



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
№4
(июль-август)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 17

№4 (июль-август)

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. 4 (July-August)

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;
Klochova 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

Немцов Л.М., Юпатов Г.И., Гавриленко Л.А.,
Млявый А.Н., Косинец Н.С., Хвощёв А.В.
Эозинофильная патология толстого кишечника

Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

Методы оценки неврологических нарушений
в эксперименте

Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А.,
Гасимова С.В., Джафарова Р.Э.
Лекарственные гепатопатии

Биохимия

Ткаченко А.С., Жуков В.И., Губина-Вакулик Г.И.,
Наконечная О.А., Горбач Т.В., Онищенко А.И.,
Ткаченко М.А.
Экспериментальное изучение патогенеза
каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита

Физиология

Масюк Н.Ю., Городецкая И.В.

Характеристика тиреоидного статуса при
изолированном и комбинированном
с кариесогенной диетой краудинг-стрессе

Внутренние болезни

Павлюков Р.А., Конорев М.Р.

Оценка риска развития гастродуоденальных
эрозий и язв, индуцированных приемом
мелоксикама у *H.pylori* позитивных пациентов
с серопозитивным и серонегативным
ревматоидным артритом

Онкология

Шляхтунов Е.А., Семенов В.М.

Адьювантная цитостатическая терапия
минимальной остаточной болезни при раке
молочной железы

Гигиена

Грынчак В.А., Сычик С.И., Власенко Е.К.,
Ильюкова И.И., Афонин В.Ю.

Особенности эмбриотоксического действия
диизононилфталата в экспериментах
на лабораторных животных

CONTENTS

Review

7 Nemtsov L.M., Yupatau G.I., Gavrilenko L.A.,
Mlyaviy A.N., Kosinets N.S., Khvoshchyov A.V.
Eosinophilic pathology of the large intestine

22 Bon L.I., Maksimovich N.Ye.
Methods of neurological disorders estimation
in an experiment

29 Polukhova Sh.M., Musayeva E.M., Huseinova G.A.,
Kasymova S.V., Jafarova R.A.
Drug-induced hepatopathies

Biochemistry

37 Tkachenko A.S., Zhukov V.I., Gubina-Vakulyck G.I.,
Nakonechna O.A., Gorbach T.V., Onishchenko A.I.,
Tkachenko M.A.
Experimental study of carrageenan-induced
gastroenterocolitis pathogenesis

Physiology

48 Masyuk N.Y., Gorodetskaya I.V.
Characteristics of the thyroid status under
the isolated and combined with the cariogenic diet
crowding stress

Internal medicine

55 Pavlyukov R.A., Konorev M.R.
The evaluation of the development risk of
gastroduodenal erosions and ulcers, induced by
meloxicam intake in *H.pylori*-positive patients with
seropositive and seronegative rheumatoid arthritis

Oncology

64 Shliakhtunou Y.A., Semenov V.M.
Adjuvant cytostatic therapy of minimum residual
disease in breast cancer

Hygiene

72 Grynchak V.A., Sychik S.I., Vlasenko E.K.,
Il'yukova I.I., Afonin V.Y.
The peculiarities of the embryotoxic action of
diisononyl phthalate in experiments on laboratory
animals

Просвирякова И.А., Шевчук Л.М.

Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами на примере предприятий по производству строительных материалов

78 Prosviryakova I.A., Sheuchuk L.M.

Hygienic evaluation of atmospheric air pollution by solid particles on the example of enterprises for manufacturing building materials

Педагогика и психология высшей школы

Самсонова И.В., Бурак Г.Г.

Установление и развитие межпредметных связей в формировании клинического мышления на основе академических компетенций в медицинском вузе

84 Samsonova I.V., Burak G.G.

The establishment and development of interdisciplinary relationships in the clinical thinking formation on the basis of academic competences in higher medical educational institutions

Кульбашна Я.А., Кабанова С.А., Кабанова А.А., Литовченко Н.М.

Современные риски профессиональной деятельности преподавателей высшей медицинской школы в аспекте формирования синдрома выгорания

90 Kulbashna Y.A., Kabanova S.A., Kabanova A.A., Lytovchenko N.M.

Modern risks of the professional activity of higher medical school teachers in the aspect of the burnout syndrome formation

Церковский А.Л., Бледнов А.В., Гапова О.И., Петрович С.А., Касьян О.А., Возмитель И.И., Скоринова Е.А.

Компетентность личности как структурный компонент конкурентоспособности студента лечебного факультета ВГМУ

96 Tserkovsky A.L., Blednov A.V., Gapova O.I., Petrovich S.A., Kas'yan O.A., Vazmitsel I.I., Skorikova E.A.

Personality competence as a structural component of the VSMU medical student competitiveness

История ВГМУ

Адаскевич В.П.

125 лет со дня рождения основателя Витебской школы дерматовенерологии, профессора И.И. Богдановича

History of VSMU

105 Adaskevich U.P.

To the 125th anniversary of Professor I.I. Bogdanovich, the founder of Vitebsk school of dermatovenerology

Юбилей

К юбилею Юрия Владимировича Алексеенко. 60 лет со дня рождения

Jubilee

108 To the 60th anniversary of Yu.V. Alekseyenko

К юбилею Леонида Михайловича Немцова. 60 лет со дня рождения

110 To the 60th anniversary of L.M. Nemtsov

К юбилею Галины Константиновны Баркун. 60 лет со дня рождения

112 To the 60th anniversary of G.K. Barkun

Некролог

114 Obituary

Новости

116 News

Правила для авторов

121 Instructions for authors

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

НЕМЦОВ Л.М.¹, ЮПАТОВ Г.И.¹, ГАВРИЛЕНКО Л.А.², МЛЯВЫЙ А.Н.³,
КОСИНЕЦ Н.С.², ХВОЩЁВ А.В.¹

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

²Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

³Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 7-21.

EOSINOPHILIC PATHOLOGY OF THE LARGE INTESTINE

NEMTSOV L.M.¹, YUPATAU G.I.¹, GAVRILENKO L.A.², MLYAVIY A.N.³, KOSINETS N.S.², KHVOSHCHYOV A.V.¹

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

²Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre, Vitebsk, Republic of Belarus

³Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):7-21.

Резюме.

В статье представлен обзор литературы по проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и менеджмента эозинофильной патологии толстого кишечника и описание клинического случая с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки толстой кишки из собственного опыта авторов статьи. Число сообщений об «эозинофильном колите» (ЭК), диагностированном по наличию эозинофильной инфильтрации слизистой толстой кишки у пациентов с кишечными симптомами, значительно увеличилось за последние 10-15 лет. Консенсус в отношении его диагностики и менеджмента отсутствует. Диагностика первичного ЭК основана на биопсии толстой кишки, что является особенно сложной задачей в отсутствии строгих диагностических критериев и требует внимательного исключения вторичных причин. ЭК чаще следует рассматривать как неспецифическую воспалительную реакцию, учитывая большое количество известных факторов, связанных со вторичной эозинофильной инфильтрацией толстой кишки, в том числе паразиты и лекарственные средства, неспецифичность клинических проявлений и отсутствие корреляции между симптомами и плотностью эозинофильного инфильтрата. Терапевтические подходы к ЭК основаны на анализе небольшой серии клинических случаев. Необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования, чтобы определить четкие клинические и патоморфологические диагностические критерии ЭК и стратегию его менеджмента.

Ключевые слова: эозинофильный колит, эозинофильное гастроинтестинальное расстройство, эозинофилы.

Abstract.

The article presents literature review on the problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and management of eosinophilic pathology of the large intestine and the description of the clinical case with eosinophilic infiltration of the colonic mucosa from the authors' own experience. The number of reports on "eosinophilic colitis" (EC), diagnosed by the presence of eosinophilic infiltration of the colonic mucosa in patients with intestinal symptoms significantly increased during the past 10-15 years. There is no consensus concerning its diagnosis and management. The diagnosis of primary EC is based on large intestine biopsy, which is an extremely difficult task in the absence of strict diagnostic criteria and requires careful elimination of all secondary causes. EC should often be considered as a nonspecific inflammatory response, taking into account a large number of known factors, including parasites and drugs, that are associated with secondary eosinophilic infiltration of the large intestine, non-specificity of clinical manifestations and the absence of correlation between the symptoms and the eosinophilic infiltrate density. The therapeutic approaches to EC are based on the analysis of a small series of clinical cases. Randomized controlled clinical trials are needed to determine precise clinical and pathomorphological diagnostic criteria for EC and the strategy of its management.

Key words: eosinophilic colitis, eosinophilic gastrointestinal disorder, eosinophils.

Простейшее определение эозинофильного колита (ЭК) заключается в том, что это – воспалительное заболевание кишечника, обусловленное эозинофильной инфильтрацией стенки (в дальнейшем – эозинофилией) толстой кишки. ЭК часто обсуждался в связи с эозинофилией других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и такой термин, как «эозинофильное гастроинтестинальное расстройство» (ЭГИР, англ. EGD, eosinophilic gastrointestinal disorder), используют для обозначения любого гиперэозинофильного состояния в ЖКТ [1-8]. Однако нет достаточно убедительных доказательств связи ЭК с эозинофильной инфильтрацией других отделов ЖКТ. ЭК имеет другой патогенез, и его лучше рассматривать как отдельную нозологию [1].

Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки развивается при различных нарушениях, включая пищевую аллергию, паразитарные инвазии и воспалительные заболевания кишечника. Редкая первичная форма ЭК описана в около 100 сообщениях о случаях заболевания [1, 2, 9].

Гистологические находки эозинофильной инфильтрации в биоптатах, полученных при колоноскопии у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции толстой кишки, послужили поводом для целой серии публикаций, посвященных проблеме ЭК [1-7]. В то же время, эозинофильные инфильтраты в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки были выявлены у некоторых бессимптомных либо с незначительной кишечной симптоматикой детей и взрослых пациентов [6]. В настоящий момент нет признанных критериев оценки диагностически значимого эозинофильного инфильтрата при ЭК, так как четко не определен верхний диапазон нормального количества эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки. Консенсус в отношении диагностики и терапии ЭК отсутствует, а неопределенность усугубляется использованием одного и того же термина для описания идиопатического увеличения эозинофилов в слизистой оболочке толстой кишки и эозинофильной воспалительной реакции на известные этиологические агенты, такие как паразиты или лекарственные средства [1-3, 5, 6, 9]. Таким образом, существуют противоречия относительно клинических и патогистологических критериев эозинофильной патологии толстого кишечника и не разработаны стандартные подходы к ведению пациентов с ЭК.

Цель – представить обзор литературы, посвященной диагностике и лечению эозинофильной патологии толстого кишечника, с описанием клинического случая ЭК из собственного опыта авторов статьи.

История вопроса и эпидемиология

Первичное ЭГИР, впервые описанное Kaijser в 1937 году [1], представляет собой спектр редких желудочно-кишечных расстройств, характеризующихся эозинофильным воспалением, при исключении известных причин эозинофилии, таких как паразитарные инвазии, реакция на лекарственный препарат или злокачественное новообразование [8].

ЭГИР может поражать любой сегмент или несколько сегментов ЖКТ от пищевода до кишечника, что приводит к различным клиническим проявлениям, включая эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный колит (ЭК). Неясно, имеют ли эти расстройства общий патогенез или действительно различны [1, 5, 6, 8]. Некоторый перекрест существует, в частности, при эозинофильной патологии дистальнее пищевода между эозинофильным гастроэнтеритом и ЭК [3].

ЭК был впервые описан в 1936 году, и термин впервые появился в литературе в английском языке в 1959 году [1, 9]. Впоследствии термин «эозинофильный колит» использовался для описания проявлений паразитарной инвазии толстой кишки и непереносимости молока у новорожденных (milk-intolerant neonates) [10]. ЭК представляет собой наименее частое проявление ЭГИР, если оно не сочетается с болезнью в других сегментах ЖКТ [9, 11]. Первичный ЭК является редчайшим проявлением ЭГИР. Тем не менее, наблюдается экспоненциальный рост распознавания ЭК, получено сообщение о 196 случаях за последнее десятилетие [2, 9]. Чаще ЭК встречается в раннем детском возрасте (1-3 года) и у молодых взрослых людей (20-25 лет) без определенных гендерных различий [1].

