, M. A. Kerr / J. Pathol. – 2006 Jan. – Vol. 208, N 2. – P. 270–282.
3. Wines, B. D. IgA receptors in health and disease / B. D. Wines, P. M. Hogarth // Tissue Antigens. – 2006 Aug. – Vol. 68, N 2. – P. 103–114.
4. Effect of ambient humidity on the strength of the adhesion

- force of single yeast cell inside environmental-SEM / Y. Shen [et al.] // Ultramicroscopy. – 2011 Jul. – Vol. 111, N 8. – P. 1176–1183.
5. Biofilm formation and sloughing in *Serratia marcescens* are controlled by quorum sensing and nutrient cues / S. A. Rice [et al.] // J. Bacteriol. – 2005 May. – Vol. 187, N 10. – P. 3477–3485.
6. Brinkmann, V. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs / V. Brinkmann, A. Zychlinsky // Nat. Rev. Microbiol. – 2007 Aug. – Vol. 5, N 8. – P. 577–582.
7. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. – 2004 Mar. – Vol. 303, N 5663. – P. 1532–1535.
8. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps / S. Yousefi [et al.] // Cell. Death. Differ. – 2009 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 1438–1444.
9. Пинегин, Б. В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов / Б. В. Пинегин // Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 34–38.
10. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2 / Y. Wang [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2004 Nov. – Vol. 156, N 1/2. – P. 107–112.
11. Fields Virology / B. N. Fields [et al.]. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 3087 p.
12. Окулич, В. К. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии / В. К. Окулич, А. А. Кабанова, Ф. В. Плотноков. – Витебск : ВГМУ, 2017. – 300 с.
13. Метод определения активности эластазы ротовой жидкости для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : инструкция по применению № 022-0415 : утв. М-ом здравоохранения Респ. Беларусь 23 дек. 2015 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; авт.-сост.: А. А. Кабанова [и др.]. – Витебск, 2015. – 5 с.
14. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G : инструкция по применению № 6-0101 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17 мая 2002 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; авт.-сост.: В. К. Окулич [и др.]. – Витебск, 2002. – 8 с.

Поступила 10.05.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Tarasenko LM, Sukhanova GA, Mishchenko VP, Neporada KS. Salivary glands: biochemistry, physiology, clinical aspects. Tomsk, RF: Izd-vo nauch-tekh lit; 2002. 124 p. (In Russ.)
2. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. J Pathol. 2006 Jan;208(2):270-82. doi: 10.1002/path.1877
3. Wines BD, Hogarth PM. IgA receptors in health and disease. Tissue Antigens. 2006 Aug;68(2):103-14. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00613.x
4. Shen Y, Nakajima M, Ahmad MR, Kojima S, Homma M, Fukuda T. Effect of ambient humidity on the strength of the adhesion force of single yeast cell inside environmental-SEM. Ultramicroscopy. 2011 Jul;111(8):1176-83. doi:

- 10.1016/j.ultramic.2011.02.008
5. Rice SA, Koh KS, Queck SY, Labbate M, Lam KW, Kjelleberg S. Biofilm formation and sloughing in *Serratia marcescens* are controlled by quorum sensing and nutrient cues. J Bacteriol. 2005 May;187(10):3477-85. doi: 10.1128/JB.187.10.3477-3485.2005
6. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs. Nat Rev Microbiol. 2007 Aug;5(8):577-82. doi: 10.1038/nrmicro1710
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004 Mar;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385
8. Yousefi S, Mihalache C, Kozlowski E, Schmid I, Simon HU. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. Cell Death Differ. 2009

- Nov;16(11):1438-44. doi: 10.1038/cdd.2009.96
9. Pinegin BV. Principles of application of immunomodulators in complex treatment of infectious processes. *Lechashchii Vrach*. 2000;(8):34-8. (In Russ.)
 10. Wang YX, Xu WG, Sun XJ, Chen YZ, Liu XY, Tang H, et al. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2. *J Neuroimmunol*. 2004 Nov;156(1-2):107-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.07.013
 11. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 3087 p.
 12. Okulich VK, Kabanova AA, Plotnikov FV. Microbial biofilms in clinical Microbiology and antibacterial therapy. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. 300 p. (In Russ.)
 13. Kabanova AA, Okulich VK, Goncharova AI, Kolchanova NE, Korneeva DE, avt-sost; Viteb Gos Med Un-t. Method of determining the activity of elastase of oral fluid for the diagnosis of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region: instruktsiia po primeneniiu № 022-0415: utv M-om zdravookhraneniia Resp Belarus' 23 dek 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. 5 p. (In Russ.)
 14. Okulich VK, Kosinets AN, Sen'kovich SA, Konopel'ko EA, avt-sost; Viteb Gos Med Un-t. Definition BAPNA-amidase of microbial activity, serum and immunoglobulin G: instruktsiia po primeneniiu № 6-0101: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 17 maia 2002 g. Vitebsk, RB; 2002. 8 p. (In Russ.)

Submitted 10.05.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Гончарова А.И. – аспирант кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Goncharova A.I. – postgraduate of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической микробиологии. E-mail: anna2569@yandex.ru – Гончарова Анна Игоревна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Microbiology. E-mail: anna2569@yandex.ru – Anna I. Goncharova.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ШМАК А.И., ЕРЗИНКЯН Ф.В., МАРТЫНОВ Е.П., КОТОВ А.А., ЕРОШЕНКО А.В.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 67-75.

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEPATOPANCREATOBILIARY ZONE IN THE WORLD AND IN THE REPUBLIC OF BELARUS

SHMAK A.I., ERZINKIANI F.V., MARTYNAU Y.P., KOTAU A.A., YARASHENKA H.V.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(3):67-75.

Резюме.

Злокачественные новообразования гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) являются сложными и нерешенными разделами в клинической онкологии. Популяционные цифры заболеваемости и смертности практически совпадают во всех странах мира.

В статье представлен статистический анализ эпидемиологических данных заболеваемости, смертности и кумулятивной выживаемости пациентов, страдающих раком поджелудочной железы (РПЖ), первичным раком печени (ПРП) и раком желчного пузыря (РЖП). На протяжении последних 20 лет ежегодное увеличение показателей заболеваемости составило 2% для РПЖ, 1,7% – ПРП, и 2,6% – РЖП соответственно. Что касается показателей смертности с 1997 по 2017 года они составили: для РПЖ – 2,4%, ПРП – 1%, РЖП – 1% соответственно. Наилучшие показатели 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих РПЖ, ПРП и РЖП с 2002 по 2016 гг., составили при I-II стадиях – 52,8%, – 87,7% и 58,8% соответственно. При местно-распространенных и метастатических стадиях заболеваний 5-летняя кумулятивная выживаемость за последние 20 лет практически не изменилась ни для одной из вышеперечисленной онкопатологии.

Злокачественные опухоли ГПБЗ являются биологически агрессивными и как результат – ранняя генерализация опухолевого процесса и неудовлетворительные результаты лечения. Таким образом, актуальность проблемы злокачественных опухолей ГПБЗ в мире и в Республике Беларусь не вызывает сомнений. Постоянно возрастающие тренды показателей заболеваемости и смертности на фоне нерешенных вопросов ранней диагностики и отсутствующих эффективных методов лечения требуют сегодня и в будущем усилий всего медицинского сообщества.

Ключевые слова: эпидемиология рака поджелудочной железы, первичный рак печени, рак желчного пузыря, заболевания, смертность в мире и в Республике Беларусь.

Abstract.

Malignant neoplasms of the hepatopancreatobiliary zone (HPBZ) are complex and unresolved sections in clinical oncology. Population rates of morbidity and mortality almost coincide in all countries of the world.

The article presents a statistical analysis of the epidemiological data on morbidity, mortality and cumulative survival of patients suffering from pancreatic cancer (PC), primary liver cancer (PLC) and gallbladder cancer (GC). Over the past 20 years, the annual morbidity rate has increased by 2% for PC, 1,7% for PLC, and 2,6% for GC, respectively. As to mortality rates from 1997 to 2017 they made up 2,4% for PC, 1% for PLC, 1% for GC, respectively. The best indices of the 5-year cumulative adjusted survival of patients with PC, PLC and GC from 2002 to 2016 amounted at the I-II stage to 52.8%, 87,7% and 58,8%, respectively. In case of locally prevalent and metastatic stages of the diseases 5-year cumulative survival rate for the last 20 years has practically not changed for any of the above-mentioned oncopathologies.

Malignant tumors of the GPBZ are biologically aggressive and as a result lead to early generalization of the tumor process

and unsatisfactory results of treatment. Thus, the relevance of malignant tumors of the GPBZ problem in the world and in the Republic of Belarus is beyond doubt. Constantly increasing trends in morbidity and mortality rates against the background of unresolved issues of early diagnosis and lack of effective methods of treatment require today and in the future the efforts of the medical community.

Key words: epidemiology of pancreatic cancer, primary liver cancer, gallbladder cancer, diseases, mortality in the world and the Republic of Belarus.

Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая новообразования гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ), являются сложной, актуальной и нерешенной проблемой современной онкологии.

По последним данным международного проекта GLOBOCAN, курируемого ВОЗ и МАИР, в 2012 году доля злокачественных опухолей ЖКТ в структуре онкологической заболеваемости и смертности составила 29% и 37% соответственно. В структуре онкологической заболеваемости и смертности ЖКТ злокачественные опухоли ГПБЗ составляли 37% и 48% соответственно. Доля злокачественных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) в структуре заболеваемости и смертности составила 8% и 11%, первичный рак печени (ПРП) – 25% и 33%, рак желчного пузыря (РЖП) – 4% и 4% соответственно [1].

Для всех опухолей ГПБЗ характерно смещение ранговой позиции вверх в структуре онкологической смертности по сравнению с заболеваемостью. Для ПРП с 2 (9,1%) на 7 (5,6%), рака ПЖ – с 13 (2,4%) на 8 (4%), рака желчного пузыря – с 17 (1,3%) на 11 (1,7%) места соответственно (табл. 1).

По данным GLOBOCAN, показатели заболеваемости опухолями пищевода, желудка и колоректального рака снизились с 2002 по 2012 гг. на 27,1%, 25,3% и 1,1% соответственно. За аналогичный период времени заболеваемость опухолями ПЖ и ЖП увеличилась на 15,8% и 10,5% соответственно.

Следует отметить, что статистические показатели заболеваемости и смертности отличаются в зависимости от регионов мира. Так, группа американских авторов под руководством Ahmedin Jemal представила детальный статистический анализ злокачественных опухолей в США за период 1975-2014 гг. В США зарегистрировано снижение общей заболеваемости ежегодно на 2,3% среди мужского и стабилизация (0%) – среди женского населения, благоприятная ситуация при анализе показателей смертности: ежегодное снижение на 1,8% и 1,4% соответственно на протяжении последних 14 лет.

По данным статистического анализа, основными злокачественными заболеваниями, которые определяют онкологическую заболеваемость в США, являются злокачественные опухоли ПЖ, печени, щитовидной железы, меланомы. Среди опухолей ЖКТ среднегодовые изменения показателей заболеваемости в течение 2009-2014 гг. среди мужского и женского населения составили: для рака пищевода -2,1% и -2,9%, желудка -0,3% и -0,7%, ПЖ +1% и +1,1%, первичного рака печени +2,9% и 3,8% соответственно. Анализ среднегодовых изменений показателей смертности за текущий период показал снижение его для абсолютного большинства солидных опухолей, за исключением опухолей ПЖ и печени, для которых характерно ежегодное увеличение на 0,7% и 2,6% среди мужского и 0,2% и 3% среди женского населения соответственно [2].

В США в 2017 году в структуре онкологической

Таблица 1 – Показатели заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта

Локализация	Кол-во	(%)	ASR (W)	Кол-во	(%)	ASR (W)
Пищевод	455784	3,2	5,9	400169	4,9	5
Желудок	951594	6,8	12,1	723073	8,8	8,9
Ободочная кишка	1360602	9,7	17,2	693933	8,5	8,4
Печень	782451	5,6	10,1	745533	9,1	9,5
Желчный пузырь	178101	1,3	2,2	142823	1,7	2,2
Поджелудочная железа	337872	2,4	4,2	330391	4,0	4,1
Всего	4066404	29		3035922	37	
Все локализации	14067894	100	182.0	8201575	100	102,4

ческой смертности среди мужского и женского населения рак ПЖ занимает 4 место (4% и 4%), опухоли печени и внутрипеченочных желчных протоков – 5 и 8 места (6% и 3%) соответственно. Прогнозные показатели онкологической смертности до 2030 года показывают, что к 2020 году рак ПЖ будет занимать уже 2 ранговое место в структуре.

По данным Malvezzi M. с соавт., с 2009 по 2017 гг. показатели онкологической смертности в Европе снизились среди мужского и женского населения на 11,8% и 5,4% соответственно. У мужчин показатели смертности снизились при раке желудка (-22,8%), ободочной кишки (-8,3%), лёгкого (-16%), простаты (-8,5%); у женщин – при злокачественных новообразованиях желудка (-20,2%), ободочной кишки (-8,6%), молочной железы (-11,5%), матки (-6,4%). Однако за аналогичный период времени показатели смертности от рака поджелудочной железы (РПЖ) увеличились среди мужчин на 7,4%, среди женщин – на 5,2% [3, 4]. По данным Ferlay J. с соавт., в 2010 году в странах Европейского союза от РПЖ и молочной железы умерло 76000 и 92000 пациентов соответственно. В 2017 году число летальных исходов от РПЖ увеличилось на 17,4% (n=91500), а при раке молочной железы уровень летальности остался на прежнем уровне (n=91000). Неблагоприятная тенденция для РПЖ будет сохраняться и в ближайшее десятилетие: в 2025 году число случаев смертельного исхода составит 111500, в отличие от стабильных показателей смертности от рака молочной железы (n=90000).

В Европе в структуре онкологической заболеваемости и смертности рак ПЖ занимает 13 и 6, первичный рак печени 18 и 8, РЖП 23 и 21 места соответственно.

Среднеевропейские показатели заболеваемости РПЖ (рис. 1) составляют 8,6 среди мужчин и 5,8 среди женщин, в Республике Беларусь – 7,3 и 3,5 на 100 000 населения соответственно. Среднеевропейские показатели смертности от РПЖ среди мужского и женского населения составили 8,2 и 5,4. В Республике Беларусь – 7,8 и 3,2 на 100 000 населения соответственно. Следует отметить что, показатели заболеваемости и смертности среди женского населения в Республике Беларусь являются самими низкими в Европе [5].

По данным белорусского канцер-регистра, в 2016 году в структуре онкологической заболеваемости среди мужского и женского населения РПЖ занимает 10 (2,4%) и 13 (2%), ПРП – 15

(1,2%) и 17 (0,7%) места соответственно. В структуре онкологической смертности среди мужчин РПЖ и ПРП занимают 8 (4,8%) и 13 (2,2%), среди женщин 7 (5,5%) и 16 (1,9%) места соответственно.

Анализ показателей заболеваемости РПЖ, ПРП и РЖП в Республике Беларусь в течение последних 20 лет представлен на рисунке 2. Как видно из представленных данных, с 2000 года заболеваемость РПЖ увеличилась на 52%, ПРП – на 45,7%, РЖП – на 8,3%. На протяжении последних 20 лет ежегодное увеличение показателей заболеваемости составило для РПЖ 2%, ПРП – 1,7%, РЖП – 2,6%. Прогнозные показатели заболеваемости РПЖ, ПРП и РЖП до 2020 года указывают на дальнейшее их увеличение на 7,9%, 5,9% и 7,7% соответственно [5].

В Республике Беларусь с 2000 по 2017 гг. показатели смертности от РПЖ увеличилась на 28%, ПРП – на 18,7%, РЖП – не изменились. На протяжении последних 20 лет ежегодное увеличение показателей смертности составило для РПЖ 2,4%, ПРП – 1%, РЖП – 1%. Прогнозные показатели заболеваемости РПЖ и РЖП до 2020 года указывают на дальнейшее их увеличение на 5,3% и 11,1% соответственно. Показатели смертности от ПРП за аналогичный период времени не изменятся [5].

Отношение смертности к заболеваемости является важнейшим интегральным показателем «тяжести» заболевания, который свидетельствует о качестве диагностики и лечения злокачественных опухолей (рис. 3). На протяжении последних 16 лет зарегистрировано снижение данного показателя для рака пищевода на 7,7%, желудка – на 24,1%, ободочной кишки – на 33,1%, печени – на 14,7%, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – на 12,5%. Индекс отношения показателей смертности к заболеваемости РПЖ в большинстве стран мира является одним из самых худших и приближается к единице. В 2000 году он составил 0,98. Результатом улучшения лечебно-диагностических мероприятий в течение последнего времени явилось снижение данного показателя на 14,9%, в 2016 году он составил 0,83 [5].

Распределение вновь выявленных случаев заболеваний злокачественными новообразованиями по стадиям за 2016 год представлено в таблице 2. Следует отметить, что показатели остаются «плачевными» для большинства опухолей. Как видно из представленных данных, доля пациен-

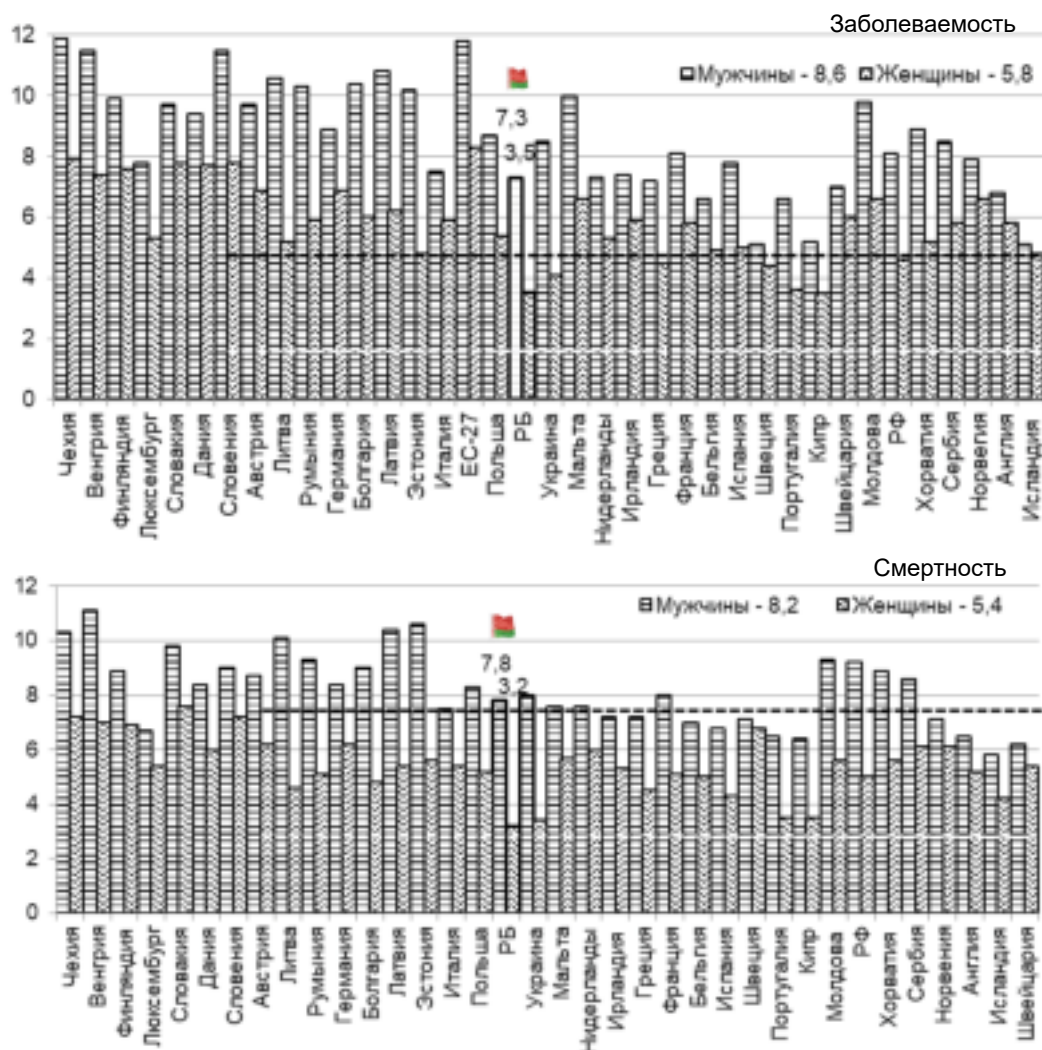


Рисунок 1 – Европейские стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от РПЖ (на 100000 населения).

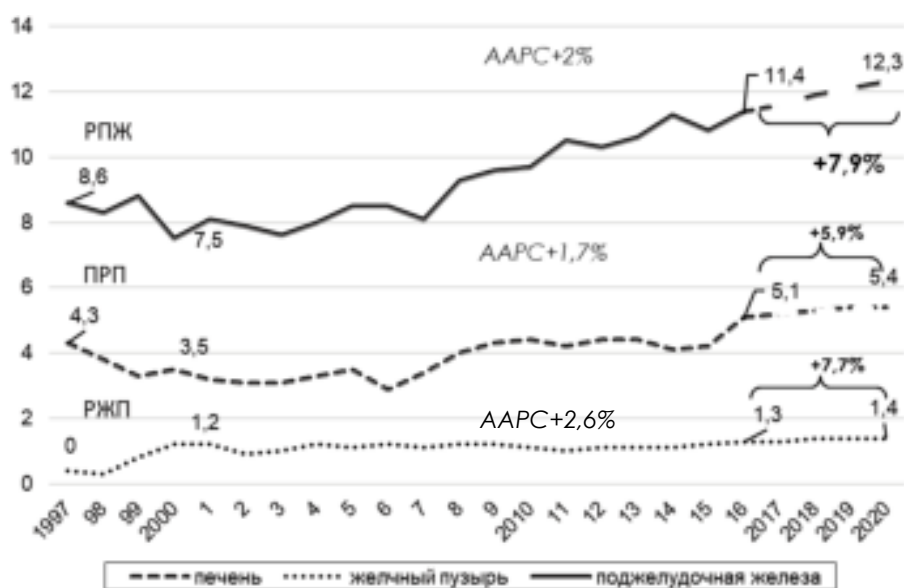


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости и среднегодовой темп прироста рака поджелудочной железы (РПЖ), первичного рака печени (ПРП), рака желчного пузыря (РЖП) за 20 лет и прогноз на 2017-2020 гг.

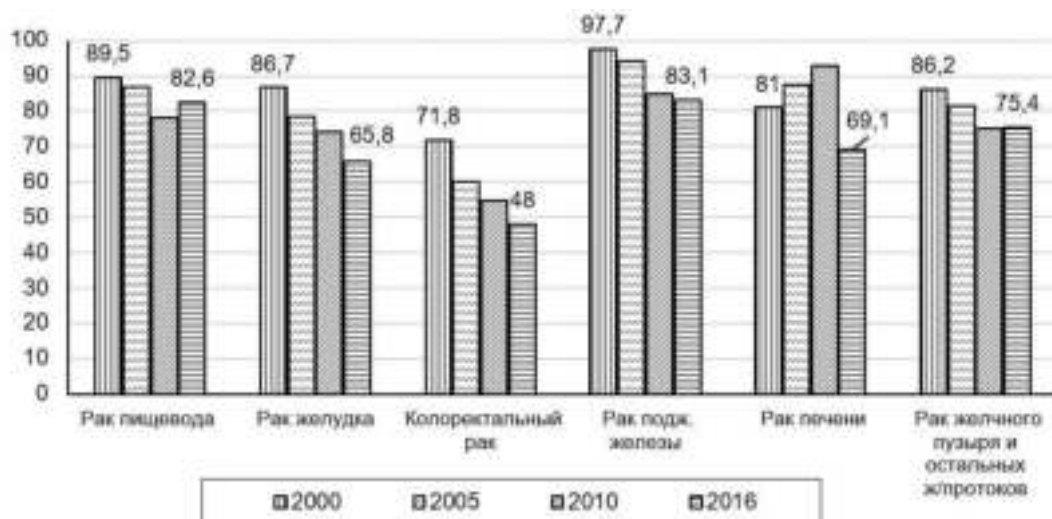


Рисунок 3 – Отношение смертности к заболеваемости (%) среди населения Республики Беларусь, страдающего злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

Таблица 2 – Распределение вновь выявленных случаев заболеваний злокачественными новообразованиями по стадиям, 2016 год

Локализация	Стадия					
	I	II	III	IV	TX	I + II
Пищевод	3,8	23,1	42,9	27,4	2,8	26,9
Желудок	15,1	26	23	30,8	5,1	41,1
Ободочная кишка	10,9	43,9	20,9	20,8	3,5	54,8
Печень	2,7	8,7	40,8	33,1	14,7	11,4
Желчный пузырь	7,9	14,2	31,5	38,6	7,9	22,1
Поджелудочная железа	3,7	20	22,1	45,7	8,5	23,7

Таблица 3 – Распределение вновь выявленных случаев рака поджелудочной железы по стадиям, 1987-2016 годы

Стадия	1987	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2016
I	0,4	0	1,3	3,2	4,3	4,4	4,9	3,7
II	4	6,5	11,8	16,6	20,8	23,6	22,3	20
III	8,7	11,4	15,9	25,1	19	26,4	23,1	22,1
IV	42,9	47,8	42,1	35,8	48,4	36,2	42,6	45,7
TX	44	34,3	29	19,4	7,5	9,5	7,1	8,5

Таблица 4 – Распределение вновь выявленных случаев первичного рака печени по стадиям, 1987-2016 годы

Стадия	1987	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2016
I	0	0	0,3	0,6	2,1	2,7	2,4	0
II	2,9	8,9	7,6	12,4	15,1	11,7	13	2,9
III	6,4	4,5	9,8	25	26,4	48,8	35,5	36,4
IV	39,9	36,3	35,9	27,9	37,1	16,3	33,7	39,9
TX	50,9	47,3	46,5	34,2	19,3	20,5	14,4	20,8

тов, страдающих злокачественными новообразованиями желудка и толстой кишки, которым установлены ранние и локализованные стадии (I и II стадии), составила 41,1% и 54,8% соответ-

ственно, что является лучшим показателем среди опухолей ЖКТ. Несмотря на развитие современных технологий, диагностика злокачественных опухолей ГПДЗ является трудной и нерешённой

задачей, подтверждением которой является низкий удельный вес I и II стадии: для РПЖ 3,7% и 20%, ПРП – 2,7% и 8,7%, злокачественных опухолей желчного пузыря с внепеченочными желчными протоками – 7,9% и 14,2% соответственно [5].

Как видно из представленных данных в таблицах 3 и 4, задачи, связанные с диагностикой РПЖ и ПРП на ранних стадиях опухолевого процесса, остаются нерешённым. Следует отметить, что в течение последних десятилетий I стадия РПЖ установлена в 3,2-3,7%, а ПРП – 0,6-2,7% случаев. У пациентов, страдающих РПЖ, увеличилась доля II стадии (хирургически резектабельный процесс) на 16% и составила в 2016 году 20%. Большинство пациентов РПЖ и ПРП на момент установления диагноза имеют IV стадию опухолевого процесса – 45,7% и 39,9% соответственно [5].

Злокачественные опухоли ГПБЗ являются биологически агрессивными и как результат – ранняя генерализация опухолевого процесса и неудовлетворительные результаты лечения. В 1990 году показатели одногодичной летальности для РПЖ, ПРП и РЖП составляли 85%, 80%, 72,8% соответственно (рис. 4). Совершенствование хирургической техники, разработка комбинированных и комплексных методов лечения позволили в 2016 году снизить данный показатель на 15,7%, 15,7%, 26,2% соответственно [5].

Показатели 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих РПЖ, представлены в рисунке 5. Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий опухолевого процесса с 1997 по 2016 годы увеличилась

на 78% (с 4,6% до 8,2%). Увеличение выживаемости произошло за счёт улучшения хирургических аспектов и комбинированного лечения I и II стадий опухолевого процесса. Наилучшие результаты лечения получены при I стадии опухолевого процесса – увеличение показателя 5-летней выживаемости в 3,5 раза с 11,6% (1997 г.) до 40,4% (2016 г.). При II стадии выживаемость увеличилась с 8,9% до 13,6% (на 52,8%) за аналогичный период. При местно-распространённом хирургически нерезектабельном (III ст.) и метастатическом (IV ст.) вариантах РПЖ отдалённые результаты лечения за последние 30 лет практически не изменились [5].

Показатели 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих ПРП, представлены в рисунке 6. Общая 5-летняя выживаемость с 2002 по 2016 годы увеличилась с 5,7% до 10,7%. Наилучшие результаты лечения получены при I стадии опухолевого процесса: увеличение показателя 5-летней выживаемости в 1,7 раза с 38,8% (2002 г.) до 65,6% (2011 г.). При II-IV ст. опухолевого процесса отдалённые результаты лечения за последние 15 лет достоверно не изменились [5].

Общая 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов, страдающих РЖП и внепеченочных желчных протоков, с 1997 по 2016 годы увеличилась с 9% до 14,3% (рис. 7). Увеличение выживаемости произошло преимущественно за счёт улучшения лечения пациентов с I стадией опухолевого процесса с 30,4% (2002-2006 гг.) до 50,2% (2012-2016 гг.). При II и III стадиях заболевания отдалённые результаты лечения за послед-

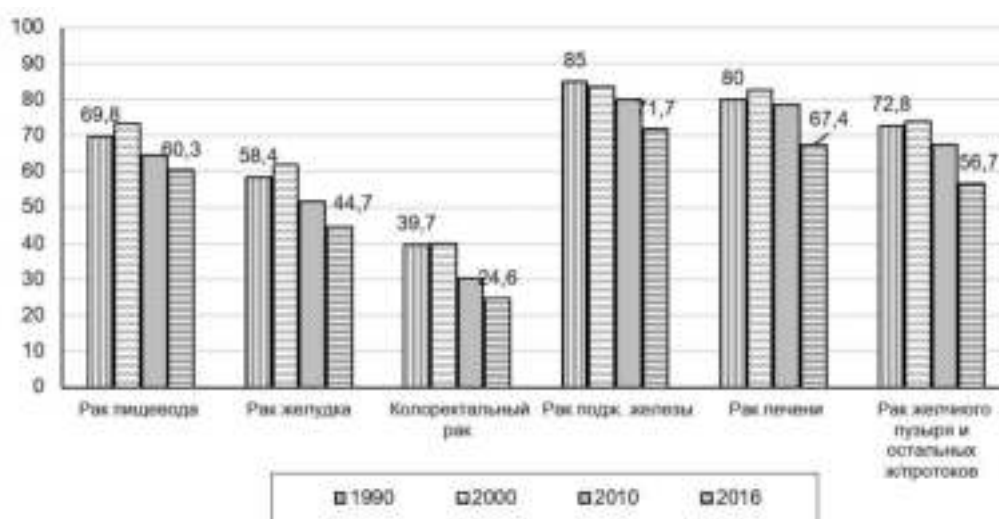


Рисунок 4 – Динамика одногодичной летальности в Республике Беларусь, 1990-2016 гг.

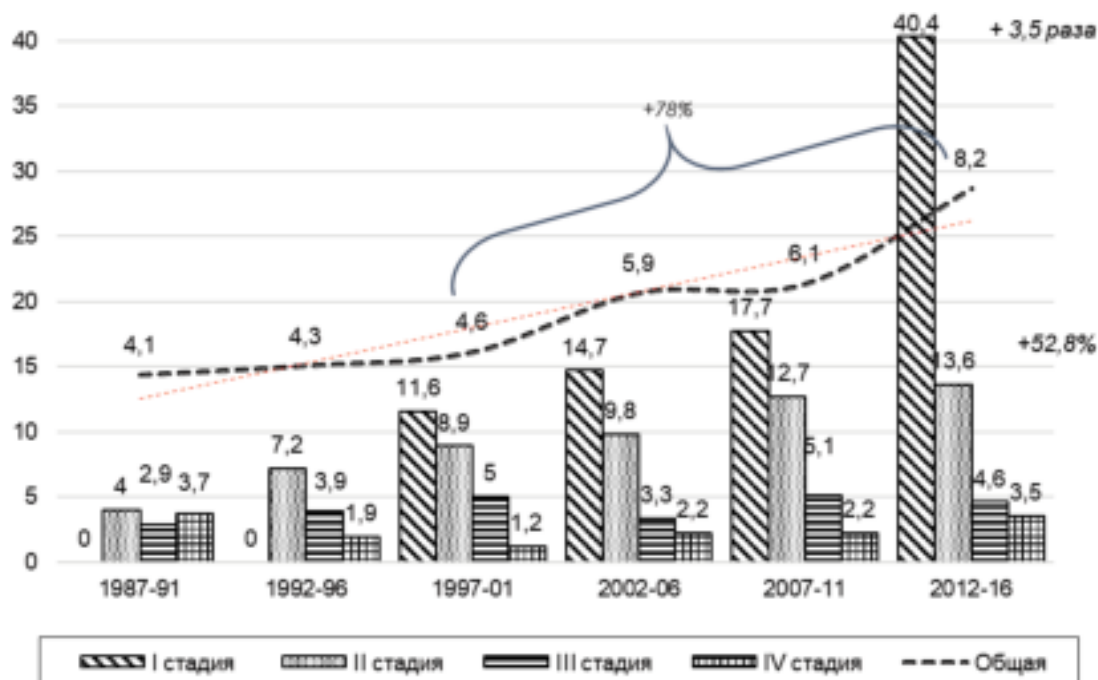


Рисунок 5 – Динамика показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, 1987-2016 гг.

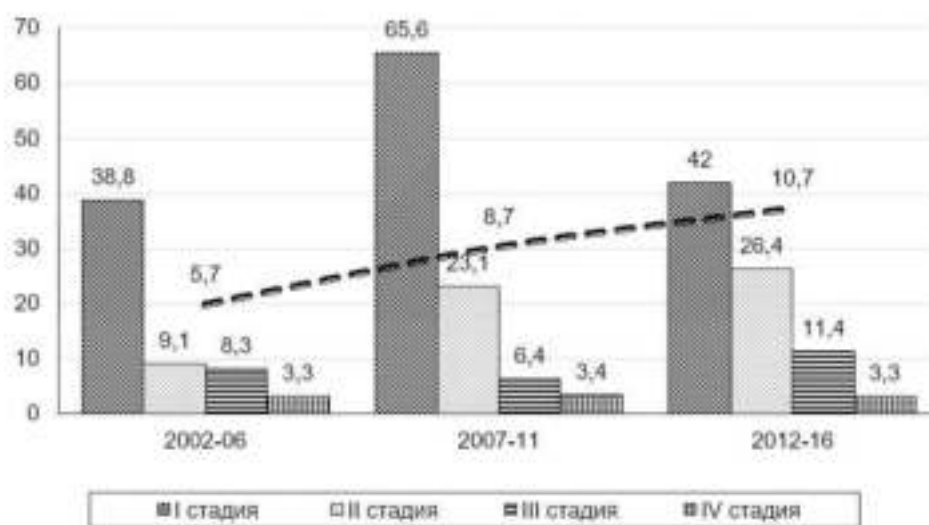


Рисунок 6 – Динамика показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих первичным раком печени.

ние 30 лет практически не изменились и являются крайне неудовлетворительными (0-3,6%) [5].

Заключение

Таким образом, актуальность проблемы злокачественных опухолей ГПБЗ в мире и в Республике Беларусь не вызывает сомнений. Постоянно возрастающие тренды показателей заболеваемости и смертности на фоне нерешённых вопросов

ранней диагностики и отсутствующих эффективных методов лечения требуют сегодня и в будущем усилий всего медицинского сообщества.

Литература

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Electronic resource] / World Health Organization // International Agency for Research on Cancer. – 2018. – Mode of access: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

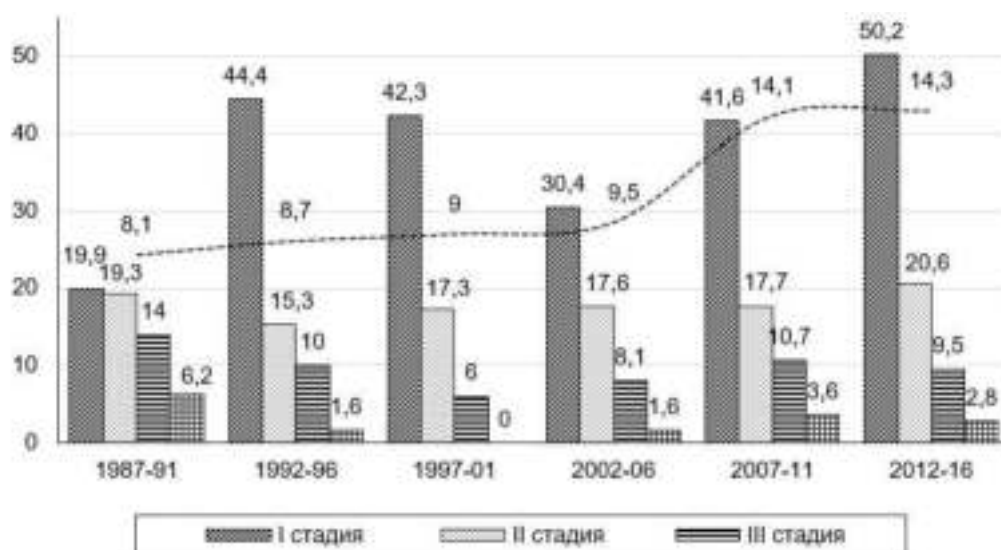


Рисунок 7 – Динамика показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов, страдающих раком желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков.

- Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival / A. Jemal [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2017 Sep. – Vol. 109, N 9.
- European cancer mortality predictions for the year 2014 / M. Malvezzi [et al.] // Ann. Oncol. – 2014 Aug. – Vol. 25, N 8. – P. 1650–1656.
- European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? / M. Malvezzi [et al.] // Ann. Oncol. – 2015 Apr. – Vol. 26, N 4. – P. 779–786.
- Ferlay, J. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017 / J. Ferlay, C. Partensky, F. Bray // Acta Oncol. – 2016 Sep-Oct. – Vol. 55, N 9/10. – P. 1158–1160.
- Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007-2016) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск, 2017. – 286 с.

Поступила 06.02.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

- World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018 [cited 2018 May 22]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep;109(9). doi: 10.1093/jnci/djx030
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol. 2014 Aug;25(8):1650-6. doi: 10.1093/annonc/mdl138
- Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):779-86. doi: 10.1093/annonc/mdv001
- Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncol. 2016 Sep-Oct;55(9-10):1158-1160. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197419
- Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA; Sukonko OG, red. Cancer statistics in the Republic of Belarus (2007-2016). Minsk, RB; 2017. 286 p. (In Russ.)

Submitted 06.02.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Шмак А.И. – д.м.н., заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
 Ерзинкян Ф.В. – мл. научный сотрудник, лаборатория абдоминальной онкопатологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
 Мартынов Е.П. – мл. научный сотрудник, лаборатория абдоминальной онкопатологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Котов А.А. – заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной патологии, врач-онколог-хирург, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Ерошенко А.В. – врач-онколог-хирург, отделение гепатопанкреатобилиарной патологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Shmak A.I. – Doctor of Medical Sciences, head of the Laboratory of Abdominal Oncopathology, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus;

Erzinkiani F.V. – associate research officer of the Laboratory of Abdominal Oncopathology, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus;

Martynau Y.P. – associate research officer of the Laboratory of Abdominal Oncopathology, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus;

Kotau A.A. – head of the department of hepatopancreatobiliary pathology, oncologist-surgeon, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus;

Yarashenka H.V. – oncologist-surgeon of the department of hepatopancreatobiliary pathology, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, лаборатория абдоминальной онкопатологии. E-mail: felixerzinkiani@gmail.com – Ерзинкян Феликс Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Laboratory of Abdominal Oncopathology. E-mail: felixerzinkiani@gmail.com – Felix V. Erzinkiani.

СЛУЧАЙ ПСЕВДОЛИМФОМЫ КОЖИ (ЛИМФОИДНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОЖИ) НА ФОНЕ НЕЛЕЧЕНОЙ ЧЕСОТКИ

КАТИНА М.А., ЛЕСНИЧАЯ О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 76-83.

THE CASE OF CUTANEOUS PSEUDOLYMPHOMA (CUTANEOUS LYMPHOID HYPERPLASIA) AGAINST THE BACKGROUND OF UNTREATED SCABIES

KATINA M.A., LESNICHAYA O.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):76-83.

Резюме.

В статье представлены определение понятия и классификация псевдолимфом кожи, уделяется внимание принципам дифференциальной диагностики с лимфомами кожи с применением иммуногистохимических, клинико-гистологических молекулярно-генетических методов диагностики. В ряде случаев необходимы дополнительные инструментальные и лабораторные исследования для оценки общего статуса пациента. Также представлен обзор возможных экзогенных причин, клинических проявлений и способов терапии лимфоидной гиперплазии кожи. Описан собственный клинический случай лимфоидной гиперплазии кожи с типичными гистологическими признаками на фоне нелеченой чесотки. Клиническим проявлением заболевания стали сгруппированные симметричные узловатые элементы с гладкой поверхностью без шелушения в области подмышечных впадин, сопровождающиеся умеренным зудом; был установлен первичный диагноз «почесуха». При детальном анамнезе и осмотре выявлены мелкие папулезные высыпания на местах характерной для чесотки локализации в сопровождении универсального зуда кожи. Типичными гистологическими проявлениями, указывающими на лимфоидную гиперплазию кожи, вызванную антропоидной инфекцией, явились: неизмененный эпидермис, зона Гренза, полиморфноклеточный диффузный лимфоцитатный инфильтрат с плазматическими клетками и многочисленными эозинофилами.

Ключевые слова: псевдолимфома, лимфоидная гиперплазия кожи, чесотка, лимфома кожи.

Abstract.

The article presents the definition and classification of cutaneous pseudolymphoma, the attention is paid to the principles of differential diagnosis of cutaneous lymphoma using immunohistochemical, clinical-histological, molecular-genetic methods of diagnosing. In some cases, additional instrumental and laboratory studies are needed to assess the general status of the patient. There is also the review of possible exogenous causes, clinical manifestations and methods of cutaneous lymphoid hyperplasia treatment. A clinical case of cutaneous lymphoid hyperplasia with typical histological features against the background of untreated scabies is described. Clinical manifestations of the disease were the grouped symmetrical nodular lesions with a smooth surface without scaling in axillar regions, accompanied by moderate itching. A primary diagnosis made was «prurigo». On a detailed history taking and physical examination, small papules in the places of typical for scabies localization accompanied by the universal itching of the skin were observed. Typical histological findings confirming the cutaneous lymphoid hyperplasia caused by anthropoid infection were the following: intact epidermis, Grens zone, polymorphic diffuse lymphocytic infiltrate with plasmatic cells and numerous eosinophils.

Key words: pseudolymphoma, cutaneous lymphoid hyperplasia, scabies, cutaneous lymphoma.

Псевдолимфомы кожи (ПЛК) – это гетерогенная группа доброкачественных лимфо-пролиферативных состояний, напоминающих злокачественную лимфому клинически и/или гистологически, отличающихся длительным доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу при исключении экзогенных и эндогенных провоцирующих факторов [1-4, 6, 8-11].

Псевдолимфомы кожи не являются специфическими заболеваниями, а представляют собой реактивный процесс в виде накопления лимфоцитов в ответ на различные раздражители: инфекции (*Borrelia burgdorferi*, *Varicella zoster*, *Herpes simplex*, ВИЧ), лекарственные средства, воздействие таких экзогенных факторов, как татуировка, укусы насекомых, паразитарные инфекции (чесотка), вакцинация, травма, солнечная инсоляция [1, 2, 3, 5, 7]. Хотя большинство случаев остается идиопатическими. В зависимости от типа клеточного инфильтрата псевдолимфомы подразделяются на Т-клеточные, В-клеточные и смешанные [5, 6, 8].

Классификация псевдолимфом, предложенная J. Rijlaarsdam и R. Willemze, основана на гистологических особенностях и провоцирующих факторах (табл. 1.) [8].

Классификация псевдолимфом, предложенная в 2012 году, включает клинические и гистологические данные (табл. 2.) [8].

Клинический случай

Пациентка, 54 года, обратилась с жалобами на высыпания узловатых элементов на коже подмышечных впадин. Элементы сыпи появились 4 месяца назад и сопровождались умеренным зудом. Страдает ревматоидным артритом 15 лет, принимает метотрексат 7,5 мг в неделю. Был установлен первичный клинический диагноз «Почесуха узловатая» и выполнена диагностическая биопсия кожи (узловатый элемент правой подмышечной области).

Для микроскопического исследования биоптат был уплотнен с помощью парафина, и из парафиновых блоков были сделаны срезы толщиной 5 мкм, которые после депарафинации в ксилоле и спиртах окрашивались гематоксилином и эозином. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axiostar 40 при увеличении 100, 200 и 400.