Диагноз первичного ЭК остается сложным, поскольку отсутствует как четкое определение самого заболевания, так и консенсус относительно его патогистологических критериев [2]. Так как вторичное эозинофильное воспаление может произойти при многих желудочно-кишечных расстройствах, таких как IgE-опосредованная пищевая аллергия, целиакия и воспалительные заболевания кишечника, истинная заболеваемость

и распространенность первичного ЭК остается в значительной степени неизвестной [3].

Свойства эозинофилов и их роль в патогенезе эозинофильного колита

Эозинофилы – полиморфно-ядерные гранулоциты, отличительной особенностью которых является наличие оксифильных гранул, содержащих специфические белки. Процессы пролиферации и дифференцировки эозинофилов (эозинофилопоэз) осуществляются исключительно в костном мозге. Под влиянием хемокинов, в частности эотаксина-1, эозинофилы покидают кровеносное русло и мигрируют в ткани. Эозинофилы являются преимущественно тканевыми клетками. На каждый циркулирующий в крови эозинофил приходится около 300 клеток (зрелых и незрелых) в костном мозге и от 100 до 300 эозинофильных лейкоцитов в тканях [2, 7].

Эозинофилы ЖКТ являются преобладающей популяцией тканевых лейкоцитов эозинофильного ряда, где они пребывают в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (*lamina propria*) всех сегментов, кроме пищевода, выступая, прежде всего, в качестве противопаразитарного защитного механизма [7]. Эозинофильная плотность в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается не только при паразитарных инвазиях и редком первичном ЭК, но и при пищевой аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), а также в ответ на различные стимулы, включая травму, инфекцию и аллергены [2, 6, 7, 9].

Эотаксины-1, -2 и -3 играют важную роль в регулировании уровня эозинофилов в кишечнике [2, 7]. Интерлекин-5 (IL-5) является ключевым медиатором, обеспечивающим финальные стадии созревания эозинофильных лейкоцитов и поступление последних в периферическую кровь, а затем и во внутренние органы. Его гиперпродукция, по крайней мере в моделях трансгенных мышей, приводит к выраженной эозинофилии, в то время как делеция гена IL-5 заметно снижает эозинофильную инфильтрацию некоторых органов, включая ЖКТ, после приема аллергена [4].

Эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. Эозинофилы содержат цитотоксины, чье высвобождение (путем дегрануляции) и активация обеспечивают защиту организма-хозяина против глистных инвазий, а также вызывают

повреждение тканей при воспалительных и аллергических заболеваниях. Их гранулы содержат специфические катионные белки: главный щелочной (основной) белок (МБР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильную пероксидазу (ЕРО). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (интерлейкины IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста TGF- β), хемокинов (эотоксины) и нейромедиаторов (субстанция Р, вазоактивный интестинальный полипептид) [2, 7, 12].

Агрессивность эозинофилов может осуществляться и с включением других механизмов. Благодаря наличию ферментного комплекса – НАДФ-оксидазы, а также активации компонентов фосфатидилинозитолового цикла, в эозинофилах происходит выработка высокотоксичного супероксид-аниона. У эозинофилов также обнаружена IgE-антителозависимая цитотоксичность. Эозинофилы являются макрофагами, которые мигрируют в очаг воспаления, где осуществляют эффективное поглощение относительно небольших растворимых антигенов (гранулы тучных клеток, иммунные комплексы), осуществляя их полное расщепление путем генерации высокотоксичных супероксидных и нитроксидных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления. Эозинофилы являются также источником металлопротеиназ межклеточного матрикса, которые играют важную роль в реакциях воспаления [7, 12].

Эозинофилы секретируют свыше 30 различных цитокинов, включая медиаторы с провоспалительной (IL-2, IL-12, интерферон- γ , фактор некроза опухоли альфа ФНО- α), противовоспалительной (IL-4, IL-5, IL-13) и иммуносупрессорной (IL-10, TGF- β) активностью, участвующие в реализации и регуляции Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа. Медиаторы, выделяемые эозинофилами, как правило, производятся в относительно небольших количествах, однако при заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, эозинофилы являются основным источником цитокинов. Различие цитокинсекреторных свойств Т-лимфоцитов, являющихся главным источником цитокинов и эозинофилов заключается в том, что эозинофильные лейкоциты способны депонировать их в виде преформированных медиаторов. Это позволяет немедленно высвобождать необходимые количе-

ства медиатора при активации клетки, тогда как для синтеза цитокинов требуется больший промежуток времени [7, 12, 13].

Эозинофилы осуществляют антиген-распознающие функции с помощью многочисленных рецепторов, связывающих небелковые бактериальные и паразитарные антигены. Эозинофилы способны также выполнять антиген-представляющую функцию, осуществляя презентацию антигенных детерминант различной природы иммунокомпетентным клеткам [4, 7, 12, 13].

Таким образом, современные представления указывают на способность эозинофильных клеток не только участвовать в патогенезе аллергических заболеваний и паразитарных инвазий, но и играть существенную роль в механизмах регуляции иммунного ответа и воспаления.

Патогенез ЭК основан на генетических факторах, но проявляется под воздействием окружающей среды, действуя с помощью механизмов адаптивного Т-клеточного иммунитета, которые включают экспрессию интерлейкинов и хемокина, эотаксина [3, 5, 6, 10]. Являются ли кишечные эозинофильные расстройства или IgE-, или не-IgE-опосредованными – неясно. Предполагают, что IgE взаимодействуют с рецепторами тучных клеток, накапливающихся в интерстиции толстой кишки [13]. Другие исследования указывают на не-IgE-опосредованный процесс: Th2-опосредованное кишечное аллергическое заболевание с участием CD4 – Th2-лимфоцитов [12]. Скопление тучных клеток и их дегрануляция в ткани стенки толстой кишки поддерживают значение IgE при ЭК [13].

Другие авторы [3], однако, показывали, что циркулирующие лимфоциты, сенсibilизированные к пищевым антигенам, ответственны за клинические симптомы у детей с гиперчувствительностью к пищевому белку. Несмотря на то, что безаллергенная диета представляет собой одну из терапевтических стратегий ЭГИР, она не столь эффективна у взрослых пациентов. Следовательно, ЭК у взрослых, скорее всего, представляет собой не-IgE-ассоциированное расстройство, действующее через Th2-лимфоциты-опосредованный механизм [10].

Ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с эозинофилией

Сообщают об ассоциации воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с эозинофилией слизистой оболочки, однако роль эозинофилов

в патогенезе ВЗК остаётся неопределенной. Исследования биоптатов и резецированных участков толстой кишки при ВЗК (неспецифическом язвенном колите и болезни Крона) выявили повышенное количество эозинофилов и высокое содержание эозинофильных гранулярных белков в слизистой оболочке, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с синдромом раздраженного кишечника. Повышенные уровни эозинофильных катионных белков также были обнаружены в кале у пациентов с ВЗК [5].

Наиболее распространенное мнение, основанное на клинических наблюдениях и исследованиях лабораторных животных, заключается в том, что эозинофилы накапливаются в слизистой оболочке, где они синтезируют и освобождают воспалительные медиаторы, которые приводят к повреждению тканей [14, 15]. Менее распространенное мнение состоит в том, что эозинофилы могут быть фактором, который предотвращает воспаление [16-18]. Это основано на клинических данных, что эозинофилия слизистой оболочки предшествует началу ВЗК, и экспериментальных данных о роли эозинофилов в поддержании и восстановлении эпителиальной барьерной функции [19-23].

Было установлено, что выраженность эозинофильной инфильтрации у пациентов с неспецифическим язвенным колитом является наиболее значимым предиктором отсутствия ответа на терапию [20]. Показано не только увеличение эозинофилии слизистой оболочки, но также и IL-5 в резецированной толстой кишке у пациентов с болезнью Крона при эндоскопически подтвержденном рецидиве. Повышение концентрации эозинофильных гранулярных белков в стуле коррелирует с тяжестью заболевания. Гранулярные белки могут указывать на рецидив ВЗК по увеличению уровней ЕСР и ЕРО в стуле. Наконец, снижение уровней гранулярных белков в стуле может указывать на ремиссию болезни. Например, фекальные уровни ЕРО у пациентов с неспецифическим язвенным колитом уменьшались после лечения кортикостероидами [5, 21].

Будущие исследования позволят оценить роль эозинофилов в патогенезе и их клиническую значимость как биомаркеров воспаления при ВЗК [19].

Этиология эозинофильного колита

Точная этиология первичного ЭК остается

неясной [3, 5, 6, 9]. Существует, несомненно, взаимодействие между генетическими и экологическими факторами, так как 16% пациентов с ЭГИР имеют члена семьи с подобным расстройством. Кроме того, аллергический компонент возможен при ЭГИР в детском возрасте: 80% пациентов имеют сопутствующие атопические заболевания, а у 62% – специфическая пищевая гиперчувствительность – эозинофильный проктоколит, который развивается у детей раннего возраста на грудном вскармливании или при искусственном вскармливании смесями на основе гидролизированных протеинов [10]. Эозинофилии слизистой оболочки кишечника, вероятно, представляют широкий спектр состояний, простирающийся от преимущественно IgE-опосредованных, первичных ЭГИР до вторичных и не IgE-опосредованных ЭГИР, обусловленных клеточной гиперчувствительностью, таких как ВЗК и целиакия [8].

Более того, многие варианты ЭГИР развиваются при отсутствии эозинофилии крови, в первую очередь, при эозинофильном эзофагите и ЭК. Это отличает ЭГИР от классических состояний эозинофилии в крови, таких как гиперэозинофильный синдром (ГЭС). ГЭС проявляется значительно повышенным уровнем эозинофилов крови ($\geq 1500/\text{мкл}$) в сочетании с эозинофильной инфильтрацией и клиническими симптомами поражения кожи и внутренних органов, таких как сердце и легкие. При ГЭС изменения в ЖКТ представлены эозинофильной инфильтрацией различных отделов, как правило, не приводящей к потере веса, рвоте, боли в животе и диарее [1-3].

Эозинофилия кишечника может также развиваться вторично при *Helicobacter Pylori* ассоциированном гастрите, целиакии, аутоиммунных заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани [(склеродермия, васкулиты, синдром Чарга-Стросса (Churg-Strauss), синдром Толоса-Ханта (Tolosa-Hunt syndrome)], воспалительных заболеваниях кишечника, злокачественных опухолях (табл. 1) [3, 24]. Важные вторичные причины включают гельминтозы (трихоцефалез, энтеробиоз и стронгилоидоз) и реакции на лекарственные препараты, такие как клозапин, карбамазепин, рифампицин, препараты золота, напроксен, такролимус [2, 3, 5, 24-28].

Клинические проявления и диагноз эозинофильного колита (ЭК)

ЭК имеет различную частоту по возрасту и

особенности клиники у детей и взрослых людей молодого возраста (20-25 лет). По распространенности эозинофильной инфильтрации ЭК может протекать с поражением всего толстого кишечника или в отдельных сегментах толстой кишки. Нет четких клинических проявлений, которые отличают изолированное заболевание толстой кишки от распространенного ЭГИР с вовлечением желудка и/или тонкого кишечника. Клинические проявления ЭК зависят, в основном, от слоев стенки толстой кишки, наиболее пострадавших от эозинофильной инфильтрации [2].

Преимущественно слизистый вариант ЭК, наиболее распространенная форма, связан с повреждением слизистой оболочки и манифестирует мальабсорбцией, диареей и энтеропатией с потерей белка. Трансмуральный вариант ЭК, о нём сообщается реже, характеризуется утолщением стенки толстой кишки и проявляется остро, иногда острой кишечной непроходимостью (инвагинация или заворот) или перфорацией [27]. Серозный вариант ЭК, чрезвычайно редкая форма, проявляется асцитом, при котором эозинофилы являются преобладающим до 95% типом клеток в асцитической жидкости [1-3, 29].

Возможные клинические проявления эозинофильного колита:

- Боль в животе;
- Потеря веса;
- Мальабсорбция;
- Кровавая и некровавая диарея;
- Эозинофилия (в общем анализе крови);
- Эозинофильный асцит;
- Кишечная непроходимость (заворот, инвагинация);
- Экссудативная энтеропатия (энтеропатия с потерей белка);
- Инфильтрация и перфорация стенки толстой кишки;
- Длительная лихорадка.

Аллергические кожные пробы при эозинофильных заболеваниях применяются ограниченно из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Однако отрицательный кожный прик-тест весьма полезен для исключения IgE-опосредованной пищевой аллергии. Отрицательный кожный прик-тест имеет значение в сочетании с клиническими данными и результатами лабораторных исследований у детей с эозинофильным проктоколитом, при котором IgE предположительно имеет важное значение для активности заболевания. И наоборот, положительный

Таблица 1 – Классификация эозинофильных гастроинтестинальных расстройств

Первичные эозинофильные гастроинтестинальные расстройства	Вторичные гастроинтестинальные эозинофильные расстройства
Эозинофильный эзофагит	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Первичный эозинофильный гастроэнтерит	Инфекции и паразитарные инвазии: протозойные, гельминтозные, грибковые и другие патогены
Первичный эозинофильный колит	Медикаментозные (например: напроксен, клозапин, рифампицин, эналаприл, карбамазепин, препараты золота, интерфероны, такролимус)
Пищевая аллергия: - IgE-опосредованная - не-IgE-опосредованная	Системные и аутоиммунные заболевания: - системные заболевания соединительной ткани (например; системная красная волчанка, склеродермия, гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, периартериит узелковый, фасциит эозинофильный) - васкулиты - синдром Чарга-Стросса (Churg-Strauss) - синдром Толоса-Ханта (Tolosa-Hunt) - реакция отторжения трансплантата
Эозинофильный (аллергический, индуцируемый пищевым белком) колит раннего детского возраста	Хеликобактерный гастрит
	Целиакия
	Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)
	Злокачественные новообразования
	Ятрогенная патология (например, спровоцированная применением лекарственных препаратов, использованием медицинского оборудования и инструментов)

кожный прик-тест не может обеспечить обоснование диагноза, а лишь подтверждает некоторые доказательства пищевой аллергии, наряду с соответствующей клиникой и анамнезом [1-3].

Эндоскопические изменения при ЭК, такие как очаговая эритема, обеднение сосудистого рисунка и поверхностное изъязвление, неспецифичны. В некоторых случаях ЭК слизистая оболочка выглядит совершенно нормальной. Существенной для диагноза является биопсия, позволяющая выявить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки толстой кишки. Учитывая неспецифические симптомы – боль в животе, запор, диарею и ректальное кровотечение, отсутствие отличительных клинических находок и рецидивирующее течение – диагноз ЭК должен обосновываться исследованием биоптата толстой кишки [1-3, 5, 6].

Исследование биоптата обычно демонстрирует пласты эозинофильной инфильтрации в lamina propria слизистой оболочки толстой кишки, реже с распространением на подслизистый и мышечный слой (рис. 1-3). Другие гистологические находки, которые можно наблюдать в толстой кишке, – эозинофильные микроабсцессы, эозинофильный криптит и расположенные преимущественно в поверхностных слоях внутриэпителиальные эозинофилы [2]. Необходимы множественные биоптаты, так как эозинофильная инфильтрация не только распространяется неравномерно при ЭК, но и количество эозинофилов в норме обычно имеет широкий диапазон в различных сегментах толстой кишки, демонстрируя проксимально-дистальное распределение от 35 эозинофилов в слепой кишке со снижением до 8-10 эозинофилов в прямой кишке (в поле микро-

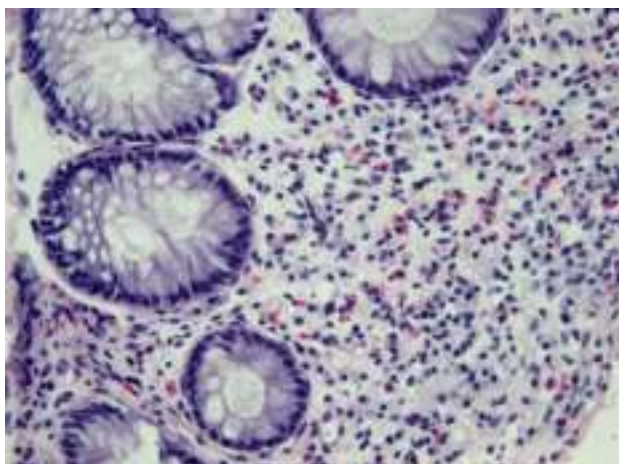


Рисунок 1 – Пациент Т., 57 лет. Прямая кишка.

Хронический очаговый активный колит.

В собственной пластинке слизистой имеет место очагово-диффузное распределение эозинофильных гранулоцитов (до 70 в поле зрения при увеличении $\times 400$) (автор – А.Н. Млявый).

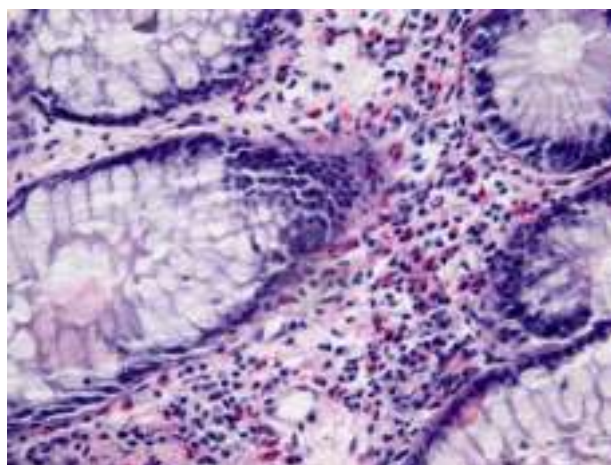


Рисунок 2 – Пациент Т., 57 лет. Сигмовидная кишка – общий вид (увеличение $\times 400$).

Хронический очаговый активный колит

с преобладанием эозинофильных гранулоцитов (до 60 в поле зрения при увеличении $\times 400$) в составе воспалительного инфильтрата (автор – А.Н. Млявый).

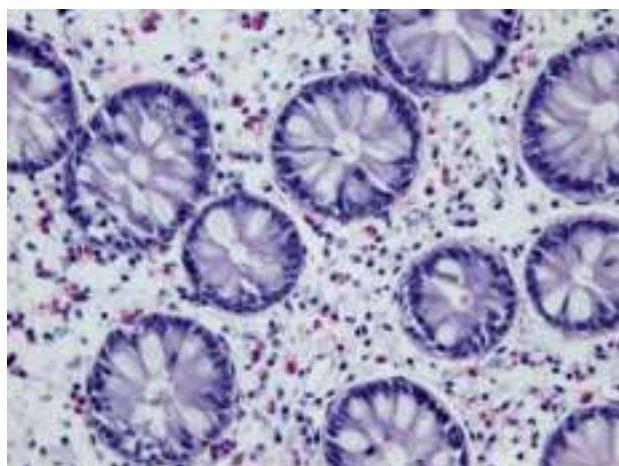


Рисунок 3. Пациент Т., 57 лет. Восходящая ободочная кишка – общий вид (при увеличении $\times 400$).

В собственной пластинке слизистой имеет место очагово-диффузное распределение эозинофильных гранулоцитов (до 60 в поле зрения при увеличении $\times 400$) (автор – А.Н. Млявый).

скопии большого увеличения $\times 200$) [10]. В отличие от пищевода, эозинофилы являются резидентными клетками слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, однако нормальное количество эозинофилов четко не определено, что затрудняет интерпретацию результатов биопсии [30-32].

В дополнение к подсчету общей плотности эозинофилов оценивают дегрануляцию как показатель активации эозинофилов. Можно наблюдать дегрануляцию в рутинно окрашенных срезах и оценивать её полуколичественно, однако

неизвестно, может ли травма при биопсии провоцировать иным образом дегрануляцию неактивных эозинофилов. По-видимому, дегрануляция эозинофилов не коррелирует с клинической симптоматикой [33]. Теоретически дегрануляция эозинофилов может привести к лизосомальному, окислительному и цитотоксическому повреждению и, в долгосрочной перспективе, к локализованному фиброзу [2], хотя о последнем в ЖКТ не сообщалось.

В большинстве случаев для диагностики ЭК доступна только оценка биоптата слизистой оболочки. Однако эозинофильная инфильтрация при ЭК возможна и в более глубоких слоях стенки толстой кишки. Так, в трех случаях псевдообструкции толстой кишки при ЭК был выявлен эозинофильный ганглионит в сплетении Мейснера [34].

В настоящее время диагностика ЭК остается достаточно сложной в связи с неспецифичностью клинических проявлений и отсутствием общепризнанных критериев для различия эозинофильной плотности слизистой оболочки толстой кишки в верхнем диапазоне нормы от диагностически значимого патологического увеличения количества эозинофилов.

Критерии диагноза ЭК

Диагноз первичного ЭК основан на наличии кишечных симптомов, эозинофилии периферической крови, эозинофильного асцита и

данных эндоскопии толстого кишечника, подтвержденных результатами гистологического исследования биоптата – эозинофильной инфильтрации слизистой толстой кишки, при тщательном исключении определенных причин эозинофилии [1, 6, 8, 35].

Многопрофильная целевая группа достигла консенсуса по диагностическим критериям эозинофильного эзофагита, в том числе наличие более 15 эозинофилов (в поле микроскопии большого увеличения $\times 200$) в плоскоклеточной слизистой оболочке пищевода [11]. Однако диагностические критерии ЭК не являются общепризнанными, хотя большинство авторов использовали диагностический порог 20 эозинофилов при микроскопии биоптата слизистой толстой кишки ($\times 200$) [1-3, 5, 6, 30, 32]. Следует отметить, что нормальные значения тканевых эозинофилов сильно различаются в слизистой оболочке различных сегментов толстой кишки, увеличиваясь в проксимальном направлении от менее 10 эозинофилов в прямой кишке до более 30 эозинофилов ($\times 200$) в слепой кишке [1, 6, 10]. Таким образом, местоположение биопсии также является важным для интерпретации результатов.

Дифференциальная диагностика

Более или менее заметная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки может быть результатом целого ряда состояний и факторов, и поэтому ЭК остается диагнозом исключения. Исследование биоптата слизистой толстой кишки у пациентов с ВЗК, в частности с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, часто обнаруживает выраженную эозинофильную инфильтрацию [36]. Паразитарная инвазия толстой кишки острицами, аскаридами и власоглавом может привести к заметной эозинофильной инфильтрации, поэтому необходимы повторное исследование кала на яйца гельминтов и серологические исследования для обнаружения в сыворотке крови специфических антител к тем или иным гельминтам [24, 25].

Дифференциальный диагноз эозинофильного колита:

- Кишечные гельминтозы:
 - энтеробиоз;
 - стронгилоидоз;
 - трихоцефалез;
 - аскаридоз.
- Медикаментозная колиты:

- клозапин;
- карбамазепин;
- рифампицин;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- циклоспорин;
- препараты золота.

– Идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES, ГЭС).

– Хронические воспалительные заболевания кишечника.

– Аллогенная трансплантация костного мозга.

– Синдром Толоса-Ханта.

Медикаментозный ЭК был описан в ответ на клозапин, карбамазепин, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства, циклоспорин и препараты золота [1, 26-28]. ЭК также был связан с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, включая склеродермию, дерматомиозит и полимиозит, а также с аллогенной трансплантацией костного мозга [33] и редким синдромом Толоса-Ханта, который характеризуется воспалительной офтальмоплегией [24]. Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС) также может поражать толстую кишку, но это редкое состояние представляет стойкую и выраженную эозинофилию периферической крови с поражением органов-мишеней за пределами ЖКТ (например, сердца и кожи) [37].