Из данных анамнеза выяснено: 6 месяцев назад пациентка проходила санаторно-курортное лечение по поводу ревматоидного артрита, где через две недели после пребывания появились высыпания на коже туловища, верхних конечностей, сопровождающиеся зудом. В связи с этим она обратилась к дерматологу, который установил диагноз «аллергический дерматит» и назначил антигистаминные препараты, стероидные кремы.

Таблица 1 – Rijlaarsdam & Willemze's классификация псевдолимфом

Кожные Т-клеточные псевдолимфомы	
А. Преимущественно с полосовидным инфильтратом (большинство случаев)	1. Лимфоматоидные реакции на лекарственные препараты 2. Лимфоматоидный контактный дерматит 3. Актинический ретикулоид 4. Нодулярная чесотка 5. Идиопатические формы 6. Клональная кожная Т-клеточная псевдолимфома
В. Преимущественно с узловатым инфильтратом (небольшой процент случаев)	1. Лекарственно-индуцированная (в основном, противосудорожными препаратами) 2. Персистирующие узловатые элементы после укусов насекомых 3. Узловая чесотка (большинство случаев)
Кожные В-клеточные псевдолимфомы	
Кожная лимфоцитома, вызванная <i>Borrelia burgdorferi</i>	
Кожная лимфоцитома в ответ на инъекции антигенов	
Кожная лимфоцитома на месте татуировки	
Кожная лимфоцитома после <i>Herpes zoster</i> инфекции	
Идиопатические формы	
Клональная кожная В-клеточная псевдолимфома	

Таблица 2 – Классификация псевдолимфом

Клинико-гистологический подтип	Преобладающий клеточный состав	Преимущественная локализация	Главные сопутствующие признаки
Лимфоидная гиперплазия кожи	Т и В-клеточный	Сетчатый слой дермы	
Болезнь Кимура	Т и В-клеточный	Подкожная жировая клетчатка	Лимфоаденопатия
Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией	Т и В-клеточный	Сетчатый слой дермы	Эозинофилия
Болезнь Кастлемана	Т и В-клеточный	Подкожная жировая клетчатка	Лимфоаденопатия POEMS-синдром
Псевдогрибовидный микоз	Т-клеточный	Эпидермис / сосочковый слой дермы	
Лимфоматоидный контактный дерматит	Т-клеточный	Эпидермис / сосочковый слой дермы	Контактный аллерген
Лимфоцитарная инфильтрация кожи (Йесснера болезнь)	Т-клеточный	Периваскулярно / периаднексально в дерме	



Рисунок 1 – Узловатые элементы в подмышечных областях.

Пациентка отмечала улучшение на некоторое время, но универсальный зуд кожи сохранялся.

При объективном осмотре: на коже подмышечных впадин определяются симметричные, сгруппированные с гладкой поверхностью, без шелушения твердой консистенции узловатые элементы красно-бурого цвета 0,5-1 см в диаметре (рис. 1). При детальном осмотре кожного покрова выявлены мелкие единичные папулы на коже запястий и живота (рис. 2).

Результаты

Микроскопическое обследование чесоточного клеща не выявило. Общеклинические анализы без особенностей.

Патогистологическое заключение биоптата кожи: эпидермис без патологических изменений. В дерме определяется интактная зона Гренза, полосовидное расположение плотного воспалительно-



Рисунок 2 – Мелкие узелковые элементы на коже запястья и кисти.

го инфильтрата, большое количество эозинофилов в воспалительном инфильтрате. В глубоких отделах дермы определяется плотный воспалительный инфильтрат с большим количеством эозинофилов, расположенный периваскулярно и вокруг придатков кожи. Во всех отделах дермы рассеяны эозинофилы. Патогистологические данные соответствуют лимфоидной гиперплазии кожи. Наличие эозинофилов и характер расположения инфильтрата в дерме указывают на реакцию, индуцированную членистоногими, в частности, возможно поражение чесоточным зуднем (рис. 3).

Клинико-анамнестические данные (начало заболевания с мелкой зудящей сыпи, появление узловатых элементов при сохранении зуда и выявление мелких папулезных высыпаний на местах типичной локализации) соответствуют диагнозу «чесотка».

Пациентке была назначена противоскабиозная терапия серной мазью с ежедневной обработкой всего кожного покрова в течение 5 дней. По окончании лечения отмечено разрешение элементов сыпи на коже кистей, живота, значительно уменьшился зуд кожи, стали плоскими узловатые элементы в подмышечных областях (рис. 4).

Иммуногистологические исследования не проводились ввиду положительной динамики на фоне проведенного лечения. Пациентке рекомендовано на область подмышечных впадин применение стероидных мазей под окклюзию и динамическое наблюдение дерматолога.

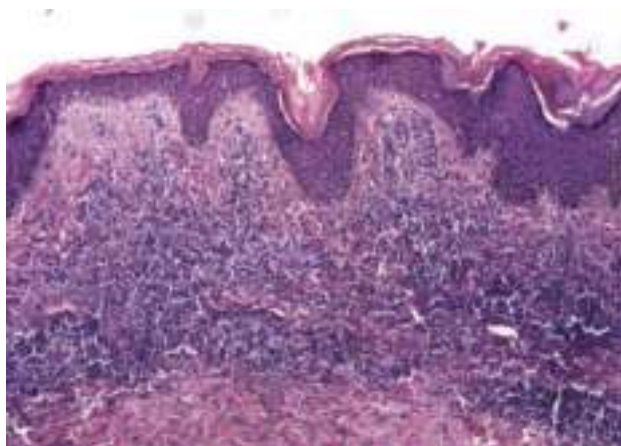
Наиболее часто применяемым термином в русскоязычной литературе для описанного случая является «постскабиозная лимфооплазия кожи» или «нодулярная чесотка», что по сути и отражает причинно-следственные связи, однако, согласно

современной классификации, где главное внимание уделяется не причинному фактору, а особенностям гистологических признаков и клинических проявлений различных псевдолимфом, мы используем термин «лимфоидная гиперплазия кожи».

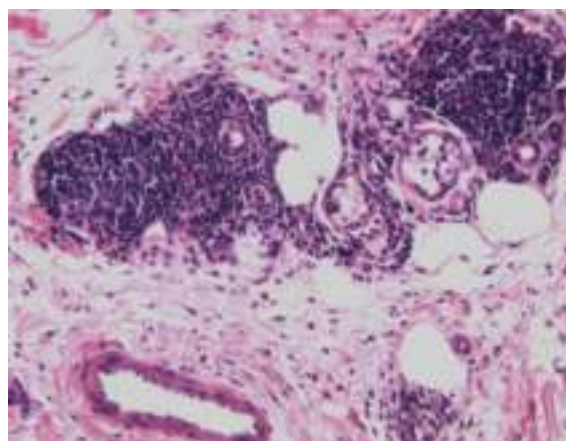
Обсуждение

Термин «лимфоидная гиперплазия кожи» впервые был предложен Caro W.A. и Helwig H.B. в 1969. Лимфоидная гиперплазия кожи (ЛГК) (син: доброкачественная лимфооплазия кожи, лимфоцитомы кожи) встречается повсеместно у представителей всех рас, в любом возрасте, у женщин чаще, чем у мужчин [2, 4, 6, 9]. В большинстве случаев состояние идиопатическое, хотя причиной высыпаний может выступать антигенное воздействие в результате укуса насекомых, пиявок, паразитирования членистоногих (чесотка), инфекций, татуировок, вакцинаций, акупунктуры, травмы, украшений из металлов (золото, никель), лекарственных препаратов (противосудорожные, нейролептики, цитотоксические, иммуносупрессивные, антибиотики, антидепрессанты, анксиолитики, антиаритмические, гипотензивные, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антигистаминные препараты, биологические препараты – инфликсимаб и тоцилизумаб, инъекций силикона, длительного механического воздействия – давления и трения (например, ношение очков) [1-3, 7, 9-11].

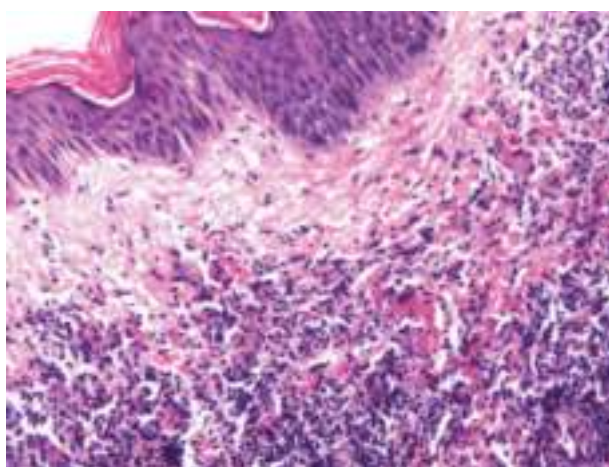
Клиническая картина лимфоидной гиперплазии кожи включает целый спектр различных проявлений, схожих с лимфомой кожи, и представлена солитарными или фокусно сгруппиро-



А



Б



В

Рисунок 3 – Лимфоидная гиперплазия кожи при чесотке. Окраска гематоксилином и эозином.

А – увеличение x100. Полосовидное расположение плотного воспалительного инфильтрата в дерме, интактная зона Гренца, эпидермис без патологических изменений. Б – x200. Неизмененный эпидермис, интактная зона Гренца, большое количество эозинофилов в воспалительном инфильтрате.

В – x200. В глубоких отделах дермы плотный воспалительный инфильтрат с большим количеством эозинофилов, расположен периваскулярно и вокруг придатков кожи. Во всех отделах дермы рассеяны эозинофилы.



А



Б

Рисунок 4 – А – уплощенные элементы в подмышечных областях; Б – регресс узелковой сыпи в области кистей.

ванными папулами, бляшками, узлами или опухольями цвета нормальной кожи или красного, коричневого, фиолетового цвета, располагающимися на любом участке кожного покрова, но чаще на лице (70%), груди, верхних конечностях. Характерным признаком заболевания является ассиметричное расположение высыпаний. Элементы не шелушатся, не подвергаются эрозированию, изъязвлению, при полном регрессе не оставляют рубцов, склонны к рецидивам. Может беспокоить зуд. В литературе можно встретить описания элементов мягкой, но чаще твердой консистенции. Встречаются также генерализованные формы заболевания [2, 4, 6-11].

Гистологическими признаками ЛГК являются преимущественно полосовидный или очаговый четко очерченный плотный полиморфноклеточный воспалительный лимфоцитарный смешанный Т- и В-клеточный инфильтрат в дерме с вовлечением ее глубоких слоев в ассоциации с воспалительными клетками – гистиоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками [2, 4, 6, 8, 10]. Эпидермис не изменен. Иногда отмечаются акантоз, спонгиоз и паракератоз. Спонгиоз наблюдается в тех случаях, когда провоцирующим фактором является укус насекомых [2]. Дополнительным гистологическим признаком является наличие хорошо заметной свободной зоны (зона Гренца) в виде узкого неизмененного участка в верхней части сосочкового слоя дермы, отделяющего неизмененный эпидермис от нижележащего воспалительного инфильтрата. В 30%-60% случаев выявляют лимфоидные фолликулы с герминативными центрами. Наличие эозинофилов и плазматических клеток является характерной чертой псевдолимфомы кожи, ассоциированной с персистирующими узловатыми элементами при чесотке [1, 3, 4, 6, 8].

Следует отметить, что некоторые особенности, указывающие на злокачественность, включая эпидермотропизм лимфоцитов и диффузный «нижний тяжелый» инфильтрат (с более плотным клеточным расположением в его нижней части), также могут наблюдаться в некоторых случаях лимфоидной гиперплазии кожи.

Высыпания могут сохраняться в неизменном виде в течение многих месяцев и даже лет, что всегда должно настораживать в отношении лимфомы кожи.

Важным этапом дифференциальной диагностики с лимфомами кожи является проведение иммунофенотипирования. Панель антигенов включает: CD1a, CD3, CD4, CD8, CD10, CD20,

CD21, CD30, CD43, CD56, CD68, CD79a, S-100 protein, Bcl-6, Bcl-2, MIB-1, kappa (K) and lambda (L) легкие цепи иммуноглобулинов. Определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) и гена иммуноглобулина тяжелых цепей (IgH) проводится с помощью ПЦР свежемороженого биопсийного материала [1-11].

Для подтверждения диагноза «псевдолимфома» необходимы следующие признаки:

- поликлональность лимфоидного инфильтрата по результатам иммуногистохимического исследования: CD20+ В-лимфоциты преимущественно в центральной части в окружении CD3+ Т-лимфоцитами в краевой части инфильтрата/лимфоидного фолликула, отсутствие экспрессии Bcl-2 лимфоцитами герминативной зоны, отсутствие экспрессии CD10, CD21 и Bcl-6 лимфоцитами периферической части лимфоидного фолликула, CD56-, CD30-;

- отсутствие клональности, подтверждающееся экспрессией поликлональных к (K) и λ (L) легких цепей иммуноглобулинов (псевдолимфомы демонстрируют выработку лимфоцитами обоих типов легких цепей – κ и λ);

- негативные результаты определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) и реаранжировки гена иммуноглобулина тяжелых цепей (IgH);

- полиморфный характер инфильтрата – выраженный гистиоцитарный компонент (клетки Лангерганса, дермальные дендритические клетки, макрофаги), наличие эозинофилов в инфильтрате;

- отсутствие атипичных лимфоцитов;

- регресс клинических проявлений заболевания после устранения провоцирующего фактора [1, 4-7, 9, 10].

Для исключения лимфомы необходимы также следующие дополнительные исследования: оценка системных проявлений заболевания (лихорадка неизвестной этиологии, потеря веса, ночная потливость), общий анализ крови, биохимический анализ крови, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза, по показаниям трепанбиопсия костного мозга, биопсия увеличенных лимфатических узлов [4, 7, 9].

Описываются случаи трансформации псевдолимфомы в манифестную лимфому. Остается непонятным, являются ли такие случаи ошибками диагностики или результатом персистирующей антигенной стимуляции и клонирования лимфоцитов по пути прогрессирования в лимфому. Не-

смотря на современные успехи в диагностике, результаты гистологического, иммуногистохимического и даже молекулярно-биологического исследований в некоторых случаях не позволяют провести дифференциальную диагностику между псевдолимфомой кожи и злокачественной лимфомой кожи с медленной прогрессией. Единственно возможным в подобных случаях может быть лишь длительное динамическое наблюдение за пациентом, что позволяет оценить течение лимфопролиферативного процесса [1, 4, 6, 8, 9].

Спектр других кожных заболеваний для дифференциальной диагностики лимфоидной гиперплазии кожи включает: хронические формы красной волчанки, лимфоцитарную инфильтрацию Йесснера, гранулема лица, полиморфный фотодерматит, метастатическую карциному, лейкоиды кожи, карциному Меркеля, саркоидоз, гистиоцитоз [1, 4, 7].

Для лечения лимфоидной гиперплазии кожи применяют различные методы с разной степенью эффективности: высоко потенцированные топические стероиды, внутривенное введение глюкокортикостероидов, криотерапию, фотодинамическую терапию, топические ингибиторы кальциневрина, антималярийные препараты, хирургическое иссечение, лучевую терапию [1, 3, 5, 7-11].

Заключение

Представленный случай, с нашей точки зрения, интересен необычной клинической картиной псевдолимфомы кожи, которая локализовалась в подкожных областях в виде множественных симметричных сгруппированных узловатых элементов, при этом кожные проявления чесотки были минимальными, что затруднило первичную диагностику заболевания. При патогистологическом исследовании выявлены типичные изменения, характерные для лимфоидной гиперплазии кожи.

Лимфоидная гиперплазия кожи – разновидность псевдолимфомы, которая развивается как реактивный процесс на различные антигенные стимулы, в том числе на инфекацию чесоточным клещом (*Sarcoptes scabiei*). При чесотке псевдолимфома локализуется преимущественно на коже живота, бедер и половых органов. В основе ее формирования лежит реактивная гиперплазия лимфоидной ткани, причиной которой, как предпола-

ют, является иммунопатологический процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа к компонентам клеща. В некоторых случаях даже после полноценного противочесоточного лечения элементы сыпи могут сохраняться в течение длительного времени. Основными лечебными мероприятиями в подобных случаях являются назначение топических стероидов, внутривенное или внутримышечное введение стероидов. Необходимо помнить о существовании различных подтипов псевдолимфом, трудностях их дифференциальной диагностики с лимфомами и о возможности их трансформации в лимфому кожи.

Литература

1. Доброкачественная лимфоидная гиперплазия кожи, развившаяся на месте татуировки / О. Ю. Олисова [и др.] // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 23–26.
2. Потекаев, Н. С. Диагностика истинной псевдолимфомы кожи / Н. С. Потекаев, О. Ю. Олисова, Г. А. Галил-Оглы // Междунар. мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 117–120.
3. Доброкачественная лимфоидная гиперплазия кожи: диагностика и лечение / Н. П. Теплюк [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. Дерматология. – 2017. – № 2. – С. 40–43.
4. Bergman, R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies / R. Bergman // Clin. Dermatol. – 2010 Sep-Oct. – Vol. 28, N 5. – P. 568–574.
5. A study of histologic and immunophenotypical staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia / R. Bergman [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011 July. – Vol. 65, N 1. – P. 112–124.
6. Cutaneous lymphoid hyperplasia presenting as a solitary facial nodule: clinical, histopathological, immunophenotypical, and molecular studies / R. Bergman [et al.] // Arch. Dermatol. – 2006 Dec. – Vol. 142, N 12. – P. 1561–1566.
7. Mimics of Cutaneous Lymphoma Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop / G. P. Sarantopoulos [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2013 Apr. – Vol. 139, N 4. – P. 536–551.
8. Kutlubay, Z. Cutaneous Pseudolymphomas / Z. Kutlubay, O. Pehlivan, B. Engin // J. Turk. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 6, N 3. – P. 1263r1.
9. Miliarial type pseudolymphoma mimicking as granulomatous rosacea [Electronic resource] / G. H. Kaveh [et al.] // Our. Dermatol. Online. – 2017. – Vol. 8, N 3. – Mode of access: <http://www.odermatol.com/odermatology/20173/22.Miliarial-KavehGN.pdf>. – Date of access: 16.04.2018.
10. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a case report and brief review of the literature / J. N. Lackey [et al.] // Cutis. – 2007 Jun. – Vol. 79, N 6. – P. 445–448.
11. Miliarial-type perifollicular B-cell pseudolymphoma (lymphocytoma cutis): a misleading eruption in two women / I. Moulouquet [et al.] // J. Cutan. Pathol. – 2012 Nov. – Vol. 39, N 11. – P. 1016–1021.

Поступила 18.04.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Olisova OYu, Teplyuk NP, Garanyan LG, Pyatilova PM. Benign lymphopenia skin that developed on the location of the tattoo. Ros Zhurn Kozh Vener Boleznei. 2015;18(2):23-6. (In Russ.)
2. Potekaeв NS, Olisova OYu, Galil-Ogly GA. Diagnosis of true pseudolymphoma of the skin. Mezhdunar Med Zhurn. 2003;(2):117-20. (In Russ.)
3. Teplyuk NP, Belousova TA, Grabovskaya OV, Nikuradze VO. Benign lymphoplasma of the skin: diagnosis and treatment. CONSILIUM MEDICUM. Dermatologiya. 2017;(2):40-3. (In Russ.)
4. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 Sep-Oct;28(5):568-74. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.04.005
5. Bergman R, Khamaysi K, Khamaysi Z, Ben Arie Y. A study of histologic and immunophenotypical staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia. J Am Acad Dermatol. 2011 Jul;65(1):112-24. doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.003
6. Bergman R, Khamaysi Z, Sahar D, Ben-Arieh Y. Cutaneous lymphoid hyperplasia presenting as a solitary facial nodule: clinical, histopathological, immunophenotypical, and molecular studies. Arch Dermatol. 2006 Dec;142(12):1561-6. doi: 10.1001/archderm.142.12.1561
7. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, Kinney MC, Swerdlow SM, Willemze R, et al. Mimics of Cutaneous Lymphoma Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. Am J Clin Pathol. 2013 Apr;139(4):536-51. doi: 10.1309/AJCPX4BXTTP2QBRKO
8. Kutlubay Z, Pehlivan O, Engin B. Cutaneous Pseudolymphomas. J Turk Acad Dermatol. 2012;6(3):1263r1.
9. Kaveh GH, Rana R, Zeinab AS, Behnam R. Miliarial type pseudolymphoma mimicking as granulomatous rosacea. Our Dermatol Online [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 16];8(3). Available from: <http://www.odermatol.com/odermatology/20173/22.Miliarial-KavehGN.pdf>.
10. Lackey JN, Xia Y, Cho S, Sperling LC. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a case report and brief review of the literature. Cutis. 2007 Jun;79(6):445-8.
11. Moulouguet I, Ghnassia M, Molina T, Fraïtag S. Miliarial-type perifollicular B-cell pseudolymphoma (lymphocytoma cutis): a misleading eruption in two women. J Cutan Pathol. 2012 Nov;39(11):1016-21. doi: 10.1111/cup.12010

Submitted 18.04.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lesnichaya O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, 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 дерматовенерологии. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: pisarev@hotmail.ru – Mariya A. Katina.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЛИЧНОСТИ ВРАЧА И УЧЁНОГО

ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЛУД Н.Г., ЛУД Л.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 84-88.

ETHICAL ASPECTS OF THE PERSONALITY FORMATION OF A DOCTOR AND A SCIENTIST

SHCHASTNIY A.T., KONEVALOVA N.Y., LUD N.G., LUD L.N.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):84-88.

Резюме.

В последние годы наблюдается постепенное возрождение интереса среди студентов к научной работе, участию в решении сложных и амбициозных творческих задач, построению академической карьеры, которая отвечает современным потребностям общества. Однако все это невозможно реализовать без ежедневного воспитания чувства высокой социальной ответственности, критического отношения к себе и осознания необходимости постоянного развития, честности и научной принципиальности, уважительного отношения к коллегам и пациентам, умения налаживать контакты и работать в коллективе единомышленников, необходимости строгого соблюдения моральных норм и этических стандартов академического сообщества. Статья посвящена этическим аспектам научно-исследовательской работы студентов с учетом специфики медицинского вуза.

Ключевые слова: научно-исследовательская работа студентов, студенческий научный кружок, этические аспекты.

Abstract.