Лечение ЭК

Диетотерапия

Элиминационные, олигоантигенные и элементарные (на основе аминокислот) диеты могут обеспечить симптоматическое облегчение у многих пациентов с ЭК, особенно у детей младшего возраста с проктитом [2, 3, 38]. Эта стратегия направлена на устранение определенных пищевых аллергенов, которые вызывают обострение ЭК или используют строгую элементарную диету, содержащую упрощенные ингредиенты, которые легко всасываются без дополнительного усвоения (аминокислоты, гидролизованные жиры и углеводы). Такая диета может быть эффективной в некоторых случаях, но ее обедненные вкусовые качества обычно снижают приверженность к лечению. Диетотерапия более эффективна у детей младше 3 лет, так как гиперчувствительность к пище в целом затрагивает до 6% всех детей раннего возраста. К счастью, пищевая толерантность

(подавление иммунного ответа на пищевой аллерген) развивается примерно в 80% случаев у детей к возрасту 5 лет.

Важное преимущество элиминационной диеты – возможность ограничения приема стероидов, предотвращая их потенциальные побочные неблагоприятные эффекты, особенно замедление роста у детей и подростков. Элиминационные диеты менее эффективны у подростков и взрослых пациентов, так как IgE-ассоциированные триггеры редко идентифицируются [38]. В более тяжелых случаях медикаментозная терапия становится клинически оправданной.

Фармакотерапия

Имеются ограниченные сведения о медикаментозной терапии, так как ЭК является довольно редким явлением, затрудняющим проведение рандомизированных клинических испытаний.

Глюкокортикоиды

Терапия глюкокортикоидами основана на анализе данных клинических отчетов и врачебном опыте [1-3, 39]. Благоприятные эффекты глюкокортикоидов при эозинофильных расстройствах в значительной степени опосредованы ингибированием факторов, стимулирующих рост эозинофилов: интерлейкина-3 (IL-3), интерлейкина-5 (IL-5) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Не существует на сегодняшний день рандомизированных контролируемых исследований об эффективности глюкокортикоидов при ЭГИР или конкретно при ЭК.

При ЭК преднизолон назначают внутрь в дозировках, аналогичных тем, которые используют при ВЗК, с начальной индукционной дозой 40-60 мг/кг (т.е. 1-2 мг/кг в сутки) в течение 8 недель, а затем постепенно снижают дозу с последующей полной отменой препарата через 6-8 недель. В большинстве исследований применение преднизолона внутрь улучшает клиническую симптоматику и патоморфологические данные у пациентов с ЭК [1-3, 8, 9, 14, 26].

Пациентам с рецидивирующим ЭК может потребоваться длительный прием низких доз глюкокортикоидов для достижения симптоматической ремиссии [39]. В качестве альтернативы сообщалось о приеме внутрь будесонида 6 мг/сутки, чтобы вызвать и затем поддерживать ремиссию до 2-х лет [40]. Этот стероидный препарат с высоким печеночным клиренсом первого

прохождения вызывает меньше неблагоприятных побочных эффектов, по сравнению с классическими кортикостероидами.

Вторичные причины ЭК (например, глистные инвазии или медикаментозные) должны быть исключены до применения глюкокортикоидов, чтобы избежать обострения основного заболевания.

Иммунодепрессанты

Вполне вероятно, что такие эозинофильно-активные цитокины, как IL-3, IL-5 и ГМ-КСФ, играют центральную роль при эозинофильных расстройствах. Хемокины, в том числе эотаксин, могут быть вовлечены в миграцию эозинофилов. Это является обоснованием для использования иммунодепрессантов, таких как азатиоприн или 6-меркаптопурин для подавления действия или продукции этих медиаторов, в результате чего уменьшается эозинофильная инфильтрация и наступает симптоматическое улучшение. Иммунодепрессанты имеют значение при тяжелом, рефрактерном или стероидозависимом ЭК [8]. Сочетание глюкокортикоидов и азатиоприна может уменьшить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки ЖКТ и контролировать диарею при ЭГИР [2, 3].

Антагонисты рецепторов лейкотриенов

Монтелукаст селективно блокирует CysLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Он уменьшает действие лейкотриенов – медиаторов хронического воспаления, блокирует миграцию и хемотаксис эозинофилов во многих тканях, включая ЖКТ.

Монтелукаст назначают внутрь в дозе 10-40 мг в сутки, курс терапии – до 3-4 месяцев. Препарат улучшает показатели эозинофилов в периферической крови и купирует гастроудоденальные симптомы у детей с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [2, 10]. У стероидозависимых пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом монтелукаст может успешно поддерживать состояние клинической ремиссии, что обеспечивает безопасность и эффективность щадящей стероидной терапии [10, 41].

Роль монтелукаста еще предстоит оценить при ЭК, в частности, с точки зрения их полезности для проведения щадящей стероидной терапии.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Кетотифен блокирует кальциевые каналы, которые необходимы для дегрануляции тучных клеток и базофилов, тем самым стабилизируя клетку и таким образом предотвращая высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, неконкурентно блокирует H1-гистаминовые рецепторы, подавляет накопление эозинофилов в тканях. Курс 12 месяцев является безопасной и эффективной альтернативой традиционной системной стероидной терапии при эозинофильном гастроэнтерите [2].

Кромогликат натрия, другой стабилизатор тучных клеток, отдельно или в сочетании с кетотифеном может иметь определенные перспективы для индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с ЭГИР, но не эффективен при эозинофильном эзофагите. Однако не проводились исследования, касающиеся применения стабилизаторов мембран тучных клеток при ЭК [2, 3, 5].

Терапия биологическими препаратами

Новые подходы к терапии ЭГИР сфокусированы на таких биологических препаратах, как человеческие моноклональные антитела, действие которых направлено против конкретных структур, связанных с активацией иммунных клеток.

Омализумаб, селективный иммунодепрессант, представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные IgG1κ антитела, которые селективно связываются с IgE человека, и таким образом предотвращает неожиданные анафилактические реакции путем ограничения высвобождения медиаторов [2, 30, 42]. Омализумаб вводят подкожно в дозе 150-375 мг каждые 2 недели в течение 8-16 недель. Препарат снижает абсолютное количество эозинофилов в крови и обеспечивает симптоматическое улучшение при ЭГИР.

Меполизумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к интерлейкину-5 (IL-5), ключевому цитокину, стимулирующему рост и активность эозинофилов. Этот препарат вводят внутривенно 750 мг каждые 2 недели в течение 16 недель. Меполизумаб значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию при эозинофильном эзофагите [42, 43].

Необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы проверить, насколько перспективны человеческие моноклональные антитела при ЭК.

Прогноз при ЕС

ЭК, возникший в раннем детстве, имеет хороший прогноз. Он имеет тенденцию к спонтанному выздоровлению, нередко в течение нескольких дней. В отличие от детей, у взрослых обычно имеет место хроническое течение ЭК с периодами умеренной активности и периодами кажущейся ремиссии [1-3, 5, 10].

Клинический пример

Пациент К., 26 лет. Направлен на прием в гастроэнтерологический консультативный кабинет ВОСКЦ с диагнозом: «Болезнь Крона (БК)? Состояние после операции ушивания внутрибрюшного разрыва прямой кишки, наложения колостомы (27.08.2016 г.)».

На консультативном приеме 06.02.2017 г. пациент предъявлял жалобы на диарею через колостому – неоформленный стул без видимых примесей до 4 раза в сутки, и снижение массы тела на 5-6 кг. Из анамнеза известно, что 5 месяцев назад пациент получил закрытую травму живота с разрывом прямой кишки (во время купания в водоеме попал под струю водомета гидроцикла). По экстренным показаниям прооперирован в проктологическом отделении ВОСКЦ. Временная колостома была сформирована на уровне сигмовидной кишки как завершающая часть стандартной операции при таких травмах с целью прекратить на время поступление кала в прямую кишку [44].

Объективные данные: температура тела – 36,5°C. Кожа и видимые слизистые оболочки без изменений. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Пульс ритмичный, 76 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Органы грудной клетки без изменений. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации слегка болезненный в левой подвздошной области и левом фланке. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные: общий анализ крови – эритроциты – $5,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты ($6,4 \times 10^9/л$), в лейкоцитарной формуле – лимфоцитоз (40%), эозинофилы (2%), СОЭ (3 мм/час). Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без изменений.

Анализ кала – реакция Грегерсена отрицательная, яйца глистов не обнаружены.

Антитела ASCA IgA – отрицательны.

УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, поджелудочная железа, почки, предстательная железа не увеличены, паренхима без видимой очаговой патологии, обычной экзогенности. В желчном пузыре эхонегативное содержимое, его стенка не утолщена. Свободная жидкость в брюшной полости и увеличенные внутрибрюшные лимфоузлы не выявлены.

Фиброколоноскопия (ФКС) – *per ani* (через анус) и *per stomi* (через колостому): слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки очагово гиперемирована, единичные эрозии. Удаление лигатурного инородного тела прямой кишки. Заключение: болезнь Крона? Проктосигмоидит (биопсия).

Биопсия 1 (*per ani*). Кусочек слизистой оболочки прямой кишки с признаками очагового эозинофильного колита, без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки до 25-30 в поле зрения при увеличении $\times 400$, остальные клеточные элементы в пределах нормы. Эозинофильная инфильтрация распространяется за пределы собственной пластинки слизистой оболочки.

Биопсия 2 (*per stomi*). Кусочек слизистой оболочки сигмовидной кишки с признаками очагового эозинофильного колита без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки до 35-40 в поле зрения при увеличении $\times 400$.

В послеоперационном периоде пациент получал парентерально антибактериальную терапию (ципрофлаксацин, цефотаксим, метронидазол). По поводу диареи принимал внутрь нифуроксазид, пробиотики (линекс).

В связи с обнаружением эозинофильной инфильтрации проведено аллергологическое обследование.

Кожные скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными, кожными, пыльцевыми, пищевыми аллергенами отрицательные. Общий IgE сыворотки крови – 43 мМЕ/мл (норма – 0-113 мМЕ/мл).

Реакция дегрануляции базофилов (непрямой тест Шелли): амоксициллин – 9%, метранидазол – 8%, кларитромицин – 8%, офлоксацин – 13%, тетрациклин – 11%, цефазолин – 18% (норма – до 20%).

Заключение аллерголога: клинико-лабораторные признаки аллергии не выявлены.

Пациент проконсультирован в Республиканском гастроэнтерологическом центре

(г.Минск). По данным обследования выставлен диагноз: очаговый эозинофильный проктосигмоидит на фоне закрытой травмы брюшной полости (внутрибрюшной разрыв прямой кишки с ушиванием и формированием колостомы 27.08.2016 г.). Функционирующая сигмостома.

Пациенту назначено лечение – кетотифен внутрь по 1 мг 2 раза/сутки 2 месяца, месалазин внутрь 2,0 г в сутки 3 месяца.

При консультативном осмотре через 2 месяца (апрель 2017 г.) на фоне проводимого лечения пациент отмечает восстановление массы тела до исходной массы до травмы, нормализацию стула – 1-2 раза в сутки, оформленный, без примесей.

Контроль ФКС с биопсией через 4 месяца (в июне 2017 г.). Заключение: хронический проктит, рубец в нижней трети прямой кишки. Биопсия слизистой прямой и сигмовидной кишки: слизистая с признаками неактивного колита, без атрофии. Количество эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки не превышает 5-7 в поле зрения ($\times 400$).

В проктологическом отделении УЗ ВОКСЦ (август 2017 г.) пациенту проведена реконструктивная операция – закрытие колостомы. В последующие 6 месяцев наблюдения состояние пациента удовлетворительное, признаков дисфункции ЖКТ пациент не отмечал.

Обсуждение

Эозинофильная инфильтрация слизистой толстой кишки может быть клинически значимой находкой у некоторых пациентов, однако отсутствует консенсус в отношении плотности эозинофилов, которую следует рассматривать как инфильтрацию оцениваемой области толстой кишки и количества изученных полей микроскопии, так и в отношении показаний и методов лечения. Учитывая недостаточность количественных данных, множество патологических состояний и лекарств, которые были связаны с эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки толстого кишечника, изменчивость симптомов и отсутствие корреляции между симптомами и количеством эозинофилов [6, 20, 24-32], ЭК в большинстве случаев всего необходимо рассматривать как вторичный патологический процесс, значительно реже – как самостоятельную первичную нозологию.