Recently we observe a gradual revival of the students' interest to the scientific-research work, participation in the solution of complex and ambitious creative tasks, making an academic career, which meets the modern requirements of our society. However, it is impossible to realize all this without daily cultivating the feeling of great social responsibility and self-criticism, without understanding the necessity of developing constantly, being honest and scientifically principled, respectful of colleagues and patients, able to establish contacts and work in a team of like-minded persons, without strictly observing moral norms and ethical standards of the academic community. This article deals with ethical aspects of the scientific-research work of students with the specificity of the higher medical education establishment taken into account.

Key words: students' scientific-research work, students' scientific circle, ethical aspects.

Структура современного высшего образования неоднородна и претерпела значительные изменения за последние годы. Ее основу составляет университетское образование, модель которого включает в себя не только «классический университет» в его былом понимании, но и университет, который готовит специалистов в

определенной (конкретно-профессиональной) отрасли знаний. Одна из главных целей высшего образования состоит в том, чтобы посредством различных форм обучения и воспитания подготовить студента к плодотворному творческому участию в жизни общества. Человек должен не только адаптироваться к стремительным соци-

альным переменам, но и уметь практически оценить происходящее и наметить пути дальнейших преобразований.

Одна из важнейших сторон научного поиска - этические аспекты, сопровождающие научно-исследовательскую работу студентов в медицинском университете и влияющие на формирование личности будущего ученого-исследователя. Это тема привлекает внимание специалистов, что находит отражение в многочисленных публикациях [1-7].

Привлечение студентов в студенческое научное общество значительно расширяет возможности формирования личности под влиянием опытных авторитетных ученых-педагогов. В ситуации непосредственного научного взаимодействия в лаборатории, клинике преподаватель и студент имеют возможность глубоко вникать в интересующие их проблемы. Умело используя свой научный авторитет, богатый жизненный опыт, преподаватель может развивать научное и клиническое мышление студента, привить любовь к профессии, научному творчеству, готовить жить в динамично изменяющейся социальной ситуации.

Руководить студентом, занимающимся научными исследованиями, – трудоемкая работа, требующая повседневного внимания со стороны преподавателя, умелого подхода к будущему специалисту. Данная проблема охватывает широкий круг вопросов, касающихся стратегии и норм поведения преподавателя со студентами, занимающимися научной работой во внеучебное время, при выполнении научных экспериментов, обсуждении и оформлении полученных экспериментальных и клинических данных и т.д.

Психологические особенности взаимодействия преподавателя и студента в общей исследовательской работе уникальны: стремление к общей цели убирает психологический барьер, создаёт обстановку равенства и взаимопонимания, позволяет ярче проявиться индивидуальным особенностям. В такой обстановке студент растет, у него формируется собственное мнение, которое он учится (и не боится) высказывать и аргументированно отстаивать.

Эффективность деятельности студенческого научного кружка при кафедре прямо коррелирует с продуктивностью исследовательской работы самих преподавателей. Чем выше их научная квалификация, тем серьезнее и сложнее задачи ставят они перед студентами, тем активнее и ув-

лечённое они работают.

Стимулирует интерес к научной работе новизна и актуальность тематики, творческая атмосфера на кафедре, которая создается как личным примером сотрудников кафедры, так и персоналом клиники. Здесь, как правило, царит атмосфера доброжелательности и разумной требовательности; в студентах и врачи, и преподаватели видят вполне самостоятельных и способных вести научную работу коллег-исследователей.

Важная роль в формировании профессионального (научного) самосознания принадлежит индивидуальным беседам со студентами, во время которых кружковцы обычно делятся своими планами на будущее, советуются относительно избранной специальности, рассказывают о научной работе, любимом занятии в свободное время. Задача преподавателя - помочь уверенно сделать “первые шаги” на избранном пути, принять правильное решение. При этом чем выше авторитет преподавателя, чем ярче выражены его личностные качества, тем больший воспитательный эффект имеет беседа. Немаловажная роль принадлежит умению преподавателя владеть словом, иначе самые правильные мысли и идеи останутся неосуществленными.

Большим авторитетом у студентов пользуются те преподаватели, которые сочетают глубокие знания по специальному предмету с разносторонним развитием, и при этом остаются простыми, доступными в общении, сердечными и внимательными людьми. Большое значение в воспитании будущего врача и ученого имеет и внешний облик учителя, его подтянутость, аккуратность, любовь к своей профессии, отношение к окружающим (коллегам, студентам, пациентам). Иными словами, лучший воспитатель - личный пример учителя.

Научная работа студентов способствует обогащению знаний и самих преподавателей - руководителей студенческих исследований, держит их в интеллектуальном напряжении, заставляет постоянно следить за новейшими достижениями науки.

Одним из важных моментов при работе с кружковцами является выбор темы научного исследования, который часто на многие годы определяет направление их научных интересов. Наиболее результативна и интересна для обеих сторон работа в случае, когда научные исследования кружковцев совпадают с исследованиями преподавателей. При этом не следует пренебре-

гать научными стремлениями и наклонностями самих студентов, так как научная работа будет представлять интерес для автора только в том случае, если тема глубоко его волнует, соответствует внутренним интересам.

Под руководством преподавателя студенты овладевают основными навыками научной работы:

- умение читать научную литературу, работать с ней и анализировать научные труды;
- овладение современной методикой научных исследований;
- точное ведение первичной документации, которая базируется на подробных тщательных записях в журналах наблюдений, протоколах опытов, историях болезни, гистологических препаратах, результатах лабораторных исследований и т.д., на основании которых можно формулировать достоверные выводы.

В области научных исследований практически невозможно обойтись без лабораторных животных. В настоящее время уже стало практикой, что все исследования с использованием животных должны проводиться в соответствии с национальным законодательством, Европейской конвенцией от 18 марта 1986 года (Strasbourg, 18.3.1986) и Директивами Совета Европейского Экономического Сообщества от 24 ноября 1986 года по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Согласно Европейской конвенции, животное можно использовать в “поисках знаний, здоровья и безопасности”, а этичность должна быть обязательным требованием к эксперименту и, по существу, является показателем культурного уровня исследователя. Единственной достойной наукой может считаться гуманная наука, основанная на принципах: 1) сокращения числа животных в эксперименте; 2) замены животных с высокоорганизованной психикой стоящими на более низкой ступени эволюционного развития; 3) щажения и избавления животного от страданий.

Одним из условий успешной современной научной деятельности является коллективизм творчества. Это связано с тем, что современные научные исследования часто являются комплексными. Так, при обследовании пациентов применяются лабораторные, патоморфологические, функциональные, лучевые и другие методы диагностики.

Индивидуально-групповая форма работы целесообразна и для студенческих научных ис-

следований. При подобной организации труда три-четыре студента, имеющие самостоятельные аспекты исследования по одной и той же теме, образуют научную группу. Это дает им возможность объединить усилия при проведении трудоемких анализов и за короткий срок выполнить значительно больший объем исследования, чем при выполнении индивидуальной темы.

При работе с группой студентов задачей преподавателя является педагогически правильное распределение обязанностей, чтобы не допустить такого положения, когда одни выполняют самые интересные в научном отношении исследования, а другие – вспомогательные, технические.

Таким образом, коллективная деятельность в науке – необходимость. В то же время научное творчество – дело личности.

При выполнении научных работ в клинике кружковцы работают с пациентами. При этом очень важно, чтобы они стремились не только получить определенную информацию к своему докладу, производя сложные биохимические исследования или используя современные методы функциональной диагностики, но и научились за всем этим видеть индивидуальность личности пациента, понимать особенности его психологической жизни, связанной с болезнью. Разумеется, выполнение научной работы в лечебном учреждении необходимо тщательно готовить и организовывать так, чтобы студент в процессе научного исследования имел возможность приобретать опыт установления с пациентом терапевтического альянса, чтобы при этом не нарушался ритм жизни пациента и не ухудшалось качество лечебного процесса из-за появления нового медицинского специалиста, участвующего в терапевтическом процессе.

Воспитание профессионального самознания будущих врачей и ученых-исследователей особенно результативно во время совместных дежурств в клинике. В такой непринужденной обстановке, располагающей к взаимопониманию, решающее значение имеет пример самого преподавателя – его поведение, речь, круг интересов и увлечений становятся примером для студентов. Часто именно здесь находится верный путь к сердцу кружковца.

Студенты, увлеченные научной работой, используют для этого каждый свободный час: работают по вечерам, в выходные дни и даже во время каникул. Заботясь о здоровье своего уче-

ника, научный руководитель может помочь ему организовать его рабочее время. Также необходимо добиваться разумного сочетания специальной и общетеоретической подготовки студента, в частности, направлять внимание кружковцев на то, чтобы они, углубляясь в специальную область науки, не уклонялись от изучения смежных дисциплин.

Студент не должен расценивать исследовательскую работу как частичное замещение учебных занятий, наука и учеба должны быть тесно взаимосвязаны. Самые активные и увлеченные кружковцы – это действенный резерв для отбора в аспирантуру и клиническую ординатуру, это будущие ученые и преподаватели, поэтому их общее развитие далеко не безразлично для научного руководителя.

Итогом работы студента в кружке является завершенная работа, представляемая на конкурсы студенческих научных работ, а также научная статья или доклад, презентуемый на студенческих научных конференциях. Студенты высоко ценят конкретные рекомендации, как улучшить работу, в каком направлении вести исследования в будущем; дорожат оценкой преподавателями их работы, находя подтверждение своих стараний и успехов, продвигаясь по ступеням знаний, что придает им силу для дальнейших исследований и повышает интерес к научному поиску.

В случаях, когда научный руководитель сам оформляет работу (это иногда бывает проще и легче, однако и стратегически, и тактически неправильно) или дополняет ее данными собственных исследований, в которых кружковец не принимал участия, студент получает искаженное представление о научной работе, начинает воспринимать ее как нечто легкое, парадное, со всеми вытекающими отсюда последствиями (грамотами, премиями, поездками на научные конференции). Важно, чтобы каждый кружковец знал, что научная работа результативна только на основе глубоких обновляющихся знаний, упорного целенаправленного труда, почувствовал трудности и радость их преодоления. Надо учить студентов глубине охвата темы и широте мышления, смелости критиковать мнения других авторов, если для этого имеются достаточно обоснованные аргументы, навыкам делать обобщения, систематичности в работе. То есть студенты все этапы научного исследования должны выполнять самостоятельно.

Серьезные требования предъявляет жизнь

к тем, кто решает посвятить себя научно-исследовательской, а также преподавательской работе. Это и призвание, любовь к науке, к своей специальности, и искреннее желание и умение напряженно трудиться, не пренебрегать самой трудной, «черной» работой. Важна внутренняя собранность, организованность, умение с максимальной пользой использовать свое время и возможности для самозабвенного «горения в науке». В мотивации поведения ученого присутствует любознательность, стремление к познанию истины.

Интерес к науке в нашей стране в последнее десятилетие вырос, особенно среди молодежи, по сравнению с тем спадом, который имел место в 80-90-е годы прошлого века. Эту тенденцию необходимо всесторонне стимулировать мерами индивидуального материального поощрения, новыми формами общественного признания, поддержкой инициативы и самостоятельности молодых исследователей. Большое внимание уделяет этому вопросу руководство Республики Беларусь: это поощрение одаренной молодежи из фонда Президента, повышение стипендии аспирантам и т.д.

Заключение

Подводя итог размышлениям об этической стороне научно-исследовательского творчества преподавателя и студента, следует подчеркнуть, что молодые специалисты, которые приходят в нашу сферу, уже сейчас живут и работают в условиях глобализации и суперсовременных технологий. В этой ситуации очень важны вопросы воспитания морально-этических качеств ученого-медика, сохранение самых лучших гуманистических традиций, заложенных нашими учителями, – это объективность и честность в научной работе, при анализе научных материалов, взаимоотношения между научным руководителем и учеником, преданность своему делу, отношение к пациентам, воспитание безупречных гражданских позиций. На научных руководителях студенческих работ ложится большая ответственность за формирование личности и профессионального самосознания будущих врачей, ученых-исследователей, развитие творческой мысли, овладение навыками научного поиска, а также за их моральный облик. От этого зависит, кто будет заниматься научной работой в будущем, кто будет формировать последующие поколения научной смены.

Литература

1. Зильбер, А. П. Этюды медицинского права и этики / А. П. Зильбер. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 848 с.
2. Косарев, В. В. Этические проблемы клинических исследований / В. В. Косарев // Новая аптека. Аптеч. ассортимент для первостольника. – 2013. – № 9, ч. 2. – С. 68–71.
3. Ногаллер, А. М. Вопросы медицинской этики и деонтологии в XXI веке / А. М. Ногаллер // Клин. медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 669–671.
4. Носов, С. Д. Вопросы деонтологии в научно-исследовательской работе врача. Размышление инфекциониста / С. Д. Носов. – М. : Медицина, 1975. – 72 с.
5. Тищенко, П. Д. Проблема добросовестности в научных исследованиях / П. Д. Тищенко, Б. Г. Юдин // Здравоохранение. – 2015. – № 11. – С. 67–75.
6. Трошин, В. Д. О биоэтике ученого и научной школе / В. Д. Трошин // Мед. альм. – 2009. – № 4. – С. 45–49.
7. Циммерман, Я. С. Еще раз о некоторых нравственных принципах науки и научных исследований / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 4–7.

Поступила 06.02.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Zil'ber AP. Etudes of medical law and ethics. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2008. 848 p. (In Russ.)
2. Kosarev VV. Ethical problems of clinical trials. Novaia Apteka Aptech Assortiment Pervostol'nika. 2013;(9 ч 2):68-71. (In Russ.)
3. Nogaller AM. Medical ethics and deontology in the twenty-first century. Klin Meditsina. 2017;95(7):669-71. (In Russ.)
4. Nosov SD. Issues of deontology in the research work of the doctor. A reflection of infectious diseases. Moscow, RF: Meditsina; 1975. 72 p. (In Russ.)
5. Tishchenko PD, Yudin BG. The problem of integrity in scientific research. Zdravookhranenie. 2015;(11):67-75. (In Russ.)
6. Troshin VD. On bioethics the scientist and the scientific school. Med Al'm. 2009;(4):45-49. (In Russ.)
7. Tsimmerman YaS. Once again about some moral principles of science and scientific research. Klin Meditsina. 2009;8(2):4-7. (In Russ.)

Submitted 06.02.2018

Accepted 31.05.2018

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;

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

Луд Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, 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;

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

Lud L.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК. E-mail: lud_lidziya@msn.com – Луд Лидия Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: lud_lidziya@msn.com – Lidiya N. Lud.

ПРЕПОДАВАНИЕ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ: ТКАНЕВЫЕ И ОРГАННЫЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ. ЧАСТЬ II

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, №3. – С. 89-102.

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

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(3):89-102.

Резюме.

Статья завершает цикл теоретических и учебно-методических материалов по функциональной цитологии стволовых клеток и их роли в регенерации тканей и органов. В статье рассматриваются региональные стволовые клетки сосудистого эндотелия и кровеносных сосудов в целом. Приводятся данные о стволовых клетках поджелудочной железы и ее регенерации на тканевом и органном уровнях. Рассматриваются региональные стволовые клетки воздухоносных путей и респираторного отдела легких. Обсуждаются различные варианты посттравматической регенерации легких на органном уровне. В разделе, посвященном региональным стволовым клеткам общего покрова, приводится описание различных СК, осуществляющих восстановление кожи и ее производных как в условиях нормы, так и при ее повреждении. Обсуждаются, в том числе и на собственном научном материале, возможности органотипической регенерации кожи. Предлагаются методические приемы для использования излагаемого в статье материала в учебном процессе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.

Ключевые слова: региональные стволовые клетки, поджелудочная железа, легкие, кожа.

Abstract.

The article concludes a series of theoretical and educational materials on the functional cytology of the stem cells and their role in the regeneration of tissues and organs. This article considers regional stem cells of the vascular endothelium and blood vessels as a whole. Data on the stem cells of the pancreas and its regeneration at the tissue and organ levels are given. Regional stem cells of the air passages and the respiratory part of the lungs are considered. Different variants of posttraumatic lung regeneration at the organ level are discussed. In the section dedicated to the regional stem cells of the skin the description of various SC that restore the skin and its derivatives both under normal conditions and on its damage is provided. The possibilities of organotypical skin regeneration are discussed, including those based on the authors' own scientific material. The techniques are proposed for using the material presented in the article in the educational process at the Chair of Histology, Cytology and Embryology.

Key words: regional stem cells, pancreas, lungs, skin.

Регионарные стволовые клетки поджелудочной железы. Регенерация поджелудочной железы на органном уровне

Материал настоящего раздела может быть использован в качестве иллюстративного материала на следующих лабораторных занятиях: «Ве-

дение в общую гистологию. Учение о тканях»; «Эпителиальные ткани»; «Введение в частную гистологию»; «Гистофизиология больших пищеварительных желез».

Классические представления о наличии в поджелудочной железе стволовых клеток и регенераторных свойствах эпителия органа можно суммировать студентам следующим образом. Физиологическая регенерация эпителиальной ткани поджелудочной железы осуществляется в основном на внутриклеточном уровне и лишь в небольшом объеме за счет деления centroacinarных клеток, способных к дифференцировке как в ациноциты, так и в инсулоциты. Митотический индекс в этом эпителии низкий, и в целом обновление долгоживущих клеток поджелудочной железы происходит очень медленно. Посттравматическая регенерация экзокринной части осуществляется за счет малодифференцированных клеток вставочных протоков. При этом в органе возрастает митотическая активность клеток данных протоков и в результате происходит образование эпителиальных тяжей, которые в ходе вторичной дифференцировки превращаются в ацинусы и выводные протоки. Эндокринный отдел регенерирует несколькими путями:

- 1) за счет редких делений инсулоцитов;
- 2) за счет их гипертрофии (внутриклеточная регенерация) и, возможно,
- 3) путем превращения в инсулоциты клеток протоков и ациноцитов.

После повреждения первоначальная масса поджелудочной железы никогда не восстанавливается [1].

О происхождении островков Лангерганса из внутридольковых протоков говорят следующие факты. Установлено, что у крыс и мышей 75-90% островков прилежат к внутридольковым протокам, к которым относятся и вставочные протоки, считающиеся резервуаром малодифференцированных клеток для регенерации эпителия поджелудочной железы. При этом эндокриноциты островков образуют межклеточные контакты с протоками, а некоторые из них даже сообщаются с полостью протоков. Это свидетельствует о тесной структурной и, несомненно, функциональной связи эндокринных клеток островков и клеток протоков железы, являющихся поставщиком камбиальных клеток. У взрослого человека примерно 50% клеток островков располагаются вблизи внутридольковых протоков, а контакты с эпителием протоков образуют 1,3% островков. При этом почти 15%

всей популяции В-инсулоцитов непосредственно примыкают к внутридольковым протокам [Тимофеев А.В., 2009]. Следует также отметить, что в самом островке эндокриноциты тесно связаны друг с другом с помощью нексусов и, возможно, плотных контактов. Это свидетельствует о тесных взаимодействиях клеток как в самих островках, так и в системе «островок-внутридольковый выводной проток» [1, 2].

Еще не так давно считалось, что популяция В-клеток млекопитающих как наиболее многочисленных эндокриноцитов островков Лангерганса после рождения не обновляется. В настоящее время установлено, что это не так, и существуют многочисленные данные, что численность В-инсулоцитов в постэмбриональном периоде возрастает как условиях нормы, так и при других физиологических состояниях, а также при беременности и увеличении массы тела. У новорожденных грызунов число этих клеток возрастает не только за счет деления предсуществующих В-инсулоцитов, но и, в большей степени, за счет образования их из клеток внутридольковых протоков (так называемых Ngn3^+ -клеток). Однако спустя 1 нед ситуация изменяется, Ngn3^+ -клетки исчезают, и увеличение количества В-инсулоцитов происходит исключительно за счет деления предсуществующих инсулоцитов.

Численность популяции В-инсулоцитов в неонатальном периоде увеличивается периодически и чередуется с периодами падения их количества при активации апоптоза. У человека это наблюдается на 13-е и 17-е сутки жизни. Считают, что апоптоз играет важную роль в созревании островков в неонатальном периоде. Во время роста организма количество В-инсулоцитов возрастает преимущественно за счет деления этих клеток в предсуществующих островках, но новые островки не образуются. Однако у взрослых мышей установлена возможность отщепления новых островков от уже существующих. При этом в новые островки попадают В-инсулоциты, уже прошедшие несколько митотических циклов.

Увеличение числа В-инсулоцитов происходит и при ожирении. Это связано с тем, что при нем возникает инсулинорезистентность, что требует повышенного количества инсулина. Для выработки адекватного количества инсулина происходит увеличение общей массы В-инсулоцитов в основном за счет их деления и в меньшей степени – гипертрофии. Подобный процесс происходит и во время беременности. При этом в некоторых

случаях компенсаторные механизмы оказываются недостаточными, и возникает транзиторный сахарный диабет, который после родов в большинстве случаев исчезает, но иногда развивается сахарный диабет 2 типа (инсулинонезависимый) [2].

Таким образом, популяцию В-инсулоцитов относят к медленно обновляющейся популяции, но ее способность к регенерации при патологии ограничена. Это объясняется двумя основными причинами: ограниченным пролиферативным потенциалом этих клеток и невозможностью их новообразования из клеток-предшественниц.

Однако существует предположение, что многие типы клеток, особенно энтодермального происхождения, способны дифференцироваться в В-клетки и другие клетки эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы. Ученые из нескольких университетов мира опубликовали сведения о том, что ими обнаружены клетки, которые способны превращаться в В-инсулоциты поджелудочной железы. Ранее наличие таких клеток отрицалось. В частности, это показано для гепатоцитов и эпителиоцитов тонкой кишки.

Говоря о репаративной регенерации поджелудочной железы на органном уровне, следует отметить интересные ее закономерности. Во-первых, исход регенерации зависит не столько от степени поражения паренхимы, сколько от поражения стромы. При повреждении преимущественно паренхимы (например, действии цитолитика этионина) регенерация органа бывает полной, органотипической, если же некротическим изменениям подвергается и строма, то процесс заканчивается склерозом, а восстановление функции происходит за счет гиперплазии ациназной ткани в сохранившихся отделах органа.

Во-вторых, несмотря на наличие в поджелудочной железе всех известных механизмов физиологической и репаративной регенерации (митотическое деление клеток, их полиплоидизация, внутриклеточные регенераторные и гиперпластические процессы с гипертрофией клеток), масса железы в процессе репаративной регенерации не достигает первоначальных значений, что расценивается как слабая степень проявления этой регенерации. В частности, нередко исходом патологических процессов в поджелудочной железе является подмена регенерации ее паренхимы разрастанием жировой ткани (так называемый липоматоз, иногда почти полностью замещающий паренхиму). В связи с таким низким проявлением репаративной регенерации органа по сравнению, например, с пе-

ченью, существует предположение, что это связано с особенностями анатомического строения поджелудочной железы, в частности с расположением ее структурно-функциональных элементов вдоль основного протока, являющегося в этих условиях единым основным стержнем. В связи с этим целостность протока при репаративной регенерации является условием ее полноценности. Показано, что нарушение проходимости этой основной магистралы органа ведет к полному прекращению функции всех элементов железы, находящихся дистальнее места блокады проходимости протока.

В-третьих, интересной особенностью репаративной регенерации поджелудочной железы является удовлетворительное восстановление ее функций при низком уровне восстановления структуры. Так, при почти тотальном липоматозе поджелудочной железы ее функции восстанавливаются настолько хорошо, что указанные грубые изменения структуры обнаруживаются при вскрытии в качестве случайной находки. Оказалось, что причиной этого феномена является существенная перестройка состава желудочного сока, при которой резко возрастает его протеолитическая и амилалитическая активность, что компенсирует недостаточную функцию поджелудочной железы. Материальным субстратом этого компенсаторного явления, как считают, может быть гипертрофия главных клеток главных желез желудка, которые переключаются на биосинтез основных пищеварительных ферментов. В качестве второго механизма компенсации указывают на гипертрофию клеток **Панета крипт** тонкой кишки, которые по строению и функции весьма похожи на ациноциты поджелудочной железы [1].

Что касается компенсации функции островкового аппарата поджелудочной железы, то она требует более строгой и постоянной заместительной терапии, чем ее экзокринная функция. Не исключается участие в этом компенсаторном процессе инсулиноподобного фактора роста, обнаруженного в слюнных железах [3].

Строма поджелудочной железы благодаря наличию в рыхлой соединительной ткани собственных камбиальных клеток регенерирует хорошо.

Региональные стволовые клетки сосудистого эндотелия. Физиологическая и репаративная регенерация эндотелия и кровеносных сосудов

Материал настоящего раздела может быть

широко использован на следующих лабораторных занятиях: «Введение в общую гистологию. Учение о тканях»; «Эпителиальные ткани»; «Введение в частную гистологию»; «Гистофизиология сердечно-сосудистой системы».

Согласно классическим представлениям, эндотелиоциты являются постмитотически образующимися клетками, находящимися в периодах G_0 и G_1 клеточного цикла и способными при определенных условиях перейти к усиленному размножению. Количество пролиферирующих эндотелиоцитов зависит от типа сосуда: у взрослых крыс их число составляет в магистральных сосудах 0,5-1%, в артериолах и венолах – 3-4%, в капиллярах – 7,8%. Делящиеся клетки распределены в эндотелиальном пласте диффузно, мозаично, но с преобладанием в участках ветвления и ответвления сосудов. Несмотря на то, что эти участки и содержат повышенное количество меченых, митотически делящихся клеток, их нельзя считать камбиальными зонами эндотелия в связи с тем, что они не поставляют клеточный материал в другие участки эндотелия, а лишь обеспечивают физиологическую регенерацию на месте, т.е. *in situ*, и эндотелиоциты из них не мигрируют в другие зоны эпителиального пласта. Наиболее выраженная пролиферация эндотелиоцитов обнаружена преимущественно в вечерние и ночные часы.

В настоящее время идентифицированы эндотелиальные клетки-предшественницы. Накопленные данные объяснили значение механизма постнатального ангиогенеза для неоваскуляризации и сосудистой перестройки. Установлена клеточная фракция среди моноклеарных клеток периферической крови, имеющая костномозговое происхождение и похожая на эмбриональные ангиобласты. Эти клетки способны митотически делиться и мигрировать в ответ на ангиогенные ростовые факторы, в последующем дифференцируясь в эндотелиоциты *in situ* для формирования кровеносных сосудов.

Как указывают Е.Б. Владимирская и соавт. [4], исследователи эмбриональных стволовых клеток открыли недавно новое направление в сосудистой биологии, позволившее объяснить хронологию развития сосудов. Эмбриональные эндотелиальные клетки-предшественницы (ангиобласты) образуются впервые в ходе эмбрионального развития во внезародышевом провизорном органе – желточном мешке – в составе кровяных островков, происходящих из его мезенхимы. Мезенхимные клетки при образовании гемопо-

этических кровяных островков теряют отростки и делятся митотически. Клетки, находящиеся в центре островков, превращаются в гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Периферические же клетки уплощаются, связываются друг с другом межклеточными контактами и образуют первичные кровеносные сосуды. Эти клетки называют эмбриональными эндотелиальными клетками-предшественницами (ЭКП), или ангиобластами. Их индукция происходит под влиянием фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), к которому они имеют рецепторы. ЭКП несут на своей поверхности также рецептор для сосудистого эндотелиального ростового фактора VEGF-2, который стимулирует их пролиферацию и миграцию. Эти клетки способны дифференцироваться в эндотелиоциты и гладкие миоциты. В эндотелиоциты они превращаются под влиянием VEGF, тогда как в гладкие миоциты – под влиянием тромбоцитарного ростового фактора PDGF-BB. Заманчиво предположить, что эмбриональные клетки-предшественницы (ЭКП) могут служить источником роста сосудов и в постнатальном периоде.

В этом отношении интересны следующие сведения. Во фракции моноклеарных клеток периферической крови взрослых индивидуумов были выявлены клетки, которые предварительно отнесли к ЭПК. Они имеют на своей поверхности антигенные детерминанты, характерные одновременно и для них, и для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): FLk-1, Sca-1, CD133, CD34 и др. Из-за идентичности рецепторного аппарата у ЭПК и ГСК их стали считать клетками, происходящими из общего предшественника, названного гемангиобластом. *In vitro* эти клетки дифференцируются в клетки эндотелиальной линии и активно включаются в места активного неоангиогенеза. Им свойственен высокий уровень пролиферативной активности, что отличает их от эндотелиоцитов, выселяющихся из сосудистой стенки. Однако до сих пор бипотенциальные клетки, которые одновременно дифференцировались бы как в эндотелиоциты, так и в гладкие миоциты, у взрослых людей не выделены. Недавние исследования показали, что вклад ЭКП в формирование новых сосудов в грануляционной ткани может составлять от 5 до 25%. Примерно такие же показатели обнаружены при индуцировании неоваскулогенеза ростовыми факторами [4].

Мобилизация ЭКП костномозгового происхождения происходит у мышей при ишемии и подтверждается клиническими данными этого

явления у пациентов с аорто-коронарным шунтированием, а также ожогами и острым инфарктом миокарда. Механизм, с помощью которого происходит мобилизация ЭКП из костного мозга, находится на ранних этапах изучения. В нем задействованы многие ростовые факторы, среди которых наибольшую роль играет VEGF (ростовой фактор васкулярного эндотелия). Исследования, выполненные вначале на мышах, а затем на пациентах с ишемией миокарда, которым произведена трансплантация гена VEGF, доказали важную роль этого ростового фактора в мобилизации ЭКП в неоваскулогенезе. Установлен также интересный факт, что статины, которые широко используются в терапии атеросклеротических поражений сосудов, действуют через эндотелиальные клетки, активируя их *in vitro* и усиливая ангиогенез *in vivo* [Владимирова Е.Б. и соавторы, 2005].

По традиционным представлениям, репаративная регенерация эндотелия осуществляется путем пролиферации и миграции эндотелиальных клеток в составе пласта. Вместе с тем, мелкие дефекты, захватывающие несколько эндотелиоцитов, могут закрываться только за счет расплывания клеток без включения их митотического деления. Этот процесс завершается в течение 48 ч. При повреждениях большего объема активируется пролиферация эндотелиоцитов, которые мигрируют со всех сторон центробежно, к краям раны, закрывая ее. Одновременно возрастает содержание двуядерных клеток. Отмечается клеточный полиморфизм в эндотелиальном пласте. В митотический цикл включаются эндотелиоциты не только вблизи краев раны, но и (хотя в меньшей степени) клетки, находящиеся на удалении от нее. Сроки и выраженность процессов репарации зависят от повреждающего фактора, объема повреждения, условий гемодинамики, типа сосуда и времени суток нанесения повреждения. Так, темпы реэндотелизации существенно выше вдоль сосуда, чем в поперечном направлении, скорость наползания пласта в венах больше (до 1 мм/сут), чем в артериях (0,5 мм/сут). Процессы регенерации эндотелия нарушаются при гиперхолестеринемии, гипертензии, старении, повторных повреждениях.

В последнее время (30-40 лет) большое значение для понимания регенерации эндотелия придается циркулирующим эндотелиальным клеткам [Хэм А, Кормак Д., 1982]. По современным сведениям, часть этих клеток представляет собой эндотелиальные клетки-предшественницы (ЭКП) и играет важную роль в восстановлении повреж-

денного сосудистого эндотелия и неоваскуляризации тканей, подвергшихся ишемии. Появляется все больше сведений о том, что циркулирующие эндотелиоциты представляют собой потомки стволовых клеток крови, поскольку несут на своей поверхности CD34⁺-кластер дифференцировки гемопоэтических полустволовых клеток-предшественниц миелопоэза. Оказалось, что количество CD34⁺-клеток в периферической крови пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, уменьшается по сравнению со здоровыми пациентами. Поэтому высказывается предположение, что данные клетки участвуют в репарации поврежденного эндотелия, а степень их снижения в периферической крови отражает состояние пациента (М.М. Руда и соавт., 2009). ЭКП имеют размеры менее 15 мкм и кроме CD34, содержат кластеры дифференцировки CD31, CD133, CD144, VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2). Однако точные критерии для определения ЭКП методом проточной цитометрии разработаны пока недостаточно. В отличие от микрочастиц (см. ниже), которые в основном отражают повреждение эндотелия, ЭКП рассматриваются как признак регенерации сосудистого эндотелия и сосудов в целом [5].

Кроме клеток-предшественниц эндотелиоцитов, в крови циркулируют также зрелые эндотелиоциты. По данным, приведенным в работе И.А. Артемовой и С.Н. Козловой [5], зрелые циркулирующие эндотелиальные клетки (ЗЦЭК) имеют размеры от 15 до 50 мкм в диаметре. Авторы указывают, что эти клетки свободно циркулируют в крови после повреждения интимы сосуда и редко встречаются в крови в норме. Поверхностные маркеры ЗЦЭК зависят от их происхождения: микро-сосудистые эндотелиальные клетки экспрессируют CD36, тогда как эндотелий крупных сосудов является CD36-негативным. Определение CD36⁺-эндотелиоцитов играет важную диагностическую роль. Так, если при инфаркте миокарда у пациентов обнаруживается менее 10% CD36-позитивных ЦЭК, то это свидетельствует о повреждении крупных сосудов. Уровень ЦЭК в плазме крови отражает также степень повреждения эндотелия и может определяться в крови при самых разнообразных заболеваниях, в том числе воспалительных, иммунных, инфекционных, неопластических и сердечно-сосудистых. Пункция сосуда, стентирование его также могут привести к деэндотелизации. Увеличение числа ЦЭК часто происходит при острых сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при разрыве атеросклеротической бляшки

с десквамацией эндотелия. В то же время при сохранении целостности этой бляшки уровень ЦЭК не изменяется. У пациентов после клинической смерти выявлен высокий уровень ЦЭК, который положительно коррелирует со временем сердечно-легочной реанимации.

Тканевый гомеостаз эндотелия, как и в других тканях, поддерживается не только за счет митотической активности эндотелиоцитов, но и за счет их апоптотической гибели. Апоптотическая гибель эндотелиоцитов в норме низкая (составляет 0,3-0,9% от всех эндотелиоцитов) и контролируется как внутритканевыми механизмами, так и локальными условиями гемодинамики и метаболизма. Она значительно выше в ответвлениях сосудов и их разветвлениях, т.е. в местах, наиболее подверженных воздействию гемодинамических факторов (в первую очередь, повышенное давление), повреждающих эндотелий.

Как известно, при апоптозе происходит так называемый блеббинг, т.е. «вспучивание» клетки с образованием пузырей и последующим распадом ее на отдельные фрагменты. Эти фрагменты при распаде эндотелиоцитов попадают в кровоток и называются эндотелиальными апоптотическими микрочастицами (ЭАМ).

Эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ) являются новым биологическим маркером эндотелиального повреждения и дисфункции эндотелия, которые имеют место в патогенезе кардиоваскулярных, метаболических и ревматических заболеваний [5, 6]. ЭАМ образуются из активированных эндотелиоцитов или апоптотических телец и играют важную роль в процессах васкулярного ремоделирования, неоангиогенеза, неоваскуляризации и репарации тканей. К сожалению, сведения о биологическом значении ЭАМ еще недостаточны. Это связано с миниатюрными размерами данных частиц и обусловленными в результате методическими трудностями. До настоящего времени не вполне понятно, участвуют ли ЭАМ в процессах репарации сосудистой стенки непосредственно или, напротив, обеспечивают повреждение эндотелия и нарушение механических качеств стенки артерий, способствуя возникновению эндотелиальной дисфункции [6].

ЭАМ имеют размеры 0,1-1,0 мкм. Они образуются при активации, повреждении или апоптозе эндотелиоцитов и играют важную роль в обеспечении интегративной функции и целостности эндотелия артерий. Механизм образования ЭАМ во всех случаях сходен и заключается в отпочковывании от эндотелиоцитов мелких частиц, содержащих небольшое количество органелл. Считается, что уровень в плазме крови ЭАМ отражает баланс между клеточной активацией и пролиферацией, с одной стороны, и апоптозом – с другой. Основными биологическими регуляторами продукции ЭАМ являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли TNF- α , интерлейкины (ИЛ), хемокины, хемоаттрактанты, которые опосредуют образование ЭАМ через механизмы блеббинга вследствие активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B эндотелиоцитов (nuclear factor B (Winner M. И соавт., 2007).

Повышение уровня циркулирующих в крови ЭАМ происходит при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и сопутствующих им метаболических нарушениях, таких как ишемическая болезнь сердца ИБС, острый инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, бессимптомный атеросклероз. Поэтому в настоящее время ведутся попытки создания надежных тест-систем, основанных на определении уровня циркулирующих ЭАМ. Проведенные к настоящему времени исследования показывают успешность подобного подхода [6].

Регионарные стволовые клетки кровеносных сосудов и их роль в регенерации сосудов как органов

Сосудистая система обладает высокой пластичностью. Она способна перестраиваться, подвергаться гиперплазии либо, наоборот, редукции в соответствии с меняющимися условиями функционирования кровоснабжаемых ею органов. В связи с этим кровеносные и лимфатические сосуды как органы имеют разнообразные регионарные стволовые клетки в соответствии с клетками, строящими эти органы. Физиологическая регенерация стенки сосудов осуществляется во всех оболочках и слоях и обеспечивается размножением клеточных клонов, их дифференцировкой и замещением дегенерирующих и погибающих апоптозом клеток. Постоянно обновляется также межклеточное вещество. Как указывает Д.С. Саркисов [1], давно существует точка зрения, что каждый сосуд и его ближайшее микроокружение содержат клетки, способные дифференцироваться в различных направлениях. Так, еще Н.И. Пирогов (1861) подчеркивал важную роль адвентициальной оболочки сосудов в их регенерации после огнестрельного

ранения, а В.Е. Фомин (1917) считал, что развитие жировой ткани тесно связано с гемокapиллярами. А.А. Заварзин (1946) считал, что сосудистая стенка содержит камбиальные клетки, способные дифференцироваться как в эндотелиоциты, так и в соединительнотканые и мышечные клетки.

Таким образом, указывает Д.С. Саркисов [1], согласно распространенному мнению сосудистая система является своеобразным хранилищем камбиальных клеточных элементов, способных при разных условиях дифференцироваться в различные виды соединительной ткани. Использование электронного микроскопа и электронной гистоауторадиографии позволило установить, что клетки, включающие радиоактивный НЗ-тимидин и обладающие интенсивным биосинтезом ДНК, т.е. высоким пролиферативным потенциалом, локализуются в стенке капилляров и прекапилляров или в непосредственной близости от них. Эти клетки названы адвентициальными клетками, т.к. они лежат во внутренних слоях адвентициальной оболочки, или перипитами. По мере отдаления от сосудов численность данных клеток снижается, и в них появляются признаки старения и дегенеративных изменений. Это происходит как в условиях физиологической, так и репаративной регенерации. При этом в неизменной околососудистой соединительной ткани данная закономерность выражена слабо, а значительно более отчетливо проявляется при репаративной регенерации и медленно растущих доброкачественных опухолях, когда метаболическая и пролиферативная активность клеток существенно усиливается при еще сохранении тканью своих типических черт строения.

Итак, зоны соединительной ткани, расположенные вблизи микрососуда, содержат стволовые клетки для всех тканей, входящих в состав сосудистой стенки: гладкой мышечной, рыхлой соединительной и жировой. Эти же стволовые клетки являются источниками для регенерации и роста рыхлой соединительной ткани, окружающей микрососуд (артериолу, капилляр и венулу). Данные зоны являются нишами для стволовых клеток. Большинство исследователей считают стволовой клеткой перипит, или адвентициальную клетку. В то же время существует точка зрения, что и эндотелиоцит способен дифференцироваться в другие клетки. Как указывал Д.С. Саркисов [1], «...ряд данных не исключает правильности ...точки зрения, а именно той, что эндотелиоцит, перипит и т.д. представляют собой не жестко детерминированные линии, т.е. полностью отграниченные друг

от друга, а наоборот, единую весьма динамичную систему, характеризующуюся непрерывным перемещением клеток в радиарных направлениях от стенки сосудов».

Репаративная регенерация кровеносных сосудов имеет существенные отличия в зависимости от диаметра сосуда. В крупных магистральных сосудах участки деструкции и некроза сосудистой стенки обычно заживают с формированием рубцовой ткани с последующим образованием аневризм.

Регенерация и стволовые клетки сосудистого эндотелия как ткани были детально описаны выше. Далее рассмотрим другие тканевые клетки сосудов и таким образом представим полную картину органных стволовых клеток.

В соответствии с наличием стволовых клеток на клеточном уровне хорошо регенерирует адвентициальная оболочка, в которой СК формируют диффероны фибробластов и адипоцитов. Эти регенераторные потенциалы эндотелия и адвентициальной оболочки широко используются при протезировании сосудов (эндотелизация сосудистых протезов из искусственного синтетического материала).

Микрососуды обладают большей способностью регенерировать, чем крупные сосуды. Новообразование микрососудов может происходить путем почкования или аутогенно. При регенерации сосудов путем почкования в их стенке появляются боковые выпячивания за счет усиленно делящихся эндотелиальных клеток (ангиобластов). Образуются тяжи из эндотелия, в которых возникают просветы, и в эти новообразованные фрагменты сосудов поступает кровь или лимфа из «материнского» сосуда. Другие элементы сосудистой стенки образуются за счет дифференцировки эндотелия и окружающих сосудов соединительнотканых клеток. В сосудистую стенку врастают нервные волокна из предсуществующих нервов.

Аутогенное новообразование сосудов состоит в том, что в соединительной ткани появляются очаги недифференцированных клеток. В этих очагах возникают щели, в которые открываются предсуществующие капилляры, и изливается кровь. Молодые клетки соединительной ткани, дифференцируясь, образуют эндотелиальную выстилку и другие элементы стенки сосуда. Крупные сосуды не обладают достаточными пластическими свойствами. Поэтому при повреждении их стенки восстанавливаются лишь структуры внутренней оболочки, ее эндотелиальная выстилка; элементы

средней и наружной оболочек обычно замещаются соединительной тканью, что ведет нередко к сужению или облитерации просвета сосуда.

Регионарные стволовые клетки легких. Регенерация легких как органа. Региональные стволовые клетки эпителиев дыхательной системы

В однослойном многорядном эпителии воздухоносных путей в качестве стволовых клеток рассматривают базальные (малые вставочные) клетки. В эпителии слизистой оболочки трахеи и бронхов эти клетки после деления и терминальной дифференцировки через стадию переходных клеток превращаются в реснитчатые, бокаловидные и щеточные клетки. Установлено также, что в физиологической регенерации однослойного эпителия дыхательной системы принимают участие способные к пролиферации не только базальные, но и переходные и бокаловидные клетки; в терминальных бронхиолах своеобразными «стволовыми» клетками являются секреторные клетки Клара, а в альвеолярном эпителии – пневмоциты (альвеолоциты) II типа.

Пневмоциты (альвеолоциты) II типа

Как указывает Л.К. Романова (1987), ссылаясь на данные литературы, в частности, М.Дж. Эванса и соавторов, С.Л. Кауфмана и др., «...многие исследователи считают пневмоциты II типа «стволовыми» клетками альвеолярной выстилки». Л.К. Романова взяла это термин в кавычки, очевидно, подчеркивая этим тот факт, что пневмоциты II типа являются дифференцированными клетками и выполняют несколько важных функций, основной из которых является биосинтез сурфактанта. Данная точка зрения является ключевой в определении кинетики клеточных популяций нормального и регенерирующего после повреждения эпителия, выстилающего альвеолы легкого. С помощью электронной ауторадиографии убедительно доказана трансформация пневмоцитов II типа в пневмоциты I типа при вдыхании окиси азота. Экстирпация гипофиза и прекращение в связи с этим роста на протяжении всей жизни у грызунов (для грызунов в норме характерен постоянный рост организма), привела не только к уменьшению количества митозов в межальвеолярных перегородках, но даже к его увеличению. Это свидетельствует о том, что значительная доля митозов идет на обновление погибших в процессе жизнедеятельности клеток.

В то же время, хотя пневмоциты II типа яв-

ляются дифференцированными клетками, В.Л. Быков (1997) считает их истинными камбиальными клетками. Скорость обновления этих клеток составляет 1%. Методом электронной микроскопии показана способность пневмоцитов II типа завершать свой жизненный цикл путем апоптоза. Т.е, они не являются настолько долгоживущими клетками, как альвеолоциты I типа и реснитчатые клетки, которые, как указывает Л.К. Романова (1987), терминально дифференцированы и не способны к митотическому делению. Но не исключено, что в свете новых представлений о дедифференцировке эта аксиома может быть подвергнута пересмотру. Как утверждает Л.К. Романова, известный специалист по нормальной и патологической гистологии легких (1987), «...поскольку в физиологической регенерации легких участвуют клетки с высокой степенью дифференцировки и функциональной специализации (бокаловидные клетки, альвеолоциты II типа, фибробласты, альвеолярные макрофаги, эндотелиоциты кровеносных сосудов), следует прийти к выводу о том, что течение тканеспецифического синтеза не препятствует вступлению этих клеток в митотический цикл, рост и обновление органа протекает при взаимовлиянии пролиферирующих клеточных популяций и кооперации клеток разной тканевой принадлежности [Романова Л.К., 1987].