По мнению авторов данного обзора, в

представленном клиническом наблюдении эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки следует рассматривать как вторичный ЭК, развившийся после проведенного оперативного лечения разрыва прямой кишки с формированием сигмостомы. Наиболее вероятной причиной развития очагового эозинофильного проктосигмоидита могла быть реакция на лигатурный материал, что не столь редко наблюдается в клинике абдоминальной хирургии [45]. Клиническое улучшение у пациента наступило после удаления инородного лигатурного тела прямой кишки во время ФКС и проведенного лечения.

Заключение

ЭК в большинстве случаев необходимо рассматривать как вторичную неспецифическую реакцию, значительно реже – как самостоятельную первичную нозологию. Диагностика первичного ЭК основана на биопсии слизистой толстой кишки, что является особенно сложной задачей в отсутствии строгих диагностических критериев, и требует исключения вторичных причин эозинофильной инфильтрации. Терапевтические подходы к ЭК основаны на анализе историй болезни и клинических отчетах об относительно небольших сериях случаев. Необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования, чтобы установить четкие клинические и патологические диагностические критерии ЭК и стратегию его менеджмента.

Литература

- Okpara, N. Eosinophilic colitis / N. Okpara, B. Aswad, G. Baffy // *World J. Gastroenterol.* – 2009 Jun. – Vol. 15, N 24. – P. 2975–2979.
- Alfadda, A. A. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment / A. A. Alfadda, M. A. Storr, E. A. Shaffer // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 100. – P. 59–72.
- Alfadda, A. A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management / A. A. Alfadda, M. A. Storr, E. A. Shaffer // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2011 Sep. – Vol. 4, N 5. – P. 301–309.
- Kouro, T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy / T. Kouro, K. Takatsu // *Int. Immunol.* – 2009 Dec. – Vol. 21, N 12. – P. 1303–1309.
- Mehta, P. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections / P. Mehta, G. T. Furuta // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2015 Aug. – Vol. 35, N 3. – P. 413–437.
- Bates, A. W. Diagnosing Eosinophilic Colitis: histopathological pattern or nosological entity? / A. W. Bates // *Scientifica (Cairo)*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 682576.
- Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию / Ю. В. Колобовникова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 30–36.
- Rothenberg, M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) / M. E. Rothenberg // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004 Jan. – Vol. 113, N 1. – P. 11–28.
- Yan, B. M. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract / B. M. Yan, E. A. Shaffer // *Gut*. – 2009 May. – Vol. 58, N 5. – P. 721–732.
- Gonsalves, N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness / N. Gonsalves // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2007 Mar. – Vol. 36, N 1. – P. 75–91.
- Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment / G. T. Furuta [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007 Oct. – Vol. 133, N 4. – P. 1342–1363.
- Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea / M. N. Kweon [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000 Jul. – Vol. 106, N 2. – P. 199–206.
- Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis / H. Inamura [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2006 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 228–230.
- Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature / K. H. Katsanos [et al.] // *J. Crohn's Colitis*. – 2011 Jun. – Vol. 5, N 3. – P. 256–261.
- Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases / S. A. Woodruff [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011 Jun. – Vol. 52, N 6. – P. 650–661.
- Wedemeyer, J. Role of gastrointestinal eosinophils in inflammatory bowel disease and intestinal tumours / J. Wedemeyer, K. Vosskuhl // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, N 3. – P. 537–549.
- CCR3 Blockade Attenuates Eosinophilic Ileitis and Associated Remodeling / J. C. Masterson [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011 Nov. – Vol. 179, N 5. – P. 2302–2314.
- Clinical value of serum eosinophilic cationic protein assessment in children with inflammatory bowel disease / A. Wedrychowicz [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2014 Dec. – Vol. 10, N 6. – P. 1142–1146.
- Eosinophil-mediated signaling attenuates inflammatory responses in experimental colitis / J. C. Masterson [et al.] // *Gut*. – 2014 Aug. – Vol. 64, N 8. – P. 1236–1247.
- Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy / P. Zazos [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2014 Dec. – Vol. 16, N 12. – P. 420–430.
- Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis / C. G. Peterson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007. – Vol. 67, N 8. – P. 810–820.
- CD34 is required for infiltration of eosinophils into the colon and pathology associated with DSS-induced ulcerative colitis / S. Maltby [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010 Sep. – Vol. 177, N 3. – P. 1244–1254.
- Intestinal macrophage/epithelial cell-derived CCL11/eotaxin-1 mediates eosinophil recruitment and function in pediatric ulcerative colitis / R. Ahrens [et al.] // *J. Immunol.*

- 2008 Nov. – Vol. 181, N 10. – P. 7390–7399.
24. Eosinophilic colitis accompanied by Tolosa-Hunt syndrome: report of a case / S. Kosugi [et al.] // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 6. – P. 613–614.
 25. Chandrasekhara, V. Whipworm infection resulting in eosinophilic colitis with occult intestinal bleeding / V. Chandrasekhara, S. Arslanlar, J. Sreenarasimhaiah // Gastrointest. Endosc. – 2007 Apr. – Vol. 65, N 4. – P. 709–710.
 26. Eosinophilic colitis / V. R. Velchuru [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11, N 10. – P. 1373–1375.
 27. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. Jimenez-Saenz [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 84–85.
 28. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric liver transplant recipients: role of potential food allergies in pathogenesis / S. A. Saeed [et al.] // Pediatr. Transplant. – 2006 Sep. – Vol. 10, N 6. – P. 730–735.
 29. Eosinophilic gastroenteritis involving the distal small intestine and proximal colon / G. Y. Ong [et al.] // Chang Gung Med. J. – 2002 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 56–61.
 30. Lucendo, A. J. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract / A. J. Lucendo // Scand. J. Gastroenterol. – 2010 Sep. – Vol. 45, N 9. – P. 1013–1021.
 31. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis / J. B. Hwang [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2007 Apr. – Vol. 22, N 2. – P. 213–217.
 32. Lee, C. K. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea / C. K. Lee, H. J. Kim // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, suppl. 2. – P. E279–E280.
 33. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series / S. Behjati [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009 Aug. – Vol. 49, N 2. – P. 208–215.
 34. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction / M. G. Schäppi [et al.] // Gut. – 2003 May. – Vol. 52, N 5. – P. 752–755.
 35. Yan, B. M. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract / B. M. Yan, E. A. Shaffer // Gut. – 2009 May. – Vol. 58, N 5. – P. 721–732.
 36. Rubio, C. A. A method for the detection of eosinophilic granulocytes in colonoscopic biopsies from IBD patients / C. A. Rubio // Pathol. Res. Pract. – 2003. – Vol. 199, N 3. – P. 145–150.
 37. Roufosse, F. E. Hypereosinophilic syndromes / F. E. Roufosse, M. Goldman, E. Cogan // Orphanet J. Rare Dis. – 2007 Sep. – Vol. 2. – P. 37.
 38. Basilious A. Nutritional management of Eosinophilic Gastroenteropathies: case series from the community / A. Basilious, J. Liem // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2011 May. – Vol. 7. – P. 10.
 39. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients / M. J. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003 Dec. – Vol. 9, N 12. – P. 2813–2816.
 40. Tan, A. C. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets / A. C. Tan, J. W. Kruimel, T. H. Naber // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001 Apr. – Vol. 13, N 4. – P. 425–427.
 41. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia / C. A. Friesen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004 Mar. – Vol. 38, N 3. – P. 343–351.
 42. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis / M. L. Stein [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006 Dec. – Vol. 118, N 6. – P. 1312–1319.
 43. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders / S. Foroughi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007 Sep. – Vol. 120, N 3. – P. 594–601.
 44. Оперативная хирургия : пер. с англ. / ред. И. Л. Литманн. – Будапешт : Изд-во АН Венгрии, 1982. – 1175 с.
 45. Samartsev, V. A. Sutures in abdominal surgery: biomechanical study and clinical application / V. A. Samartsev, A. G. Kuchumov, V. A. Gavrilov // Cent. Eur. J. Med. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. 849–859.

Поступила 04.12.2017 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. World J Gastroenterol. 2009 Jun;15(24):2975-9.
2. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. Br Med Bull. 2011;100:59-72. doi: 10.1093/bmb/ldr045.
3. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. Therap Adv Gastroenterol. 2011 Sep;4(5):301-9. doi: 10.1177/1756283X10392443.
4. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. Int Immunol. 2009 Dec;21(12):1303-9. doi: 10.1093/intimm/dxp102.
5. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. Immunol Allergy Clin North Am. 2015 Aug;35(3):413-37. doi: 10.1016/j.iac.2015.04.003.
6. Bates A. W. Diagnosing Eosinophilic Colitis: histopathological pattern or nosological entity? Scientifica (Cairo). 2012;2012:682576. doi: 10.6064/2012/682576.
7. Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Novitskiy VV, Litvinova LS, Chumakova SP. Eosinophil: a modern view of kinetics, structure and function. Gematologiya Transfuziologiya. 2012;57(1):30-6.
8. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):11-28; quiz 29. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
9. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. Gut. 2009 May;58(5):721-32. doi: 10.1136/gut.2008.165894.
10. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. Gastroenterol Clin North Am. 2007 Mar;36(1):75-91. doi: 10.1016/j.gtc.2007.01.003.
11. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007 Oct;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.

12. Kweon MN, Yamamoto M, Kajiki M, Takahashi I, Kiyono H. Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):199-206. doi: 10.1172/JCI8490.
13. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, Suzuki K, Igarashi Y, Kurosawa M. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006 Sep-Oct;34(5):228-30.
14. Katsanos KH, Zinovieva E, Lambri E, Tsianos EV. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colitis.* 2011 Jun;5(3):256-61. doi: 10.1016/j.crohns.2011.02.009.
15. Woodruff SA, Masterson JC, Fillon S, Robinson ZD, Furuta GT. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):650-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182128512.
16. Wedemeyer J, Vosskuhl K. Role of gastrointestinal eosinophils in inflammatory bowel disease and intestinal tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):537-49. doi: 10.1016/j.bpg.2007.12.001.
17. Masterson JC, McNamee EN, Jedlicka P, Fillon S, Ruybal J, Hosford L, et al. CCR3 Blockade Attenuates Eosinophilic Ileitis and Associated Remodeling. *Am J Pathol.* 2011 Nov;179(5):2302-14. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.039.
18. Wędrychowicz A, Tomasik P, Pieczarkowski K, Kowalska-Duplaga K, Grzenda-Adamek Z, Fyderek S. Clinical value of serum eosinophilic cationic protein assessment in children with inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci.* 2014 Dec;10(6):1142-6. doi: 10.5114/aoms.2013.34415.
19. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD, et al. Eosinophil-mediated signaling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut.* 2015 Aug;64(8):1236-47. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306998.
20. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A, Mpoumponaris A, Vassiliadis T, Gioulema O, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Colorectal Dis.* 2014 Dec;16(12):O420-30. doi: 10.1111/codi.12725.
21. Peterson CG, Sangfelt P, Wagner M, Hansson T, Lettesjö H, Carlson M. Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(8):810-20.
22. Maltby S, Wohlfarth C, Gold M, Zbytnuik L, Hughes MR, McNaghy KM. CD34 is required for infiltration of eosinophils into the colon and pathology associated with DSS-induced ulcerative colitis. *Am J Pathol.* 2010 Sep;177(3):1244-54. doi: 10.2353/ajpath.2010.100191.
23. Ahrens R, Waddell A, Seidu L, Blanchard C, Carey R, Forbes E, et al. Intestinal macrophage/epithelial cell-derived CCL11/eotaxin-1 mediates eosinophil recruitment and function in pediatric ulcerative colitis. *J Immunol.* 2008 Nov;181(10):7390-9.
24. Ahrens R, Waddell A, Seidu L, Blanchard C, Carey R, Forbes E, et al. Eosinophilic colitis accompanied by Tolosa-Hunt syndrome: report of a case. *J Gastroenterol.* 2003;38(6):613-4.
25. Chandrasekhara V, Arslanlar S, Sreenarasimhaiah J. Whipworm infection resulting in eosinophilic colitis with occult intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2007 Apr;65(4):709-10. doi: 10.1016/j.gie.2006.07.005.
26. Velchuru VR, Khan MA, Hellquist HB, Studley JG. Eosinophilic colitis. *J Gastrointest Surg.* 2007 Oct;11(10):1373-5. doi: 10.1007/s11605-006-0055-1.
27. Jiménez-Sáenz M, González-Cámpora R, Linares-Santiago E, Herrerías-Gutiérrez JM. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jan;40(1):84-5.
28. Saeed SA, Integlia MJ, Pleskow RG, Calenda KA, Rohrer RJ, Dayal Y, et al. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric liver transplant recipients: role of potential food allergies in pathogenesis. *Pediatr Transplant.* 2006 Sep;10(6):730-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00538.x.
29. Ong GY, Hsu CC, Changchien CS, Lu SN, Huang SC. Eosinophilic gastroenteritis involving the distal small intestine and proximal colon. *Chang Gung Med J.* 2002 Jan;25(1):56-61.
30. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Sep;45(9):1013-21. doi: 10.3109/00365521003690251.
31. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007 Apr;22(2):213-7. doi: 10.3346/jkms.2007.22.2.213.
32. Lee CK, Kim HJ. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea. *Endoscopy.* 2010;42 Suppl 2:E279-80. doi: 10.1055/s-0029-1244167.
33. Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, Phillips A, Salvestrini C, Torrente F, et al. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Aug;49(2):208-15. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818de373.
34. Schäppi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut.* 2003 May;52(5):752-5.
35. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut.* 2009 May;58(5):721-32. doi: 10.1136/gut.2008.165894.
36. Rubio CA. A method for the detection of eosinophilic granulocytes in colonoscopic biopsies from IBD patients. *Pathol Res Pract.* 2003;199(3):145-50.
37. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Sep;2:37.
38. Basilious A, Liem J. Nutritional management of Eosinophilic Gastroenteropathies: case series from the community. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011 May;7:10. doi: 10.1186/1710-1492-7-10.
39. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec;9(12):2813-6.
40. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Apr;13(4):425-7.
41. Friesen CA, Kearns GL, Andre L, Neustrom M, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38(3):343-51.
42. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006

- Dec;118(6):1312-9.
43. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):594-601.
44. Litmann IL, red. Operative surgery: per. s angl. Budapest, Hungary: Izd-vo AN Vengrii; 1982. 1175 p. (In Russ.)
45. Samartsev VA, Kuchumov AG, Gavrilov VA. Sutures in abdominal surgery: biomechanical study and clinical application. *Cent Eur J Med.* 2014;9(6):849-859. doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-013-0334-7>.

Submitted 04.12.2017

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Немцов Леонид Михайлович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Гавриленко Лариса Александровна – заведующая гастроэнтерологическим отделением, Витебский областной клинический специализированный центр;

Млявий Алексей Николаевич – врач-патологоанатом, Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро;

Косинец Наталья Сергеевна – врач-гастроэнтеролог консультативно-диагностического гастроэнтерологического кабинета, Витебский областной клинический специализированный центр;

Хвощёв Александр Викторович – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Nemtsov L.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Yupatau G.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gavrilenko L.A. – head of the gastroenterological department, Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre;

Mlyaviy A.N. – pathoanatomist, Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau;

Kosinets N.S. – gastroenterologist of the consultation-diagnosis gastroenterological office, Vitebsk Regional Clinical Specialized Centre;

Khvoshchyov A.V. – clinical resident of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases Propedeutics. E-mail: lineae@tut.by – Leonid M. Nemtsov.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 22-28.

METHODS OF NEUROLOGICAL DISORDERS ESTIMATION IN AN EXPERIMENT

BON L.I., MAKSIMOVICH N.Ye.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):22-28.

Резюме.

Крыса является важным объектом экспериментальных исследований, в том числе и при изучении коры больших полушарий головного мозга в норме и при различной патологии. Изучение патологии головного мозга в эксперименте обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведенческие нарушения, а также нарушения высшей нервной деятельности.

Целью работы являлось обобщение данных литературы о способах оценки развития нервной системы в постнатальном онтогенезе, сенсорно-двигательных рефлексов, обучаемости и памяти животных в эксперименте.

Заключение. Существует обширный ряд методов для оценки неврологических нарушений у лабораторных животных, что позволяет изучать уровень развития неврологического дефицита при различной патологии нервной системы, включая церебральную ишемию, а также изучать нарушения созревания головного мозга в постнатальном онтогенезе при моделировании эмбрио- и фетопатий и испытания способов их коррекции.

Ключевые слова: головной мозг, неврологический дефицит, крысы.

Abstract.

Introduction. The rat is an important object of experimental studies, including those that investigate the cerebral cortex in the norm and in different pathologies. The study of the pathology of the brain in the experiment necessitates adequate methods of assessing the neurological deficit that occurs in animals, including sensorimotor and behavioral disorders, as well as disorders of higher nervous activity.

Objectives. To summarize literature data on possible ways of assessing sensory-motor reflexes, learning and memory in experimental animals at different ages.

Conclusions. There is a wide range of methods for evaluating neurological disorders in laboratory animals, which allows us to study the level of neurological deficits development in various pathologies of the nervous system, cerebral ischemia included, as well as to study the disorders of brain maturation in postnatal ontogenesis on modelling embryo- and fetopathy and testing methods for their correction.

Key words: brain, neurological deficit, rats.

Целесообразность изучения патологии головного мозга в эксперименте обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведен-

ческие нарушения, а также нарушения высшей нервной деятельности (памяти, гнозиса, праксиса, эмоционального поведения и др.). Крыса – один из адекватных объектов экспериментальных исследований для изучения нарушений со

стороны головного мозга при различной патологии.

В обзоре обобщены данные литературы о возможных способах оценки сенсорно-моторных рефлексов, обучаемости и памяти у экспериментальных животных в различном возрасте. В раннем постнатальном периоде оценивают рефлексы: «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «реакцию на акустический стимул», «обонятельную реакцию» и «мышечную силу». Для изучения степени неврологических и поведенческих расстройств у взрослых животных может быть использован ряд методов: тест Бедерсона, тест оценки модифицированных показателей глубины неврологического дефицита, тест Гарсия, угловой тест, тест вытягивания лапы, тест «открытое поле».

В обзоре обобщены данные литературы о способах оценки развития нервной системы в постнатальном онтогенезе, сенсорно-двигательных рефлексов, обучаемости и памяти животных в эксперименте.

Перед проведением исследований необходимо соблюдения ряда условий: животных помещают в тихое, слабо освещенное место не менее чем за 60 минут до тестирования, исключают перегруппировку животных, их кормление и другие активные манипуляции с целью уменьшения погрешности. Введение фармакологических веществ, необходимых в процессе эксперимента, должно быть выполнено максимально стандартным способом. Мечение животных, пересадка в другие клетки, формирование новых групп должны быть осуществлены не менее чем за сутки до проведения поведенческих тестов. С целью профилактики поедания крысами-матерями своего потомства все манипуляции с новорожденными крысами производятся не ранее чем спустя двое суток после рождения, и только в перчатках [1].

Тесты для изучения созревания нервной системы в период новорожденности

У новорожденных крысят для оценки развития нервной системы могут быть использованы методы оценки скорости появления сенсорно-двигательных рефлексов («переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «реакция на акустический

стимул», «обонятельная реакция» и «мышечная сила»). Их можно проводить как в динамике, так и однократно в предполагаемый день созревания рефлекса у интактных животных.

Для оценки способности к перевороту на плоскости, начиная со 2-х суток постнатального развития, крысят кладут на спину и измеряют время, необходимое для возвращения в исходное положение. Формирование рефлекса считается завершенным, если крысята способны перевернуться на живот (в среднем – на 8-й день постнатального развития). Эксперимент проводят с каждым животным по 30 секунд.

С 5-х суток постнатального развития исследуют рефлекс «отрицательный геотаксис». Исследование проводится один раз в день по 1 минуте. Крысят помещают головой вниз на плоскость с наклоном 25°. К 7-му дню животное должно быть способным развернуться на 180°.

С 6-х суток жизни формируется рефлекс «избегание обрыва». Для его изучения крысят кладут на стол или приподнятую платформу так, чтобы передние лапы животного несколько свисали с края стола или платформы. Рефлекс формируется к 9-м суткам после рождения. В этом возрасте крысята отползают от обрыва. Время, за которое животное должно отползти, не превышает 10 секунд.

На 6-8-е сутки после рождения формируется «маятниковый рефлекс». Он заключается в изменении под прямым углом направления головы и тела животного в горизонтальной плоскости с помощью передних лап, в то время как задние конечности остаются поджатыми и неподвижными. Подсчитывается количество поворотов за 60 секунд и число реверсий (изменения направления движения в противоположную сторону).

«Реакцию на акустический стимул» определяют с 8-х суток постнатального периода, но полностью он формируется лишь к 13-му дню жизни. Крысят помещают на возвышенную платформу в клетке со звукоизоляцией. Подается на акустический стимул продолжительностью менее 1 секунды. Отслеживается движение крысенка в ответ на звук.

На 10-11-е сутки исследуют рефлекс «обонятельная реакция». На клетки кладут планку с делениями и помещают на нее крысенка. Регистрируют расстояние, на котором животное правильно выбирает направление к клетке с теми крысами, в которой оно находилось перед проведением эксперимента. Учитывают количество

падений и ошибок в направлении движения.

С 14-х суток развития в темном помещении определяют «зрачковый рефлекс». Источник света – точечный. Регистрации подлежат поворачивание головы крысы или изменение ширины зрачка животного.

Рефлекс «мышечная сила» оценивается с 15-х суток постнатального развития. Для его изучения крысенка помещают на частую металлическую решетку, которую затем медленно переворачивают. Отмечают длительность нахождения крысенка под решеткой. Время, проведенное под решеткой, обычно составляет около 15 секунд (рис. 1).



Рисунок 1 – Оценка рефлекса «мышечная сила».

Эксперименты проводят до окончательного формирования рефлексов во всех пометах интактных животных [1, 2].

Для изучения эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений используются тесты: «переворачивание в свободном падении», «удержание на вращающемся цилиндре», «спонтанная двигательная активность».

Способность переворачиваться в свободном падении исследуют на 17-20-е сутки после рождения. Животных удерживают верх животом над мягкой поверхностью, а затем отпускают. Высота падения – около 0,5 метра. Оценивают, способно ли животное перевернуться в воздухе так, чтобы упасть на четыре лапы.

С 14-х по 25-е сутки жизни изучают возможность крысят удерживаться на вращающемся цилиндре с резиновой поверхностью диаметром приблизительно 12 см при скорости его вращения 30 об/минуту. К 25-м суткам после рождения крыса должна удерживаться на цилиндре не ме-

нее трех минут. Задачу можно усложнить, изменяя размер цилиндра, материал его поверхности и скорость движения.

«Спонтанную двигательную активность» можно исследовать на 30-45-е сутки разными способами: с помощью «беличьего колеса» и других устройств с электронной или магнитной регистрацией активности.

Исследования проводят до полного формирования навыка во всех контрольных пометах [1-4].

Тесты для изучения сенсомоторных нарушений у взрослых животных

Для изучения степени сенсомоторных расстройств у взрослых крыс используется ряд методов: тест Бедерсона, тест модифицированных показателей глубины неврологического дефицита, тест Гарсия, угловой тест, тест вытягивания лапы, тест «открытое поле».

Тест Бедерсона заключается в следующем: крысу держат за хвост на расстоянии 1 метра над полом и наблюдают за подвижностью передних конечностей. В норме крысы тянут конечности по направлению к полу. Тест включает помещение крыс на скользкую гладкую поверхность и мягкое надавливание сбоку позади плеча, пока передние конечности не начнут скользить. Животные должны одинаково сопротивляться скольжению в обоих направлениях [5].

Шкала оценки показателей глубины неврологического дефицита. Данная шкала включает в себя тесты для выявления двигательной активности при подвешивании животного за хвост, особенности ходьбы по горизонтальной плоскости, координация движений при хождении по балке, выраженность рефлексов (pinna-рефлекс – при прикосновении к наружному слуховому проходу крыса должна встряхивать головой; корнеальный рефлекс – животное моргает при прикосновении к роговице его глаза) [6].