Согласно классическим представлениям, для легких человека характерны как интерморфоз, так и интраморфоз. При этом имеются различия в характере регенераторного процесса в зависимости от возраста организма. Интерморфоз, т.е. образование новых ацинусов, характерен только для молодых организмов, когда рост легких еще не завершен, и компенсация удаленной части легочной ткани происходит за счет новообразования бронхиол и альвеол, а также сосудов (реституция). При резекции легкого у половозрелого индивидуума новообразование альвеол не происходит, и компенсация осуществляется за счет гипертрофии альвеол оставшейся части органа. При этом объем резецированного легкого может увеличиваться весьма значительно. Этот способ регенерации называется интраморфозом.

Трахея и бронхи обладают хорошей репаративной регенераторной способностью. При нанесении дефекта восстанавливаются все компоненты их стенок, включая хрящевые кольца. Эпителий в ходе регенерации обычно проходит стадию многослойного плоского и лишь затем превращается в однослойный многорядный реснитчатый.

Соединительнотканые элементы регенерируют за счет собственных камбиальных клеток.

В настоящее время интенсивно проводится поиск альтернативных стволовых клеток, способных осуществлять полноценную регенерацию легочной ткани. Одновременно большое внимание уделяется исследованиям возможности органотипической регенерации легких у взрослых индивидуумов. Давно было замечено, что у пациентов, перенесших синдром острой дыхательной недостаточности, при котором происходит разрушение обширных регионов легочной ткани, часто наблюдается восстановление значительной части повреждений на органном уровне в течение 6-12 месяцев. Однако механизмы этого феномена до сих пор оставались загадкой.

Однако исследователи Гарвардского университета и Сингапурского института генома, работающие под руководством профессора Фрэнка Маккеона (Frank McKeon), культивировали стволовые клетки, способные давать начало полноценным функциональным альвеолам легких. Для проверки способности животных легких к восстановлению путем интерморфоза исследователи инфицировали мышей сублетальной дозой штамма H1N1 вируса гриппа А, сходного со штаммом, вызвавшим эпидемию так называемого «свиного гриппа» среди людей. Через 2 мес после заражения происходило разрушение около 60% ткани легких животных, но уже через 3 месяца результаты гистологического анализа свидетельствовали о полном восстановлении легких. При этом гистологические исследования показали, что после повреждения легочной ткани в органе активируется пролиферация особых клеток эпителия бронхов, экспрессирующих белок р63, которые впоследствии мигрируют в зоны повреждения и дают начало новым альвеолам.

Известно, что ген р63 необходим для коммитирования стволовых клеток эпидермиса в эмбриональном развитии. В то же время этот ген обеспечивает проявление многих функций, которые необходимы для самоподдержания эпидермальных стволовых клеток взрослого эпидермиса. Его экспрессия обеспечивает адгезию кератиноцитов и подавление апоптоза, а также поддержание целостности эпидермиса как ткани [7]. Ген р63 экспрессируется в клетках, которые пролиферируют или сохраняют высокий пролиферативный потенциал, в частности, в мелких кератиноцитах, которые обладают высокой способностью к воспроизводству и предположительно считаются

стволовыми клетками. Наличие гена р63 в эпителии бронхов свидетельствует об общем происхождении из кожной эктодермы (прехордальной пластинки, имеющей кожноэктодермальное происхождение) эпителия бронхов и эпидермиса.

С помощью методов культивирования клеток кожи эпидермиса, перепрограммированных в направлении клеток легочного эпителия, исследователи вырастили в лабораторных условиях три типа стволовых клеток, аналогичных выделенным из воздухоносных путей человека. Клетки же одного из типов, подобно клеткам, обеспечивающим восстановление легких мышей, дифференцировались в структуры, состоящие из клеток, генетический профиль которых соответствовал генетическому профилю альвеол. Биохимический анализ этих структур выявил целый комплекс молекул, регулирующих клеточное поведение. В настоящее время исследователи изучают возможность использования этих факторов, секретируемых клетками, формирующими новые альвеолы, для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), часто являющейся результатом длительного курения.

В противовес приведенным выше классическим данным, в настоящее время предполагается, что легкие человека обладают способностью к органотипической регенерации до тех пор, пока не утрачивают ее из-за хронической обструктивной болезни, рака или других серьезных хронических заболеваний.

Установлено, что основные факторы роста, которые обеспечивают органотипическую регенерацию легких после повреждений, продуцируются клетками эндотелия сосудов, на основании чего они были названы «ангиокринными факторами». Чтобы идентифицировать эти факторы, исследователи удаляли левые легкие мышей и изучали биохимические аспекты процесса последующей регенерации сохранившихся правых легких. Они установили, что удаление левого легкого активирует на поверхности эндотелиальных сосудов сохранившегося легкого рецепторы, реагирующие на фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (FGF-2). Активация этих рецепторов стимулирует синтез еще одного белка – матричной металлопротеиназы 14 (MMP14). Исследования показали, что путем высвобождения фактора роста эпидермиса (EGF) MMP14 запускает формирование новой ткани легких.

При избирательной инактивации рецепто-

ров VEGF и FGF-2 в клетках эндотелия регенерации легкого не происходит. Это связано с отсутствием MMP14. В то же время, трансплантация таким животным нормальных эндотелиальных клеток восстанавливала продукцию MMP14, запускающую формирование новых функциональных альвеол [Рябцева Е., 2011].

Таким образом, представленные результаты исследований открывают новые перспективы в лечении тяжелых хронических заболеваний легких, ухудшающих качество жизни огромного количества людей и являющихся одной из основных причин смертности.

Так, довольно долгое время клеточная терапия респираторных заболеваний была лишена достаточного внимания. Отчасти причиной этому явилась очень сложная структура легочной ткани, образованной более чем сорока типами клеток. Недавно впервые в истории изучения стволовых клеток американскими учеными (Бостон) были выделены стволовые клетки легких человека, обладающие способностью к самообновлению, а также к образованию и интеграции целых биологических структур: бронхиол, альвеол и легочных капилляров. Они были получены путем биопсии из тканей легких, после чего их изолировали и провели ряд испытаний в пробирке и в естественных условиях. Данные стволовые клетки шестью дозами по двадцать тысяч единиц вводили лабораторным мышам с индуцированным повреждением бронхо-легочной системы и в итоге установили, что благодаря этой манипуляции в течение 10-14 дней не только сформировались абсолютно новые ткани, но и произошла интеграция стволовых клеток в уже существующие ткани легких.

Исследователи определяют эти клетки как подлинно стволовые, так как они полностью отвечают трем основным условиям, то есть, во-первых, данные клетки обновляются, во-вторых, они способны трансформироваться в большое количество различных типов клеток легких, а, в-третьих, они передаваемы.

Таким образом, представленные результаты исследований открывают новые перспективы в лечении тяжелых хронических заболеваний легких, ухудшающих качество жизни огромного количества людей и являющихся одной из основных причин смертности.

Региональные стволовые клетки общего покрова. Особенности регенерации кожи как органа

Ранее были достаточно рассмотрены региональные стволовые клетки эпидермиса и эпителия волосяных фолликулов и их роль в регенераторных процессах общего покрова. Однако, как давно известно [8-11], регенерация кожи, особенно репаративная, на органном уровне протекает со значительными и весьма интересными особенностями. Эти особенности заключаются в следующем.

1. Как правило, полного восстановления структуры органа (реституции) не происходит, а формируется соединительнотканый рубец из плотной соединительной ткани. Это так называемая тканетипическая регенерация. При ней происходит своеобразное рассогласование раневого процесса, и две ткани, эпителиальная и соединительная, в определенной степени регенерируют самостоятельно. В результате каждая ткань при формировании регенерата в той или иной степени гипертрофируются, в особенности соединительная (формируется грубый рубец из плотной соединительной ткани). В регенерате отсутствуют сальные, потовые железы, волосяные фолликулы. Изменяется и область контакта эпидермиса с дермой. Если в норме граница этих двух тканей достаточно сложная, поскольку эпидермис отдает в дерму гребешки, а дерма проникает в эпидермис в виде сосочков, то в регенерате граница тканей резко упрощается и становится практически ровной. Сосочковый слой дермы отсутствует, дерма регенерата представлена на всем протяжении плотной неоформленной соединительной тканью.

2. Второй особенностью регенераторного процесса общего покрова является формирование регенерата, бедного кровеносными сосудами.

3. Третьей особенностью регенераторного процесса является значительная разновидность региональных стволовых клеток, которые в нем участвуют. В репаративной регенерации эпителиальных структур, в основном эпидермиса, участвуют СК кератиноцитов межфолликулярного эпидермиса, СК эпителия бугорков волосяных фолликулов, СК волосяной луковицы, а также СК сальных желез и малодифференцированные эпителиоциты потовых желез. В восстановлении дермы и гиподермы принимают участие стволовые клетки фибробластов, стромальные стволовые клетки белой жировой ткани, а также гладкие миоциты и эндотелиоциты кровеносных и лимфатических сосудов. Каковы значение каждой из перечисленных клеточных популяций и их соотношение при этом, пока не установлено.

4. Еще одной особенностью регенератор-

ного процесса в общем покрове является возможность (хотя и достаточно слабо изученная) органотипической регенерации при изменении условий его протекания. В собственных исследованиях эти условия были изменены под действием общей глубокой гипотермии. Для этого белых половозрелых крыс под эфирным наркозом охлаждали с помощью смеси «вода-лед» со скоростью 1°C за 4-5 мин до ректальной температуры $+18^{\circ}\text{C}$. Охлаждение производилось на полиэтиленовой пленке, которой накрывали ванночку с указанной выше смесью. После достижения в прямой кишке температуры $+18^{\circ}\text{C}$ животным в межлопаточной области наносили полнослойные штампованные раны диаметром 1 см, и затем состояние гипотермии продлевали в течение 6 ч. Далее животных медленно, со скоростью 1°C за 4-5 мин, согревали с помощью лампы-рефлектора. Весь эксперимент занимал время около 10 ч. Контрольным животным аналогичные раны наносили в состоянии нормотермии.

В результате исследования установлено, что у подвергнутых гипотермическому воздействию животных наблюдалось существенное замедление течения раневого процесса. Однако было показано, что у них раневой процесс завершался формированием органотипического регенерата, тогда как у нормотермических крыс формировался соединительнотканый рубец.

Морфологические изменения в коже, которые наблюдались в обоих случаях, были тщательно исследованы, в том числе и с помощью гистохимического метода с выявлением активности фермента щелочной фосфатазы.

По данным литературы, щелочная фосфатаза является маркером плюрипотентных стволовых клеток, а у эмбрионов также и тотипотентных СК. В коже интактных половозрелых крыс она выявляется только в эндотелии микрососудов и в волосяном сосочке. Все другие структуры кожи, в том числе и эпидермис, являются фосфатазонегативными. При исследовании фермента при заживлении раны в условиях нормотермии уже в течение первых трех суток в эпидермисе, окружающей рану, появлялись кератиноциты с высокой активностью щелочной фосфатазы. Эти клетки формировали 2-3 ряда. По мере эпителизации раны, которая у этих животных завершалась по истечении 10 сут, интенсивность реакции постепенно снижалась, и затем она полностью отсутствовала.

Иная ситуация наблюдалась у подвергнутых гипотермическому воздействию животных.

Фосфатазопозитивные кератиноциты по краю раны у этих животных них отсутствовали вплоть до 10-х суток, однако в последующем они появлялись в большом количестве и имели максимальную активность фермента. При этом эпидермис формировал многочисленные погружения в подлежащую формирующуюся дерму. В последующем такие погружения превращались в волосяные фолликулы. По мере завершения формирования волосяных фолликулов фосфатазопозитивные кератиноциты, образующие их, постепенно исчезали, однако выраженная активность фермента сохранялась в волосяных сосочках.

Установленный факт можно объяснить следующим. Основной задачей раневого процесса в коже является быстрее закрытие дефекта для предотвращения воздействия на организм вредных, в том числе и микробных факторов. Восстановление первоначальной структуры кожи при этом является второстепенным моментом, и организм просто-напросто от него отказывается, ускоренными темпами закрывая дефект. При этом регенеративный рост эпидермиса опережает таковой рост соединительной ткани. После закрытия дефекта происходит быстрое созревание соединительной ткани регенерата с формированием соединительнотканного рубца, и это препятствует реализации полноценной регенерации органа и формированию других органов общего покрова.

При гипотермическом воздействии регенераторный процесс существенно замедляется. Это создает условия для длительного пребывания эпидермиса в регенеративном состоянии с персистенцией фосфатазопозитивных стволовых клеток, которые не только восстанавливают межфолликулярный эпидермис, но и создают дериваты кожи.

В другой серии исследований (1980-1987) были изучены стволовые клетки эпидермиса белых крыс и активность в них щелочной фосфомоноэстеразы в постнатальном онтогенезе. Фосфатазопозитивные кератиноциты в эпидермисе впервые обнаружены у новорожденных животных. В это время они неравномерно располагались в базальном слое, и большинство из них имело низкую активность щелочной фосфомоноэстеразы. В это время волосяной покров у животных отсутствует, хотя в дерме обнаруживается большое количество волосяных фолликулов в зачаточной форме. В последующем, параллельно с формированием волос, количество стволовых клеток в эпидермисе и волосяных фолликулах и активность в них щелочной фосфатазы существенно возраста-

ло. Особенно выражены были эти показатели на 16-е и 36-е сутки жизни животных, когда новообразование волос достигало максимума. В последующие сроки жизни фермент отсутствовал как в межфолликулярном эпидермисе, так и в эпителии волосяных фолликулов, за исключением 90-х суток, когда у животных наблюдалась смена волос, и многие волосы находились в состоянии анагена.

Щелочная фосфатаза является одним из показателей тотипотентности эмбриональных стволовых клеток и плюрипотентности стромальных стволовых клеток. 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. Однако в культуре клеток со временем многие белки, характерные для интактных клеток дермального сосочка, в том числе и щелочная фосфатаза, 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 фосфатазы указывает в основном на то, что в клетках идет процесс репрограммирования, но не обязательно отражает полностью репрограммированное состояние.

В связи с этим следует отметить интересный факт, обнаруженный в ходе собственных экспериментов по заживлению кожной раны в условиях нормо- и гипотермии. Оказалось, что при заживлении раны в условиях действия холодового фактора происходит интенсивная окраска межклеточного вещества дермы регенерата на щелочную фосфатазу. Сам этот факт и его значение в литературе не обсуждались. Можно предположить, что при формировании волос в условиях гипотермии происходит секреция щелочной фосфатазы в межклеточное вещество, и данный фермент становится важным участником формирования органотипического регенерата в коже. Клетками, осуществляющими секрецию щелочной фосфатазы, 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

одного из самых крупных скоплений этой ткани, поскольку ею сформирован один из самых протяженных слоев органа – гиподерма. Кроме того, жировая ткань из гиподермы на значительном протяжении проникает и в дерму [12-15]. Вокруг волосяных 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 первой появляются клетки воспалительного инфильтрата и тонкостенные кровеносные микрососуды. На основе этой ткани формируется грануляционная соединительная ткань, являющаяся морфогенетически активной тканью. При разрывании раневого процесса в коже в воспалительные и новообразовательные изменения последовательно вовлекаются все более глубокие слои подкожной жировой клетчатки и затем происходит постепенное замещение БелЖТ грануляционной тканью. В собственных исследованиях данная динамика указанной ткани выявлена при окраске межклеточного вещества на щелочную фосфатазу [9-12].

В-четвертых, БелЖТ – самообновляющаяся ткань, состоящая из: 1) основных клеток-адипоцитов, 2) клеток стромально-васкулярной клеточной фракции (СВКФ) и 3) межклеточного вещества. В состав СВКФ входят стволовые клетки жировой ткани, являющиеся ключевым его компонентом, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перicytes, 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. При трансплантации СВКФ она оказывает на репаративные процессы в зоне трансплантации отчетливое стимулирующее влияние, обусловленное кумулятивным действием стволовых клеток, входящих в состав СВКФ. Эта особенность стволовых клеток жировой ткани основывается на значительной инкреторной активности. Они продуцируют FGF (фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGFβ (трансформирующий фактор

роста β), IGF (инсулиноподобный фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор роста). Эти факторы способны стимулировать неоангиогенез и регенерацию адипоцитов. В отличие от адипоцитов, клетки, входящие в состав СВКФ, обладают устойчивостью к недостатку кислорода. Более того, по данным Н. Suga и Н. Thangarajah (2009), гипоксия способствует стимуляции дифференцировки СКЖТ в ангио- и адипогенном направлениях. Благодаря этому в течение первых 2-3-х месяцев после трансплантации СВКФ наблюдается ее обновление, что, соответственно, и существенно улучшает ее качество. Это свойство жировой ткани в последнее время стали использовать для ее трансплантации с косметической целью.

Показано, что при небольших повреждениях кожи жировая ткань выполняет адгезивную функцию, т.е. склеивает края раны, что способствует быстрой регенерации. При более обширных повреждениях эта ткань также участвует в сближении краев раны, но уже за счет другого механизма: адипоциты ткани превращаются в миофибробласты, которые, сокращаясь, осуществляют раневую контракцию. В регенераторном процессе кожи белая жировая ткань играет важную роль также и потому, что ее стволовые клетки способны дифференцироваться не только в адипоциты, но и в гладкие миоциты, фибробласты, эндотелиоциты.

Таким образом, в регенераторном процессе органов системы общего покрова участвуют различные виды клеток, имеющих регенераторный потенциал в виде СК и способных митотически делиться, обеспечивая четко согласованное восстановление всех составляющих компонентов этих органов как в условиях нормы, так и при повреждении того или иного органа системы.

Литература

1. Саркисов, Д. С. Поджелудочная железа / Д. С. Саркисов // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / Л. И. Аруин, А. Г. Бабаева, В. Б. Гельфанд ; ред. Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1987. – С. 259–263.
2. Тимофеев, А. В. Клеточно-популяционная организация поджелудочной железы и применение клеточных технологий в лечении сахарного диабета / А. В. Тимофеев // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 253–310.
3. Бабаева, А. Г. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез / А. Г. Бабаева, Е. А. Шубникова. – М. : МГУ, 1979. – 189 с.
4. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е. Б. Владимирская [и др.]. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 392 с.
5. Артемова, И. А. Клеточные биомаркеры повреждения эндотелия, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при острых коронарных событиях / И. А. Артемова, С. Н. Козлова // Трансляцион. медицина. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 41–48.
6. Березин, У. И. Циркулирующие эндотелиальные апоптотические частицы как новый маркер кардиоваскулярного риска / У. И. Березин, П. Крузляк. – Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 9/10, № 5. – С. 83–87.
7. Воротеляк, Е. А. Стволовые клетки эпителиальных тканей / Е. А. Воротеляк, В. В. Терских // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 53–74.
8. Ефимов, Е. А. Посттравматическая регенерация кожи / Е. А. Ефимов. – М. : Медицина, 1975. – 168 с.
9. Мяделец, О. Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях / О. Д. Мяделец. – Витебск, 2000. – 282 с.
10. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – Витебск, 1997. – 269 с.
11. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М. : Мед. лит., 2006. – 735 с.
12. Мяделец, О. Д. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальности «Лечеб. дело» / О. Д. Мяделец, И. С. Соболевская, В. О. Мяделец. – Витебск : ВГМУ, 2015. – 290 с.
13. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д. О. Трактеев [и др.] // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 83–94.
14. Парфенова, Е. В. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, Д. О. Трактеев, В. А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4–35.
15. 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.

Поступила 28.02.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Sarkisov DS. Pancreas. V: Aruin LI, Babaeva AG, Gel'fand VB; Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsii: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 259-63. (In Russ.)
2. Timofeev AV. Cell-population organization of the pancreas and the use of cellular technologies in treatment of diabetes. V: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF: Meditsina; 2009. T 2. P. 253-310. (In Russ.)
3. Babaeva AG, Shubnikova EA. Structure, function and adaptive growth of salivary glands. Moscow, RF: MGU; 1979. 189 p. (In Russ.)
4. Vladimirskaia EB, Mayorova OA, Romyantsev SA, Romyantsev AG. Biological basis and prospects of stem cell therapy. Moscow, RF: MEDPRAKTIKA-M; 2005. 392 p. (In Russ.)
5. Artemova IA, Kozlova SN. Cell markers of endothelial damage associated with adverse prognosis in acute coronary events. Translatsion Meditsina. 2017;4(1):41-8. (In Russ.)
6. Berezin UI, Kruzlyak P. Circulating endothelial apoptotic particles as a new marker of cardiovascular risk. Ukr Med Chasopis. 2014;9-10(5):83-7. (In Russ.)
7. 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.)
8. Efimov EA. Post-traumatic regeneration of the skin. Moscow, RF: Meditsina; 1975. 168 p. (In Russ.)
9. Myadelets OD. Cellular mechanisms of barrier-protective functions of the skin and their disorders in skin diseases. Vitebsk, RB; 2000. 282 p. (In Russ.)
10. Myadelets OD, Adaskevich VP. Functional morphology and General pathology of the skin. Vitebsk, RB; 1997. 269 p. (In Russ.)
11. Myadelets OD, Adaskevich VP. Morphological dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 735 p. (In Russ.)
12. 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.)
13. 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.)
14. 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.)
15. 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.)

Submitted 28.02.2018

Accepted 31.05.2018

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.

АНАЛИЗ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОРИЕНТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

**ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КОЗЛОВСКАЯ С.П.,
ПОБЯРЖИН В.В.**

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 103-106.

THE ANALYSIS OF THE EVALUATION OF THE PROFESSIONAL ORIENTATION LEVEL OF THE JUNIOR MEDICAL STUDENTS

SHCHASTNIY A.T., KONEVALOVA N.Y., GORODETSKAYA I.V., KOZLOVSKAYA S.P., POBYARZHIN V.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):103-106.

Резюме.

Возрастает роль практикоориентированного обучения в подготовке будущих врачей и ориентация на формирование компетенций. Для студентов младших курсов имеет значение и успешность их адаптации к образовательному пространству университета. Для интенсификации процесса адаптации с целью преодоления трудностей вхождения в новую социальную среду, установления внутригрупповых отношений, приспособления к новым формам обучения студентов младших курсов в соответствии с современными тенденциями в высшем профессиональном образовании в 2017 году в университете создана система тьюторства. За каждой группой 1-2 курсов закреплены наставники из числа студентов 4-6 курсов, характеризующихся отличной и хорошей успеваемостью, активным участием в общественной жизни университета.