Тест Гарсия включает в себя оценку спонтанной активности в клетке в течение 5 мин, симметричности вытягивания передних конечностей при подвешивании животных за хвост, способности забираться по стене решетчатой клетки, реакции на прикосновение к каждой из сторон тела крысы, ответа на прикосновение к вибриссам [7].

Угловой тест. Данный тест позволяет оценить расстройства восприятия пространства и парез зора. Крыса помещается между двумя

вертикальными плоскостями. Интактные крысы легко поворачиваются как вправо, так и влево. При ряде патологий, в том числе при церебральной ишемии, наблюдается неглект – при этом животное не способно воспринять определенную часть пространства [8, 9].

Тест «вытягивания лапы» позволяет выявить и оценить расстройства двигательной активности передних конечностей. Конечности крысы при проведении исследования должны свисать без опоры, затем ее поднимают к краю платформы так, чтобы ее вибриссы касались поверхности плоскости. Животное удерживают руками и тянут вбок по гладкой поверхности. Фиксируется количество движений передних конечностей, выполненных на той стороне, с которой толкают крысу. Интактные крысы при этом производят множество движений передними лапами [8].

Тест «открытое поле». Данный тест был предложен [10] для регистрации поведения животных в ответ на «новые, потенциально опасные стимулы» [1]. Он проводится на плоской поверхности, расчерченной линиями, образующими 36 квадратов одинакового размера и загороженной по периметру. Обычно в «открытом поле» исследуют время выхода из центра площадки, куда в начале помещают крысу, активность в горизонтальной и вертикальной плоскостях пространства, груминг (умывание), изучение животным углублений и дыр, дефекацию. В «открытом поле» можно наблюдать за нарушениями двигательной сферы, например, регистрировать дискоординацию, дрожание, парез, паралич. Горизонтальная двигательная активность животных включает бег по разным направлениям, хождение по кругу. При этом оценивается участие в движениях всех конечностей крысы. За единицу перемещения при визуальной регистрации активности принимается один пересеченный сектор.

Моторная активность крыс в вертикальной плоскости представлена двумя видами стоек. Climbing (восхождение) – задние лапы животного остаются на полу поверхности, а передние упираются в стенку «открытого поля» и rearing (от «gear» – «становиться на дыбы») – если передние конечности остаются на весу. Груминг разделяют на короткий и длительный. Короткий груминг представляет собой быстрые круговые движения передних лап вокруг носа и вибрисс, а длительный – умывание глаз, области позади ушей, умывание всей головы, лап, боков, спины, аногенитальной области, хвоста. Исследование

отверстий в полу заключается в обнюхивании их краев или засовывание морды внутрь отверстий. Количество актов дефекации считается индексом «эмоциональности» животного [1, 11-13].

Для изучения когнитивных способностей животных используются методики, в основе которых лежит выработка условных рефлексов. Когнитивными являются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания окружающего мира и целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает следующие компоненты: восприятие информации (гнозис), обработка и анализ информации (произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, установление ассоциативных связей), запоминание и хранение информации (память), обмен информацией, построение и осуществление программы действий (навыки) [14-15].

Пассивное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением предполагает оценку памяти животных. Метод основан на естественном стремлении крыс избегать освещенного пространства. Животных помещают в освещенную клетку. В первый день обучения крысы в темной камере получают удар током. Спустя сутки исследуют время нахождения животных в освещенном пространстве, которое составляет около двух минут.

Регистрируют количество крыс, которые не избегают светлой камеры, время перехода в темную камеру при первом болевом раздражении и спустя сутки часов после начала эксперимента [1, 16].

Активное избегание с отрицательным (болевым) подкреплением. Исследуется в клетке, разделенной вертикальной перегородкой на два отсека. В полу клетки находятся решетки, через которые подается электрический ток, сила которого индивидуально подбирается для каждой крысы. Формирование навыка начинают с предъявления звукового или визуального сигнала. Если после сигнала крыса в течение десяти секунд не уходит из опасного места, она получает удар током. Эксперимент завершают после того, как у 80% интактных животных сформируется навык. Успешным обучение считается, если в 20 случаях крыса 18 раз избежала болевого раздражения. В ходе изучения долгосрочной памяти крысам не предъявляют болевого подкрепления, а исследуют угасание навыка в течение 10 суток. Фиксируют

ют среднее количество правильных ответов в зависимости от количества предъявлений, кривую обучаемости (относительное число животных, достигших стойкого формирования навыка при данном числе испытаний), среднее значение болевого порога, процент ошибочных ответов, скорость угасания навыка [1, 16, 17].

Обучение в лабиринте с положительным (пищевым) подкреплением. Для данного теста используют Т-, V-образные или крестообразные лабиринты (рис. 2). Измеряют массу крыс перед тем, как ограничить их рацион после первых суток эксперимента и после завершения процесса обучения. Регистрируют среднее количество правильных ответов в зависимости от числа предъявлений, эмоциональную реакцию на лабиринт, потерю массы тела в процессе обучения и корреляцию этого показателя со скоростью приобретения навыка, количество посещений различных отсеков лабиринта, время пребывания в них, период двигательной активности и период неподвижности в открытых или закрытых секторах пространства, протяженность пройденного в лабиринте пути, среднюю, максимальную и минимальную скорость, с которой крыса перемещалась по отсекам, число поворотов и кружений на месте, активность в вертикальной и горизонтальной плоскостях.

Эксперименты продолжают до достижения критерия обученности не менее чем 80% животных контрольной группы. При отсутствии различий в скорости обучения исследуют память обученных крыс. При этом необходимо, чтобы крысы получили в процессе обучения сходное количество подкреплений [1, 10, 18-24].

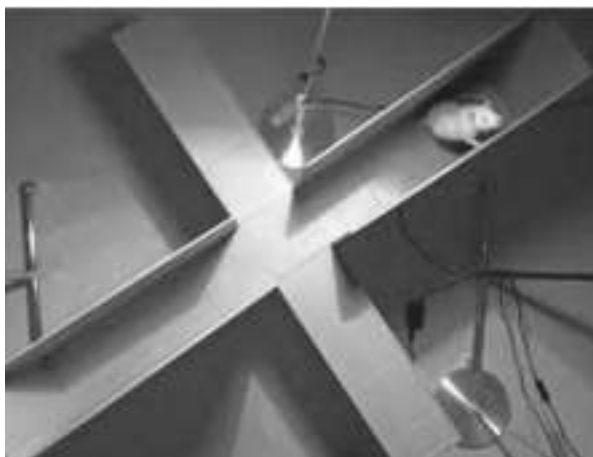


Рисунок 2 – Приподнятый крестообразный лабиринт для исследования поведенческой активности крыс (вид сверху) [25].

Заключение

Таким образом, существует целый ряд методов для оценки неврологических нарушений у лабораторных животных, что позволяет изучать уровень развития неврологического дефицита при различной патологии нервной системы, включая церебральную ишемию, а также изучать нарушения созревания головного мозга в постнатальном онтогенезе при моделировании эмбрио- и фетопатий и испытания способов их коррекции.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ, договор М-18-М-036.

Литература

1. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высш. шк., 1991. – 400 с.
2. Tilson, H. A. Neurobehavioral techniques to assess the effects of chemicals on the nervous system / H. A. Tilson, C. L. Mitchell // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1984. – Vol. 24. – P. 425–450.
3. Vorhees, C. V. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins / C. V. Vorhees // Drug Chem. Toxicol. – 1997. – Vol. 20, N 4. – P. 387–399.
4. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide / N. Sestakova [et al.] // Interdiscip. Toxicol. – 2013 Sep. – Vol. 6, N 3. – P. 126–135.
5. Rat middle cerebral artery occlusion Evaluation of the model and development of a neurological examination / J. B. Bederson [et al.] // Stroke. – 1986 May-Jun. – Vol. 17, N 3. – P. 472–476.
6. Prickaerts, J. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis / J. Prickaerts, T. Fahrig, A. Blokland // Behav. Brain Res. – 1999 Jul. – Vol. 102, N 1/2. – P. 73–88.
7. Schaar, K. Functional assessments in the rodent stroke model / K. Schaar, M. M. Brenneman, S. I. Savitz // Exp. Transl. Stroke Med. – 2010 Jul. – Vol. 2, N 1. – P. 13.
8. Schallert, T. Orienting and placing / T. Schallert, M. T. Woodlee // Whishaw, I. Q. The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests / I. Q. Whishaw, B. Kolb. – Oxford : Oxford University Press, 2004. – P. 129–140.
9. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постинфарктного периода / А. С. Дайнеко [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68–78.
10. Hall, C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C. S. Hall // J. Comp. Psychol. – 1936. – Vol. 22, N 3. – P. 345–352.
11. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice / K. Hattori [et al.] // Stroke. – 2000 Aug. – Vol. 31, N 8. – P. 1939–1944.

12. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats / K. M. Satrom [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2018 Mar. – Vol. 15, N 1. – P. 82.
13. Rosińczuk, J. The protective action of tocopherol and acetylsalicylic acid on the behavior of rats treated with dioxins / J. Rosińczuk, R. Dymarek, I. Całkosiński // Adv. Clin. Exp. Med. – 2018 Jan. – Vol. 27, N 1. – P. 5–14.
14. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
15. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia / S. Cinque [et al.] // Front. Psychiatry. – 2018 Feb. – Vol. 9. – P. 43.
16. Зорина, З. А. Зоопсихология. Элементарное мышление животных : учеб. пособие / З. А. Зорина, И. И. Полетаева. – М. : Аспект Пресс, 2001. – 320 с.
17. Tactile extinction: distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage / T. Schallert [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1982 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 455–462.
18. Ehman, K. D. Evaluation of cognitive function in weanling rats: a review of methods suitable for chemical screening / K. D. Ehman, V. C. Moser // Neurotoxicol. Teratol. – 2006 Jan-Feb. – Vol. 28, N 1. – P. 144–161.
19. Fashing, P. J. Behavior toward the dying, diseased, or disabled among animals and its relevance to paleopathology / P. J. Fashing, N. Nguyen // Int. J. Paleopathol. – 2011 Dec. – Vol. 1, N 3/4. – P. 128–129.
20. Astaxanthin effectiveness in preventing multiple sclerosis in animal model / S. Bidaran [et al.] // Bratisl Lek. Listy. – 2018. – Vol. 119, N 3. – P. 160–166.
21. Probabilistic models of individual and collective animal behavior / K. Bod'ová [et al.] // PLoS One. – 2018 Mar. – Vol. 13, N 3. – P. e0193049.
22. Technical and conceptual considerations for using animated stimuli in studies of animal behavior / L. Chouinard-Thuly [et al.] // Curr. Zool. – 2017 Feb. – Vol. 63, N 1. – P. 5–19.
23. Effects of isoflavones on behavior, estradiol, glutamate, and GABA levels in intact middle-aged female rats / T. M. Sandini [et al.] // Nutr. Neurosci. – 2018 Mar. – Vol. 21. – P. 1–12.
24. Kondashevskaya, M. V. Experimental Evaluation of the Effects of Low-Dose Heparin on the Behavior and Morphofunctional Status of the Liver in Wistar Rats with Posttraumatic Stress Disorders / M. V. Kondashevskaya // Bull. Exp. Biol. Med. – 2018 Mar. – Vol. 164, N 4. – P. 488–492.
25. Эмбрионы и артериальная гипертензия / С. Я. Амстиславский [и др.] // Природа. – 2015. – № 3. – С. 30–40.