Для определения направлений работы сотрудников университета и тьюторов в плане адаптации и профессионального ориентирования студентов младших курсов было проведено анкетирование 430 студентов 1 курса и 435 студентов 2 курса лечебного факультета. На основании результатов предложен план работы с такой категорией студентов.

Ключевые слова: мотивация к обучению, профессиональное ориентирование, тьюторство.

Abstract.

Nowadays the role of practically oriented training in the preparation of future doctors and their orientation towards competences formation increases. The successfulness in the adaptation to the educational area of the university is also very important for the junior students. For the intensification of the adaptation process and helping the students to cope with all the difficulties of entry into a new social medium, for the establishment of intragroup relationships, readjustment to new educational forms of the junior students in accordance with the modern trends in higher professional training the tutorship system was created at the university in 2017. Every group of the first- and second-year students got a tutor of the number of the fourth-year – sixth-year students, characterized by their good and excellent academic achievements, active participation in the university social life.

To determine the directions of the staff members and tutors work with the purpose of adaptation and professional orientation of the junior students 430 first-year medical students and 435 second-year medical students were questioned. On the basis of this questionnaire results the plan of working with this category of students has been suggested.

Key words: motivation to study, professional orientation, tutorship.

В условиях повышения технологичности медицинской деятельности увеличивается значимость личностных качеств медицинских работников. Это нашло отражение в образовательном стандарте I ступени высшего образования по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело», предусматривающем формирование не только академических и профессиональных, но и социально-личностных компетенций.

Конечный результат работы любого учреждения высшего образования – подготовка специалиста, имеющего сформированные компетенции, готового, желающего и умеющего продолжить профессиональное развитие и обучение после получения диплома, в течение всей своей деятельности [1, 2]. Особую актуальность это имеет в медицинском образовании.

Важным условием достижения такого результата является тьюторство [3]. Термин «тьютор» произошел от английского tutor – наставник. В настоящее время под тьюторством понимают исторически сложившуюся форму университетского наставничества. Тьюторство дает возможность не только индивидуализации профессионального обучения и воспитания, но и способствует практике расширения собственных возможностей будущих специалистов. Тьюторы – студенты старших курсов, которые добровольно, исходя из принципов студенческой взаимопомощи и солидарности, оказывают помощь и консультируют по различным вопросам студентов младших курсов. Существуют несколько позиций тьюторства: тьютор-стажер, академический тьютор, тьютор-наставник и тьютор-супервизор [2]. Роль наставника-стажера может выполнять студент старших курсов, помогающий обучающимся на младших курсах не только в освоении университетского пространства, но и в приобретении базовых навыков индивидуального обучения в рамках образовательного процесса.

В УО «Витебский ордена Дружбы народов медицинский университет» много лет проводится работа по адаптации студентов младших курсов лечебного факультета к обучению в университете на основе специального плана. Переход обучения от школьного к университетскому осуществляется в трёх направлениях: адаптация к условиям учебной деятельности – к новым формам преподавания, усвоения и контроля знаний, новому режиму труда и отдыха, самостоятельному образу жизни; адаптация к студенческой группе и курсу – включение в состав нового коллектива, формирование и усвоение его правил и тради-

ций; адаптация к будущей профессии – формирование нравственных качеств врача и провизора, основанных на принципах гуманизма, усвоение начальных профессиональных знаний.

В 2017 году в план адаптации была включена организация системы тьюторства и определены тьюторы для каждой академической группы 1-2 курсов лечебного факультета из числа наиболее активных и хорошо успевающих студентов 4-6 курсов. Тьюторы осуществляют свою деятельность по следующим направлениям: консультирующее, учебно-познавательное, ориентирующее, практическое, эмоционально-волевое, творческое. Таким образом, студенты старших курсов благодаря непосредственному контакту со своими курируемыми группами способствуют изменению менталитета вчерашних школьников.

Успех подготовки будущих врачей зависит от многих социально-психологических и социально-педагогических факторов. Одним из ведущих является мотивация, в которой различают количественные характеристики (по принципу «сильный-слабый») и качественные (внутренние и внешние мотивы). Если личностью в процессе обучения движет удовлетворение познавательной потребности, то речь идет о внутренней мотивации; если на первый план выходят соображения социального престижа, зарплаты и т.д., то о внешней.

Ряд исследователей считают, что успеваемость студентов больше зависит от развития учебной мотивации (интерес к предмету, осознанность выбора профессии и др.), а не от природных способностей: «сильные» и «слабые» студенты отличаются не по интеллектуальным показателям, а по тому, в какой степени у них развита профессиональная мотивация. В отличие от многих других факторов, влияющих на успешность процесса обучения, мотивациями можно и нужно управлять [3].

Целью данной работы явилось определение уровня профессионального ориентирования у студентов 1-2 курсов лечебного факультета и определение «групп риска» для организации дальнейшей работы по повышению мотивации к обучению.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 430 студентов 1 курса и 435 студентов 2 курса лечебного факультета УО «ВГМУ». Анкетирование и обработка анкет по группам проводились тьюторами.

Использовался опросник «Мотивация обу-

чения» Т.И. Ильиной, согласно которому выделяют три шкалы:

1. «Приобретение знаний» – отражает уровень познавательной мотивации студентов.
2. «Овладение профессией» – указывает на стремление студентов овладеть профессиональными знаниями и навыками.
3. «Получение диплома» – показывает стремление студента приобрести диплом при формальном усвоении знаний и искать обходные пути при сдаче экзаменов и зачетов.

Результаты представлены в виде процента студентов, отнесенных по результатам анализа ответов к той или иной шкале. Максимально возможное значение выраженности каждого мотива составляет 100%, минимальное – 0%.

Результаты

Выявлено, что у 44% студентов 1 курса и 39% 2 курса преобладает шкала приобретения знаний, у 33% студентов 1 курса и 29% 2 курса – овладения профессией, у 23% студентов 1 курса и 32% 2 курса – получения диплома.

Таким образом, у большинства студентов младших курсов лечебного факультета (77% студентов 1 курса и 68% студентов 2 курса) преобладают шкалы приобретения знаний и овладения профессией, что говорит об адекватном выборе ими получаемого образования.

На основании полученных результатов были выделены «группы риска» – те академические группы, в которых процент избравших приоритетом «получение диплома» намного превышал средний по курсам. Был разработан план работы со студентами, избравшими приоритетом «получение диплома», включающий такие мероприятия, как:

- Изучение и анализ мнения студентов 1-2 курсов о преподавании дисциплины «Введение в клинику».
- Включение в тематику проведения кураторских часов тем:
 - «О политике УО «ВГМУ» в области образования»;
 - «О значимости и престижности профессии врача».
- Проведение психологического тестирования студентов указанных групп с целью выявления психологического климата и заинтересованности в обучении.
- Информирование о работе студенческого научного общества в УО «ВГМУ», перспективах

и возможностях его участников.

- Проведение мониторинга и психологических тренингов со студентами группы риска.
- Активное привлечение студентов групп риска к участию в работе СНО.
- Проведение бесед и разъяснительной работы о значимости фундаментального образования на младших курсах в подготовке врача.

В реализации плана предполагается активное участие не только профессорско-преподавательского состава университета, кураторов, социально-психологической службы, студенческого научного общества, но и тьюторов. Роль последних как наставников и пример для подражания, несомненно, повысит учебную мотивацию студентов младших курсов.

Обсуждение

Большая часть студентов младших курсов лечебного факультета правильно профессионально ориентирована и правильно определила профиль получаемого образования. Преобладание шкалы «получение диплома» у меньшей части студентов свидетельствует о том, что они не в полной мере стремятся приобретать знания, развивать любознательность, надлежащим образом овладевать профессиональными знаниями и формировать профессионально важные качества. Это можно объяснить тем, что юноши и девушки, скорее всего, выбрали специальность не самостоятельно, и в результате не удовлетворены ею. Однако это может свидетельствовать и о том, что у таких студентов преобладают внешние мотивы, а не внутренние, которые носят личностно значимый характер, обусловлены познавательной потребностью личности, удовлетворением, получаемым от процесса познания и реализации своего потенциала.

Проведение работы по стимулированию учебно-профессиональной мотивации студентов младших курсов сотрудниками университета и тьюторами позволит повысить их заинтересованность в получении знаний и приобретении компетенций, необходимых врачу. Для этого необходимо, опираясь на политику университета в области качества, акцентировать внимание студентов на целях и задачах учебной деятельности, приобретаемых в ее результате компетенциях, повысить разнообразие индивидуальных и групповых форм и методов аудиторной и внеаудиторной работы со студентами, совершенствовать систему межличностных отношений.

Заключение

Анализ результатов анкетирования, указывающий на преобладание у студентов младших курсов шкал приобретения знаний и овладения профессией, свидетельствует об их правильном профессиональном ориентировании и адекватном выборе получаемого образования.

Выделение «групп риска», избравших приоритетом получение диплома, организация индивидуальной работы с ними позволят повысить учебно-профессиональную мотивацию такой категории студентов, качество подготовки к будущей деятельности по сохранению и укреплению

здоровья и оптимизировать процесс высшего медицинского образования.

Литература

1. Профессиональная мотивация студентов медицинского вуза / А. М. Еникеева [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – № 21. – С. 869–870.
2. Лесниченко, А. И. Мотивация, как основа учебной деятельности студентов медицинского вуза / А. И. Лесниченко // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2017. – № 4, ч. 1. – С. 171–173.
3. Лесниченко, А. И. Развитие института тьюторства в высшем образовании / А. И. Лесниченко, О. С. Бутенко, В. С. Бутенко // Современ. наукоемкие технологии. – 2015. – № 12, ч. 2. – С. 292–296.

Поступила 01.03.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Enikeeva AM, Baymurov TR, Khamadeev EF, Nasretidinova LM, Khusaenova AA. Professional motivation of medical students. Molodoi Uchenyi. 2016;(21):869-70. (In Russ.)

2. Lesnichenko AI. Motivation as a basis of educational activity of students of medical high school. Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled. 2017;(4 ch 1):171-3. (In Russ.)
3. Lesnichenko AI, Butenko OS, Butenko VS. Development of the Institute of tutorship in higher education. Sovremen Naukoemkie Tekhnologii. 2015;(12 ch 2):292-6. (In Russ.)

Submitted 01.03.2018

Accepted 31.05.2018

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;

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

Козловская С.П. – к.м.н., доцент, зам. декана лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, зам. декана лечебного факультета, 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;

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

Kozlovskaya S.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, deputy dean of the Medical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pobyarzhin V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, deputy 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, деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

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

РАСТВОР ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ЗЕНИН О.К.¹, КАЛМИН О.В.¹, УСОВИЧ А.К.²

¹Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 107-109.

SOLUTION FOR THE PRESERVATION OF ANATOMICAL PREPARATIONS

ZENIN O.K.¹, KALMIN O.V.¹, USOVICH A.K.²

¹Penza State University, Penza, Russia

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

Vestnik VGMU. 2018;17(3):107-109.

Резюме.

Цель исследования – ознакомить читателя с современным, безопасным, недорогим и эффективным способом сохранения анатомических препаратов.

Материал и методы. Подробно описывается способ консервации анатомических препаратов, который предназначен для сохранения (как фиксированных, так и бальзамированных) биологических тканей и их последующего использования с учебной и/или научной целью. Технология консервации мало отличается от традиционной, но в качестве средства сохранения используется 1-10% водный раствор бензоата натрия.

Результаты и выводы. За счет применения предлагаемого консерванта достигается улучшение качества препаратов, так как повышается их информативность и эстетичность, путем предупреждения дальнейших изменений естественной окраски, частичного или полного сохранения размеров и консистенции, увеличения последующего срока эксплуатации и устранения факторов профессиональной вредности персонала анатомических и патологоанатомических лабораторий.

Ключевые слова: анатомические препараты, фиксирование, бальзамирование.

Abstract.

Objectives. To acquaint the reader with a modern, safe, inexpensive and effective way of preserving anatomical preparations.

Material and methods. The method of conservation of anatomical preparations is described in detail, it is designed for the preservation of biological tissues (both fixed and embalmed) and their subsequent use for the educational and / or scientific purposes. The technology of preservation, as such, changes little in comparison with the traditional ones, but as a preservative, 1-10% aqueous solution of sodium benzoate is used.

Results and conclusions. Due to the use of the proposed preservative, an improvement in the quality of the preparations is achieved, as their informativeness and aesthetics are increased, by preventing further changes in natural color, partial or complete preservation of the size and consistency, increasing the subsequent service life and eliminating the occupational hazards of the anatomical and pathoanatomical laboratories.

Key words: anatomical preparations, fixation, embalming.

Основные трудности изучения биологических объектов связаны с их недолговечностью, обусловленной посмертным разложением органических тканей. Существует множество методов сохранения биологического материала,

основанных на использовании различных физических (высушивание, замораживание) и химических (консерванты) факторов. Кроме того, отдельно выделяют методы фиксации биологических тканей и методы бальзамирования

трупов. Фиксация – это обработка биологических тканей веществами, предотвращающими гниение, сохраняющими форму, структуру, окраску и обеспечивающими длительное хранение в специальных фиксирующих растворах; термин применим как к макро-, так и микропрепаратам. Бальзамирование – это обработка трупов человека и животных веществами, предотвращающими гниение, сохраняющими форму, окраску, препятствующими высыханию тканей, изменению их цвета и обеспечивающими длительное хранение трупов в контакте с окружающей средой без их дальнейшей обработки (термин применим только к трупу или макропрепарату) [1, 2].

В современной анатомической практике для преодоления этого препятствия используются различные методы обработки препарата, предполагающие применение консервирующих средств. Все консервирующие средства по механизму действия могут быть разделены на две группы: дезинфицирующие средства, в основе действия которых лежит денатурация белков и токсичное действие на микробные клетки, и пластифицирующие средства, создающие в препарате связнодисперсную среду. Первую группу составляют такие соединения, как формальдегид (формалин), фенол, тимол, лизол, этанол, метанол, мышьяковистая кислота, уксусная кислота, соли ртути, хромовая кислота, бихромат калия и др. Из второй группы следует назвать эпоксидные смолы, силикон, каучук и др. [3].

Чаще всего на практике в качестве консерванта применяется 10%-й водный раствор формалина (прототип). Однако у данного консерванта имеется множество недостатков. Во-первых, под влиянием формалина изменяется консистенция и размеры препарата: формальдегид денатурирует белки и дегидратирует ткани, что приводит к их уплотнению и сжатию, вследствие чего они теряют эластичность, быстро сохнут и мумифицируются. Во-вторых, формалин изменяет окраску препарата: в результате окисления гемоглобина и превращения его в метгемоглобин ткани приобретают буровато-серый оттенок. Для сохранения цвета и объема препарата приходится применять дополнительные реактивы, что усложняет методику и требует дополнительных финансовых затрат. Кроме того, формалин слабо подавляет жизнедеятельность плесневых грибов, что уменьшает сроки хранения препаратов и приводит к необходимости реставрации. Растворы формалина нестойки при хранении – концентрация постепенно снижа-

ется при недостаточно герметично закрытой таре из-за летучести формальдегида, а также мутнеют из-за выпадения белого осадка параформальдегида. При изготовлении и последующем использовании анатомического препарата неизбежен контакт с формалином. Между тем формальдегид является токсичным веществом, проявляет тератогенные, мутагенные и канцерогенные свойства.

Использование описываемого раствора для сохранения биологических материалов способствует улучшению качества, информативности и эстетичности анатомических препаратов за счет предупреждения изменений их естественной окраски, консистенции и размеров, устранению неприятного запаха, факторов профессиональной вредности персонала анатомических и патологоанатомических лабораторий, увеличению срока службы анатомических и патологоанатомических макропрепаратов.

Для достижения указанной цели анатомические препараты отмываются от крови в проточной воде, помещаются для фиксации в 1-10% раствор бензоата натрия, объем которого в 10 раз больше объема фиксируемого органа. Необходимо выдерживать препарат в растворе до достижения концентрации консерванта в его тканях не менее 1%. Препараты больших размеров и трупы консервируют путем инъекции раствора в кровеносные сосуды с последующим погружением препарата в аналогичный раствор [4].

Бензоат натрия представляет собой натриевую соль бензойной кислоты. Это белый порошок без запаха, вкус которого в зависимости от индивидуальных особенностей вкусовых рецепторов может казаться сладковатым, кислым, горьким или безвкусным; легко растворим в воде, труднее – в спирте. Молярная масса 144,11 г/моль; температура плавления 410°C. Обладает выраженной противомикробной и фунгицидной активностью, однако уступает по данным характеристикам бензойной кислоте. Применяется в качестве консерванта в пищевой промышленности (E211) и как отхаркивающее средство в медицине. Не вызывает грубой денатурации белков, приводящей к изменению консистенции и объема тканей. Малотоксичен: ЛД₅₀ при пероральном введении для мышей – 1600 мг/кг, для крыс – 4980 г/кг. Растворы бензоата натрия не летучи, не образуют паров, химически стойки, не обладают токсическим и раздражающим действием на верхние дыхательные пути и кожу. Разрешен к применению в качестве пищевой добавки E211 в

странах Европы и СНГ. Используется как консервант при производстве безалкогольных напитков и рыбных пресервов или консервов, а также для увеличения сроков годности соусов, фруктовых и овощных продуктов, колбасных изделий, сыров, кондитерских изделий и обработки упаковочных материалов для пищевых продуктов.

Литература

1. Пикалюк, В. С. Методическое пособие по изготовле-

нию анатомических препаратов / В. С. Пикалюк, Г. А. Мороз, С. А. Кутя. – Симферополь, 2004. – 76 с.

2. Техника изготовления анатомических препаратов : практ. рук. / под ред. А. К. Усовича, Э. И. Борзяка. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 317 с.
3. Руководство по пластикации или новая технология изготовления анатомических препаратов / Э. И. Борзяк [и др.]. – Витебск, 2009. – 154 с.
4. Пат. 2591982 Российская Федерация, МПК А 01N 1/00. Консервант для анатомических препаратов / Зенин О. К., Калмин О. В., Бросалов В. М.; заявитель и патентообладатель Пенз. гос. ун-т. – № 2015113690/13 ; заявл. 13.04.15 ; опубл. 20.07.16, Бюл. № 20. – 3 с.

Поступила 18.04.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Pikalyuk VS, Moroz GA, Kutya SA. Manual for the production of anatomical preparations. Simferopol, RF; 2004. 76 p. (In Russ.)
2. Usovich AK, Borzyak EI, red. The technique of making anatomical preparations: prakt ruk. Vitebsk, RB: VGMU; 2010. 317 p. (In Russ.)

3. Borzyak EI, Usovich AK, Borzyak IE, Tuzova SYu. Guide to plasticization or new manufacturing technology for anatomical preparations. Vitebsk, RB; 2009. 54 p. (In Russ.)
4. Pat 2591982 Rossiiskaia Federatsiia, MPK A 01N 1/00. Zenin OK, Kalmin OV, Brosalov VM; zaiavitel' i patentoobladatel' Penz Gos Un-t. Preservative for anatomical preparations. № 2015113690/13; zaiaavl 13.04.15; opubl 20.07.16, Biul № 20. 3 p. (In Russ.)

Submitted 18.04.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Зенин О.К. – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, Пензенский государственный университет, Российская Федерация;

Калмин О.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Пензенский государственный университет, Российская Федерация;

Усович А.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zenin O.K. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Human Anatomy, Penza State University;

Kalmin O.V. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Human Anatomy, Penza State University;

Usovich A.K. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3, Пензенский государственный университет, кафедра анатомии человека, zen.olegz@gmail.com – Зенин Олег Константинович.

Correspondence address: Russia, 440026, Penza, 3 Lermontov str., Penza State University, Chair of Human Anatomy. E-mail: zen.olegz@gmail.com – Oleg K. Zenin.

СПОСОБ ОБНАРУЖЕНИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ КИСТОЗНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМИ ЖЕЛЧНЫМИ ПРОТОКАМИ

ВАКУЛЕНКО И.П.¹, ХАЦКО В.В.¹, ФОМИНОВ В.М.¹, МИТРОШИН А.Н.², ПОТАПОВ В.В.¹, ЗЕНИН О.К.²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк

²Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 110-112.

THE METHOD OF DETECTING CONNECTION BETWEEN CYST FORMATIONS OF THE LIVER AND INTRAHEPATIC BILE DUCTS

VAKULENKO I.P.¹, KHATSKO V.V.¹, FOMINOV V.M.¹, MITROSHIN A.N.², POTAPOV V.V.¹, ZENIN O.K.²

¹Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk

²Penza State University, Penza, Russia

Vestnik VGMU. 2018;17(3):110-112.

Резюме.

Цель исследования – ознакомить читателя с современным, безопасным, недорогим и эффективным способом обнаружения связи между кистозными образованиями печени и внутрипеченочными желчными протоками.

Материал и методы. Описываемый способ отличается от известного тем, что после дренирования и аспирации содержимого выполняют фиброгастродуоденоскопию, вводят через транспечёночный дренаж озонированный раствор 1% метиленового синего с барботажной концентрацией озона 40-60 мг/л и при появлении окрашенного раствора из фатерова сосочка, выявленного через тубус фиброгастродуоденоскопа, констатируют наличие связи между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками.

Результаты и выводы. Способ обеспечивает повышение точности диагностики путем выявления связи кистозного образования с окружающими жёлчными протоками, а также способствует усилению бактерицидного, антигипоксического, реологического и дезинтоксикационного действия озонированного раствора красителя. Предложенный способ доступен для выполнения в практической медицине.

Ключевые слова: кисты печени, внутрипеченочные желчные протоки, фиброгастродуоденоскопия.

Abstract.

Objectives. To acquaint the reader with a modern, safe, inexpensive and effective way of detecting the connection between cystic formations of the liver and intrahepatic bile ducts.

Material and methods. The method described differs from the known one in that, after the drainage and aspiration of the contents, fibrogastroduodenoscopy is performed, an ozonized solution of 1% methylene blue with a bubbling ozone concentration of 40-60 mg / l is injected through the transhepatic drainage, and when a colored solution appears from the duodenal papilla revealed through the fibrogastroduodenoscope tube, the presence of the link between cystic formations of the liver and intrahepatic bile ducts is ascertained.

Results and conclusions. The method provides an increase in the accuracy of diagnosis by identifying the relationship of cystic formations with the surrounding bile ducts, and also enhances the bactericidal, antihypoxic, rheological and detoxifying effects of the ozonized dye solution. The proposed method is available for the implementation in practical medicine.

Key words: liver cysts, intrahepatic bile ducts, fibrogastroduodenoscopy.

Известны способы фистулографии [1, 2, 3], включающие медленное введение через дренажную трубку желчного пузыря, общего желчного протока или дренированного кистозного образования печени, под контролем рентгеноскопии, 20-60 мл водорастворимого контрастного раствора (кардиотраст, триомбраст и др.) с последующим выполнением динамической рентгенографии. Изменяя положение пациента, добиваются заполнения исследуемых отделов желчевыводящих путей. Основные недостатки этих способов: рентгеновская динамическая фистулография приводит к повышенной дозе облучения; как правило, невозможно выявить связь между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками.

Наиболее близким по технической сущности к описываемому способу является способ определения связи между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками, включающий чрескожное чреспечёчное дренирование кистозного образования под контролем ультразвукового исследования, аспирацию содержимого, введение через дренаж раствора [4]. К существенным недостаткам аналога относится следующее: при динамической фистулографии есть опасность повышенной дозы облучения; не всегда можно определить связь между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками; недостаточная санация свищевого хода и остаточной полости свища.

В основу нашего способа поставлена задача оптимизации способа выявления связи между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками, где будут исключены указанные недостатки и будет повышена точность диагностики путем применения озонированного раствора красителя.

Способ осуществляют следующим образом. После клинического обследования (жалобы, анамнез, объективный осмотр, УЗИ) выполняют чрескожное чреспечёчное дренирование кистозного образования под контролем УЗИ, аспирацию

содержимого, выполняют фиброгастро-дуоденоскопию, вводят через транспечёчный дренаж озонированный раствор 1% метиленового синего с барботажной концентрацией озона 40 - 60 мг/л и при появлении окрашенного раствора из фатерова сосочка, выявленного через тубус фиброгастро-дуоденоскопа, констатируют наличие связи между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками. Такая концентрация озона признана оптимальной для воздействия на аэробную, анаэробную микрофлору, синегнойную палочку. При меньшей концентрации патогенная флора высевалась из дренажей в 36% случаев, при большей концентрации наблюдалось цитолитическое действие на клетки печени.

Заключение

Таким образом, заявленный способ оптимизации выявления связи между кистозным образованием печени и внутрипеченочными желчными протоками обеспечивает повышение точности диагностики путем выявления связи кистозного образования с окружающими желчными протоками, а также способствует усилению бактерицидного, антигипоксического, реологического и дезинтоксикационного действия озонированного раствора красителя. Предложенный способ доступен для выполнения в практической медицине. Апробация способа в условиях клиники подтвердила его высокую эффективность и надёжность.

Литература

1. Осложнения после обширных резекций печени / Н. В. Рагулина [и др.] // Унив. медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 82–84.
2. Nastashenko, I. L. Clinical aspects of external postoperative biliary fistulas diagnostics / I. L. Nastashenko // Хирургия Украины. – 2015. – № 3. – С. 51–55.
3. Альперович, Б. И. Хирургия печени / Б. И. Альперович. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
4. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.

Поступила 18.04.2018 г.
Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Ragulina NV, Ionin VP, Vasil'yev PV, Chizhikov AV. Complications after extensive liver resections. Univ Meditsina Urala. 2017;3(2):82-4. (In Russ.)
2. Nastashenko IL. Clinical aspects of external postoperative biliary fistulas diagnostics. Khirurgiia Ukrainy. 2015;(3):51-5.
3. Al'perovich BI. Liver surgery. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 352 p. (In Russ.)
4. Sherlock Sh, Duli Dzh. Liver and biliary diseases: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR MEDITSINA; 1999. 864 p. (In Russ.)

Submitted 18.04.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Вакуленко И.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой радиологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк;

Хацко В.В. – д.м.н., профессор кафедры хирургии им. К.Т. Овнатаняна, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк;

Фоминов В.М. – клинический ординатор кафедры радиологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк;

Митрошин А.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии, Пензенский государственный университет, г. Пенза, Российская Федерация;

Потапов В.В. – клинический ординатор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк;

Зенин О.К. – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, Пензенский государственный университет, г. Пенза, Российская Федерация.

Information about authors:

Vakulenko I.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Radiology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky;

Khatsko V.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Surgery named after K.T. Ovnatanyan, Donetsk National Medical University named after M. Gorky;

Fominov V.M. – clinical resident of the Chair of Radiology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky;

Mitroshin A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Surgery, Penza State University;

Potapov V.V. – clinical resident of the Chair of Anesthesiology, Intensive Care & Emergency Medicine, Donetsk National Medical University named after M. Gorky;

Zenin O.K. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Human Anatomy, Penza State University.

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3, Пензенский государственный университет, кафедра анатомии человека, zen.olegz@gmail.com – Зенин Олег Константинович.

Correspondence address: Russia, 440026, Penza, 3 Lermontov str., Penza State University, Chair of Human Anatomy. E-mail: zen.olegz@gmail.com – Oleg K. Zenin.

ПАРАЛИМПИЙСКИЙ ФЕСТИВАЛЬ «СПОРТ НЕ ПРИЕМЛЕТ ГРАНИЦ - ВИТЕБЩИНА 2018»

24 апреля 2018 года на базе ВГМУ при содействии Витебского областного исполнительного комитета состоялся паралимпийский фестиваль «Спорт не приемлет границ - Витебщина 2018».

В рамках данного мероприятия прошла Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Паралимпийский спорт в концепции медико-социальной реабилитации и интеграции», на которой были обсуждены актуальные вопросы организации инваспорта в Республике Беларусь, темы инклюзивных и интеграционных процессов в обществе. Со студентами ВГМУ и гостями конференции встретились члены паралимпийской сборной Республики Беларусь XII зимних Паралимпийских игр 2018 года в городе Пхёнчхане (Республика Корея), уроженцы Витебской области Светлана Сахоненко, Лидия Графеева, Роман Яценко, Евгений Лукьяненко, а также капитан команды Дмитрий Лобан (г. Брест).

Выступил Генеральный секретарь Паралимпийского комитета Беларуси Шудейко Николай Николаевич. Он подчеркнул важность создания инклюзивных групп в спортивных учебных заведениях, что даст стимул ответственно тренироваться как обычным ребятам, так и ребят с ограниченными возможностями. Так же был сделан акцент на необходимость дальнейшего развития такой специальности как врач спортивной медицины. Он также подчеркнул актуальность развития зимних видов спорта, в частности такого вида, как керлинг, который не требует значительных финансовых вложений. Шудейко Н.Н. выразил надежду, что со временем и в Беларуси появится достаточное количество поклонников этого вида спорта.

Основные вопросы организации инваспорта в Республике Беларусь осветила в своем выступлении директор учреждения «Республиканский центр олимпийской подготовки по паралимпийским и дефлимпийским видам спорта» (РЦОП) Романович Инна Фоминична.

Вопросы психологии спорта среди незрячих были изложены доктором философии в области психологии, тренером и психологом мужских сборных команд Российской Федерации, Москвы и Московской области по футболу слепых категории В-1 Кравченко С.В.

Об организации инваспорта для лиц с детским церебральным параличом рассказала тренер РЦОП из г. Бреста Дарья Михнюк, а с людьми с нарушением слуха – Царикова Елена Николаевна, заместитель директора по воспитательной работе Витебской школы-интерната для детей с нарушением слуха.

Основные направления волонтерского движения в ВГМУ через спорт и медицинскую реабилитацию были представлены проректором по воспитательной и идеологической работе Сыродоевой Ольгой

Аркадьевой, заведующей кафедрой медицинской реабилитации и физической культуры Оленской Татьяной Леонидовной и председателем Совета Волонтеров Светланой Наджафовой.

Во второй половине дня на площадке большого спортивного зала университета состоялся I республиканский спортивный фестиваль взаимной интеграции с международным участием среди спортсменов с ограниченными возможностями и студентов УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

В программе мероприятия, в котором приняло участие около 100 участников, нашли отражение следующие виды.

Танцы на колясках были представлены участниками проекта «Свобода в движении»: пара «Комби» – студентка 6 курса лечебного факультета Светлана Наджафова и Василий Руденко, сотрудник Территориального центра социаль-





ного обслуживания населения Первомайского района г. Витебска и пара «Дуо» – Виктория Сафронова и Аксаментов Илья, посетители отделения дневного пребывания для инвалидов данного центра.

Музыкальными номерами поддержали участников фестиваля художественный коллектив ВГМУ и учащиеся Витебской школы-интерната для детей с нарушением слуха с жестовой песней «С добрым сердцем».

Дружеская встреча по волейболу сидя прошла между командой сборной командой инвалидов по опорно-двигательному аппарату г. Витебска и командой студентов по волейболу ВГМУ.

Затем состоялся футбольный матч между сборной Республики Беларусь «Незрячие футболисты» и командой студентов по мини-футболу ВГМУ. Игра была в равных условиях – все спортсмены играли в специальных масках на глазах.

Для популяризации такого вида, как бочча, на фестиваль из г. Бреста приехала команда спортсменов с ДЦП, которые являются чемпионами Республики Беларусь.

Захватывающая борьба состоялась по шоудауну (теннису для незрячих) между спортсменами инвалидами по зрению, чемпионами Республики Беларусь, и командой студентов ВГМУ по настольному теннису, студентами-волонтерами.

Не меньший интерес вызвали и «Шашки в темноте». Состоялся блиц-турнир между спортсменами-инвалидами по зрению и студентами ВГМУ.

Завершил спортивную программу фестиваля матч по мини-футболу между инвалидами по слуху сборной команды Витебской области и командой студентов ВГМУ. За каждым из видов были закреплены подготовленные студенты-волонтеры ВГМУ, которые были также важными участниками данного мероприятия.

Данный фестиваль будет способствовать дальнейшему развитию инклюзивных и интеграционных процессов в обществе.



ОНЛАЙН-ЛЕКЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ»

19 апреля состоялась онлайн-лекция для студентов стоматологического факультета, посвященная современным методам ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий, организованная сотрудниками кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК ВГМУ.

Лектор из Саратовского государственного медицинского университета, ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, кандидат медицинских наук Магомедов Тагир Басирович подробно ознакомил студентов стоматологического факультета ВГМУ с инновационными подходами к коррекции аномалий прикуса, представил клинические случаи лечения ортодонтических пациентов.

По окончании лекции студенты нашего университета активно задавали интересующие их вопросы и участвовали в обсуждении междисциплинарных подходов к коррекции патологии челюстно-лицевой области.

Ортодонтия является быстро развивающимся разделом стоматологии. Постоянно внедряются альтернативные существующим подходы к профилактике и лечению патологии прикуса, появляются новые аппараты. Поэтому обмен опытом между университетами способствует получению новых знаний и формированию соответствующих компетенций у студентов-стоматологов.



УСПЕШНОЕ ВЫСТУПЛЕНИЕ НА ВСЕРОССИЙСКОЙ ОЛИМПИАДЕ ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

20 апреля 2018 г. на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова прошла VI Всероссийская студенческая олимпиада по хирургической стоматологии с международным участием «Шаги к мастерству».

Витебский государственный медицинский университет представляли студенты 5 курса стоматологического факультета Герасимов Евгений и Крылач Александр. Всего в Олимпиаде приняло участие 46 студентов-стоматологов 4-5 курсов из 22 медицинских университетов, среди которых Смоленский, Кировский, Чувашский, Кабардино-Балкарский, Крымский, Белорусский, Волгоградский, Санкт-Петербургский и др.

Приятно отметить, что наши студенты показали высокий уровень теоретической и практической подготовки. Так, Евгений Герасимов занял третье место по решению независимого жюри.

Олимпиада проходила на самом высоком уровне. Кафедрой хирургической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были подготовлены и представлены два теоретических (по анатомии и лучевой диагностике челюстно-лицевой области) и два практических конкурса. В ходе выполнения заданий участникам нужно было в течение ограниченного времени определить обозначенные анатомиче-



ские структуры челюстно-лицевой области, поставить предварительный диагноз по предоставленным рентгеновским снимкам и снимкам КТ и МРТ, а также выполнить две операции на фантоме (голова свиньи): операцию по аугментации лунки при помощи остеопластического материала и биорезорбируемой мембраны и дентальную имплантацию (представители Astra Tech, Xive). Результаты оценивали специалисты по хирургической стоматологии высочайшего уровня. Олимпиада проходила в напряженной, но дружественной атмосфере. По завершении мероприятия были подведены итоги.

Высокая оценка жюри была получена благодаря тщательной подготовке студентов в рамках работы лаборатории профессионального мастерства при участии к.м.н., доцента, заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК Кабановой Арины Александровны и старшего преподавателя кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК Гончаровой Анны Игоревны.

Уже традиционное участие студентов стоматологического факультета ВГМУ во Всероссийской студенческой олимпиаде по хирургической стоматологии с международным участием «Шаги к мастерству» позволяет не только стать частью праздника, посвященного интереснейшей стоматологической специальности, но и завести новые знакомства с будущими коллегами с перспективой дальнейшего сотрудничества. Участвуя в данном мероприятии четвертый раз, наши студенты трижды стали призерами среди множества стоматологических факультетов Российской Федерации и Республики Беларусь. Поздравляем победителей и готовимся к новым свершениям!

ОЛИМПИАДА СТУДЕНЧЕСКОГО МАСТЕРСТВА «РЕСТАВРАЦИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ»



24 апреля в университете состоялась олимпиада студенческого мастерства «Реставрация твердых тканей зубов», организованная сотрудниками кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК, в которой приняли участие 28 студентов 4 и 5 курсов стоматологического факультета.

В преддверии конкурсного дня был организован мастер-класс, во время которого доцент кафедры Жаркова Ольга Александровна продемонстрировала студентам инновационные технологии восстановления твердых тканей зубов у детей и подростков. В свою очередь студенты имели возможность отработать приобретенные навыки на типодонтах, используя современные реставрационные материалы, и подготовиться к конкурсу.

Олимпиада состояла из нескольких этапов. Первый этап – тестирование, позволил определить студентов с наилучшей теоретической подготовкой по тематическим вопросам. По итогам контроля ко второму практическому этапу олимпиады было допущено 12 студентов. Конкурсантам предложили выполнить эстетическую реставрацию центрального резца светоотверждаемым композиционным материалом на типодонте. Все ребята отлично справились с поставленной задачей.

По итогам олимпиады комиссией были отобраны четыре конкурсанта, продемонстрировавших наиболее высокий уровень мастерства реставрации, которые были награждены памятными дипломами:

- диплом за I место – Герасимов Евгений;
- диплом за II место – Семуков Станислав;
- диплом за III место – Соколов Алексей;
- диплом за IV место – Мухаммедов Байрам.



XXYII МОСКОВСКАЯ (ВСЕРОССИЙСКАЯ) СТУДЕНЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА ПО ХИРУРГИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ИМ. АКАДЕМИКА М.И.ПЕРЕЛЬМАНА

9-15 апреля 2018 г прошла XXYII Московская (Всероссийская) студенческая олимпиада по хирургии с международным участием им. академика М.И.Перельмана на базе ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.

В ней приняли участие 18 студентов 4-6 курсов лечебного факультета ВГМУ. Результаты:

- 1 место – эндоскопия;
- 2 место - теория в нейрохирургии;
- 3 место в 3 номинациях – колопроктология; цереброваскулярная хирургия; пластическая хирургия.

Команда Витебского государственного медицинского университета заняла в общекомандном зачете 9 место из 30 команд (РФ, Беларусь, Украина, Казахстан, Венгрия, Япония).

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ ОЛИМПИАДА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ «ПЕДИАТРИЯ»



На базе ВГМУ 5-6 апреля 2018 г. прошла республиканская олимпиада по педиатрии. В ней приняли участие 6 студентов 4-5 курсов лечебного факультета, 3 студента 6 курса ФПИГ.

Результат – первое место среди студентов лечебных факультетов второй год подряд у команды ВГМУ (принимали участие студенты педиатрических факультетов УО «Белорусский государственный медицинский университет» и УО «Гродненский государственный медицинский университет», лечебных факультетов УО «ВГМУ» и УО «Гомельский государственный медицинский университет»).

КУЛЬТУРНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ВЫЕЗД В ЛАТВИЮ



14-17 апреля 2018 г. по приглашению историко-философского факультета Латвийского университета (ЛУ) и в рамках исполнения Договора о сотрудничестве между ВГМУ и ЛУ состоялся культурно-образовательный выезд сотрудников и студентов ВГМУ в Латвию. Данное мероприятие было организовано кафедрой социально-гуманитарных наук при поддержке Консульства Латвийской Республики в Витебске. В нём приняли участие сотрудники 6 кафедр и студенты 1-6 курсов лечебного и фармацевтического факультетов нашего университета.

В ходе выезда наша делегация посетила г. Даугавпилс, где, кроме экскурсионной программы, состоялся визит в Центр белорусской культуры. На встрече с директором ЦБК Жанне Романовской для библиотеки был передан экземпляр коллективной монографии «Латвия–Беларусь: 1918-2018». Также ст. преподаватель кафедры социально-гуманитарных наук М.Г. Королёв дал интервью для латвийского радио (LR-4), в котором кратко описал основные линии сотрудничества ВГМУ и ЛУ.

На следующий день участники переместились в Ригу, где посетили Музей истории медицины имени Паула Страдыня – один из крупнейших музеев медицины в мире.

16 апреля на историко-философском факультете ЛУ прошёл круглый стол, на котором была представлена коллективная монография «Латвия–Беларусь: 1918-2018», ставшая результатом совместной работы белорусских и латвийских исследователей. Затем состоялась беседа преподавателей ВГМУ с деканом факультета Валдой Клява и профессором Эриком Екабсоном. На обоих мероприятиях присутствовали советник-посланник Посольства Республики Беларусь в Латвийской Республике А.К. Матюхевич и руководитель Консульства Латвийской Республики в Витебске У. Скуя. Студенты же нашего университета вечером того же дня по приглашению студенческого самоуправления ЛУ имели возможность пообщаться с латвийскими студентами в неформальной обстановке в фолк-клубе Ala.

Выезд прошёл в дружелюбной атмосфере и был насыщен разнообразными мероприятиями. Все участники получили заряд позитивных эмоций и узнали новое о соседнем государстве.

УЧАСТИЕ СТУДЕНТОВ ФПИГ В КОНФЕРЕНЦИИ В ВИТЕБСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АКАДЕМИИ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ



20 апреля 2018 г. в УО «ВГАВМ» состоялась III Международная научно-практическая конференция иностранных студентов и магистрантов «Иностранные студенты – белорусской науке», в которой приняло участие 9 студентов факультета подготовки иностранных граждан ВГМУ. Студенты заранее предоставили тезисы для публикации в электронном сборнике. На самой конференции студенты выступили на английском языке с презентациями и очень интересными докладами. Темы их докладов были по следующим направлениям: социально-гуманитарные науки

и биологические науки. Студенты из Шри-Ланки, Кот д'Ивуара и Казахстана Сриганешалингам Сришангна, Волид Арани, Удамухандирам Кетми Наводья, Мохамед Назван, Альберт Джозель, Ксавьер Крисджит Самдживан, Равиндран Ума Гаятрие, Джохор Элвис Армоне, Перепелица Валентина получили дипломы I, II и III степени.

ИТОГИ 70-Й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»

Традиционно весной в нашем университете проводится научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации». 25-26 апреля состоялось данное научное мероприятие, в котором приняли участие с докладами более 200 талантливых студентов, магистрантов и аспирантов из Витебского государственного медицинского университета. Конференция работала по различным направлениям клинической и фундаментальной медицины, а также фармации. В этом году (25 апреля) состоялись заседания 16 секций по актуальным проблемам медицинской науки на клинических и теоретических базах университета.

На пленарном заседании (26 апреля) были заслушаны 3 лучших доклада. По итогам проведенной конференции проректор по научно-исследовательской работе университета Сергей Альбертович Суш-



ков вручил дипломы и памятные подарки авторам-дипломантам. Всего по итогам конференции дипломами первой, второй и третьей категории были награждены 62 докладчика, показавшие наивысшие результаты на своих заседаниях секций.

Хотелось бы отметить, что на состоявшейся Международной научно-практической конференции студентами и молодыми учеными были представлены на традиционно высоком уровне результаты научно-исследовательской работы, составляющие огромный потенциал будущих специалистов.

НАГРАЖДЕНИЕ КРИШТОПОВОЙ М.А. ЗА ВЫДАЮЩЕЕСЯ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО НЕЙРОЛАРИНГОЛОГИИ



поздравляют Криштопову Марину Александровну с присуждением премии и желают ей дальнейших творческих успехов.

С 16 по 19 мая 2018 года в Лондоне проходил XII Конгресс Европейского ларингологического общества.

Нейроларингологический комитет Европейского ларингологического общества наградил премией доцента кафедры отоларингологии, кандидата медицинских наук, доцента Криштопову Марину Александровну за выдающееся исследование по нейроларингологии, представленное на Конгрессе Общества «Нейровизуализация голоса: методы и протоколы».

Ректорат, отдел аспирантуры и докторантуры, научная часть и все сотрудники университета

ОТКРЫТЫЙ ДИАЛОГ ПРОФЕССОРОВ И СТУДЕНТОВ «РАЗГОВОР О ВАЖНОМ»

Среди наших университетских учителей немало неординарных личностей, но, к большому сожалению, часто о них мало что знают: что они за люди, чему у них можно поучиться не только в рамках преподаваемой специальности, что они думают по ключевым вопросам бытия... И вот 26 апреля 2018 года в конференц-зале морфологического корпуса состоялся открытый диалог профессоров и студентов «Разговор о важном». Отвечали на вопросы студентов Генералов Игорь Иванович, заведующий кафедрой клинической микробиологии; Юпатов Геннадий Иванович, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и Родионов Юрий Яковлевич, профессор кафедры патологической физиологии.

Вопросы были разбиты на несколько блоков, например: «про науку», «про перспективы бросить



учебу», «про поиск лучшей жизни в другой стране» и многое другое. Беседа получилась живой, динамичной, ответы на вопросы часто были весьма неординарными. В глазах студентов был живой интерес и внимание. Много говорили о патриотизме, о том, что такое Родина, о важности гуманитарного образования для врача. Не обошлось без шуток, тонкий и живой юмор профессоров никого не оставил равнодушным, все от души и много смеялись. В итоге встреча получилась очень теплой и эмоциональной. Огромное спасибо всем участникам!

*Наталья Ходасевич,
студентка 4 курса фармацевтического факультета ВГМУ*

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 31.05.2018 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 14,42.

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, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.