Поступила 03.03.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Buresh Ya, Kh'yuston DP. Methods and basic experiments in the study of brain and behavior. Moscow, RF: Vyssh shk; 1991. 400 p. (In Russ.)
2. Tilson HA, Mitchell CL. Neurobehavioral techniques to assess the effects of chemicals on the nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1984;24:425-50. doi: 10.1146/annurev.pa.24.040184.002233
3. Vorhees CV. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins. Drug Chem Toxicol. 1997;20(4):387-99. doi.org/10.3109/01480549709003895
4. Sestakova N, Puzserova A, Kluknavsky M, Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdiscip Toxicol. 2013 Sep;6(3):126-35. doi: 10.2478/intox-2013-0020
5. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion Evaluation of the model and development of a neurological examination. Stroke. 1986 May-Jun;17(3):472-6.
6. Prickaerts J, Fahrig T, Blokland A. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis. Behav Brain Res. 1999 Jul;102(1-2):73-88.
7. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. Exp Transl Stroke Med. 2010 Jul;2(1):13. doi: 10.1186/2040-7378-2-13
8. Schallert T, Woodlee MT. Orienting and placing. In: Whishaw IQ, Kolb B. The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests. Oxford: Oxford University Press; 2004. P. 129-40. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195162851.003.0012
9. Dayneko AS, Shmonin AA, Shumeeva AV, Kovalenko EA, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Methods of evaluation of neurological deficit in rats after 30-minute focal brain ischemia in the early and late post-ischemic period. Regionar Krovobrashchenie Mikrotsirkulatsiia. 2014;13(1):68-78. (In Russ.)
10. Hall CS. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity. J Comp Psychol. 1936;22(3):345-52. doi: 10.1037/h0059253
11. Hattori K, Lee H, Hurn PD, Crain BJ, Traystman RJ, DeVries AC. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice. Stroke. 2000 Aug;31(8):1939-44.
12. Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. J Neuroinflammation. 2018 Mar;15(1):82. doi: 10.1186/s12974-018-1121-9
13. Rosińczuk J, Dymarek R, Całkosiński I. The protective action of tocopherol and acetylsalicylic acid on the behavior of rats treated with dioxins. Adv Clin Exp Med. 2018 Jan;27(1):5-14. doi: 10.17219/acem/67314
14. Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in the elderly and old age. Moscow, PF; 2005. 71 p. (In Russ.)
15. Cinque S, Zoratto F, Poleggi A, Leo D, Cerniglia L, Cimino S, et al. Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats: Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia. Front Psychiatry. 2018 Feb;9:43. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00043
16. Zorina ZA, Poletaeva II. Zoopsychology. Elementary thinking of animals: ucheb posobie. Moscow, RF: Aspekt

- Press; 2001. 320 p. (In Russ.)
17. Schallert T, Upchurch M, Lobaugh N, Farrar SB, Spirduso WW, Gilliam P, et al. Tactile extinction: distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982 Mar;16(3):455-62.
18. Ehman KD, Moser VC. Evaluation of cognitive function in weanling rats: a review of methods suitable for chemical screening. *Neurotoxicol Teratol.* 2006 Jan-Feb;28(1):144-61. doi: 10.1016/j.ntt.2005.12.002
19. Fashing PJ, Nguyen N. Behavior toward the dying, diseased, or disabled among animals and its relevance to paleopathology. *Int J Paleopathol.* 2011 Dec;1(3-4):128-129. doi: 10.1016/j.ijpp.2012.02.004
20. Bidaran S, Ahmadi AR, Yaghmaei P, Sanati MH, Ebrahim-Habibi A. Astaxanthin effectiveness in preventing multiple sclerosis in animal model. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(3):160-166. doi: 10.4149/BLL_2018_031
21. Bod'ová K, Mitchell GJ, Harpaz R, Schneidman E, Tkačik G. Probabilistic models of individual and collective animal behavior. *PLoS One.* 2018 Mar;13(3):e0193049. doi: 10.1371/journal.pone.0193049
22. Chouinard-Thuly L, Gierszewski S, Rosenthal GG, Reader SM, Rieucieu G, Woo KL, et al. Technical and conceptual considerations for using animated stimuli in studies of animal behavior. *Curr Zool.* 2017 Feb;63(1):5-19. doi: 10.1093/cz/zow104
23. Sandini TM, Reis-Silva TM, Moreira N, Bernardi MM, Lebrun I, Spinoza HS. Effects of isoflavones on behavior, estradiol, glutamate, and GABA levels in intact middle-aged female rats. *Nutr Neurosci.* 2018 Mar;21:1-12. doi: 10.1080/1028415X.2018.1447296
24. Kondashevskaya MV. Experimental Evaluation of the Effects of Low-Dose Heparin on the Behavior and Morphofunctional Status of the Liver in Wistar Rats with Posttraumatic Stress Disorders. *Bull Exp Biol Med.* 2018 Mar;164(4):488-492. doi: 10.1007/s10517-018-4018-9
25. Amstislavskiy SYa, Ragaeva DS, Brusentsev EYu, Igonina TN. Embryos and hypertension. *Priroda.* 2015;(3):30-40. (In Russ.)

Submitted 03.03.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Бонь Е.И. – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

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

Information about authors:

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

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

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГЕПАТОПАТИИ

ПОЛУХОВА Ш.М., МУСАЕВА Э.М., ГУСЕЙНОВА Г.А., ГАСЫМОВА С.В., ДЖАФАРОВА Р.Э.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 29-36.

DRUG-INDUCED HEPATOPATHIES

POLUKHOVA Sh.M., MUSAYEVA E.M., HUSEINOVA G.A., KASYMOVA S.V., JAFAROVA R.A.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Vestnik VGMU. 2018;17(4):29-36.

Резюме.

Обзор доступной литературы показывает, что число случаев развития гепатопатий во всем мире увеличивается из года в год. Потенциально гепатотоксичными являются практически все препараты, метаболизм которых происходит в печени. Вероятность поражения печени зависит как от физико-химических свойств самого препарата, так и индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических. Гепатотоксичность препаратов увеличивается при повторных применениях и при комбинированном применении нескольких препаратов. Гепатотоксичность различных препаратов развивается по сценарию различных патогенетических механизмов и может иметь морфологическую индивидуальность. В зависимости от индивидуальных особенностей организма один и тот же препарат может иметь отличительные патогенетические механизмы развития и морфологические особенности, при этом гепатотоксичность препаратов представителей совершенно различных групп может развиваться одинаково. *Ключевые слова:* печень, лекарственные препараты, токсичность, этиопатогенетические механизмы.

Abstract.

The review of the available literature shows that the prevalence of hepatopathies is increasing year after year in the whole world. Practically all drugs that are metabolized in the liver are hepatotoxic. The probability of the liver failure depends both on physical and chemical properties of drugs and patient's individual characteristics, including the genetic ones. Hepatotoxicity of drugs increases in case of repeated administration and when a combination of several drugs is taken. Hepatotoxicity of various medications develops according to different scenarios of pathogenetic mechanisms and may possess morphologically individual features. Depending on individual characteristics of the human body one and the same drug can trigger distinct pathology development mechanisms with different morphological features, for all this hepatotoxicity of the medications representing totally different groups can develop in the same way.

Key words: liver, drugs, toxicity, etiopathogenetical mechanisms.

Лекарственные гепатопатии – поражения печени в результате приема лекарственных препаратов, предназначенных для лечения различных заболеваний. В литературе описываются случаи лекарственных поражений печени различной степени выраженности, начиная от субклинических вплоть до фульминантных форм [1]. Статистика показывает, что смертность от лекарственных поражений печени составляет 5-10% от всех случаев лекарственных гепатопатий. Однако также следует отметить, что при ин-

токсикациях некоторыми препаратами, например парацетамолом смертность достигает 19%. Наиболее опасным является фульминантное течение лекарственного поражения печени, при котором без трансплантации органа смертность составляет более 90% [2].

Из литературных источников также следует, что частота развития лекарственных гепатопатий возрастает из года в год. Так, по сравнению с предыдущими годами только в Японии за последние 30 лет зарегистрировано увеличение

случаев лекарственных гепатитов в 11 раз. А проведенные во Франции исследования показали, что на 100 тыс. жителей этой страны приходится 13,9 случаев лекарственных поражений печени. [3, 4]. В Испании этот показатель составлял 34,2 на 1 млн жителей, из них 16,6 случаев с угрозой потери жизни [5]. Наиболее остро стоит эта проблема в США. Статистика показывает, что в этой стране особо уязвимым контингентом являются пациенты старше 40 лет. Выявлено, что у 40% этих пациентов наблюдаются лекарственные гепатопатии, причем в 50% случаев – это серьезные проблемы, связанные с острой печеночной недостаточностью [6]. По данным Российских авторов, более 10% случаев гепатитов неизвестной этиологии связано с приемом лекарств, причем наиболее уязвимой группой являются пациенты старше 50 лет, где этот показатель превышает 40%, а по некоторым данным более 50%. Авторы пришли к таким выводам на основании клинических и амнестических показателей. Результаты исследования более 1500 пункционных биопсий печени показало, что у 5% больных с хроническим гепатитом неясной этиологии имеются морфологические признаки лекарственного поражения печени [7].

Увеличение числа случаев лекарственных поражений печени вполне обосновано. Рост фармацевтической индустрии и повышение ассортимента и количества лекарственных средств для лечения различных заболеваний делает более доступным применение лекарств для широких слоев населения, необоснованное применение которых зачастую провоцирует некорректная реклама, когда на фоне выпячивания основного фармакологического эффекта лекарства, умалчиваются его побочные эффекты. Это приводит к неконтролируемому приему лекарственных средств без назначения врача. Но это часть проблемы. С другой стороны, научные достижения медицинской, химической и фармацевтической науки выводят на рынок новые препараты, побочные эффекты (особенно отдаленные) которых недостаточно изучены [8].

Несмотря на то, что отмена препарата, применение которого как побочный эффект вызывает гепатопатию, приводит в большинстве случаев к исчезновению симптомов поражения печени, проблема остается актуальной ввиду того, что не всегда представляется возможность прекращения приема препарата или замены его другим препаратом, не оказывающим негативного действия на

печень, без ущерба для лечения основной патологии (онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекции, аутоиммунные заболевания и др.) – это с одной стороны. А с другой стороны, даже исчезновение симптоматики поражений печени не всегда означает, что орган полностью исцелен, и болезнь не проявится в более обостренной форме при последующем контакте с данным препаратом или другими гепатотоксичными факторами [9]. Организм в целом, а печень в частности, обладают большим резервом защиты и восстановления, но длительное действие агрессивных факторов окружающей среды и образа жизни приводит к угасанию адаптивных функций организма, что в конечном итоге проявляется как болезнь, вызванная патогенным фактором (в данном случае лекарственными препаратами), требующая соответствующего лечения. Важное значение в развитии лекарственных поражений печени имеют наследственные генетически обусловленные факторы [1, 10, 11].

К факторам риска относится функциональная недостаточность жизненно важных органов и эндокринной системы, ишемизация тканей печени, вирусные инфекции печени, употребление спиртных напитков и курение, возраст старше 50 лет, безбелковая диета [12].

Установлено, что женщины более уязвимы к токсическому действию лекарств, особенно в период менструации, беременности и постменопаузы [13]. Так, установлено, что в период постменопаузы нестероидные противовоспалительные средства оказывают на печень токсическое действие в разы больше, чем в фертильный период [14].

Чувствительность к токсическому действию препарата может изменяться и в зависимости от возраста [15]. Например, к аспирину и парацетамолу более чувствительны молодые люди, тогда как к производным нитрофурана, антибактериальным и противотуберкулезным средствам – пожилые люди [16-18]. У беременных лекарственный гепатит также имеет свои специфические особенности [12]. Это объясняется тем, что во время беременности на печень ложится дополнительная нагрузка, связанная с физиологическим состоянием женщины, которая еще более увеличивается при приеме лекарственных препаратов. Особую группу риска составляют женщины, у которых в анамнезе имеются различные гестозы, жировой гепатоз, внутрипеченочный холестаз, женщины, до беременности

принимавшие пероральные контрацептивы [12]. Наблюдения за беременными женщинами выявило, что биохимические показатели поражения печени не всегда сопровождаются клинической симптоматикой. По наблюдениям Е.Ю.Ереминой (2015), очень часто, когда клиническая картина выражается желтухой, в печени уже происходят серьезные изменения, могущие привести к острой печеночной недостаточности, и поэтому авторы предлагают контроль за показателями ферментных систем у беременных, в особенности при назначении любых лекарственных препаратов [13].

Требующим внимания фактором риска развития гепатопатий также является регулярное, даже в умеренных дозах, потребление спиртных напитков. При этом гепатотоксический эффект препаратов может проявляться при меньших дозах лекарственного вещества и иметь более тяжелые последствия. Особую осторожность стоит проявлять при приеме парацетамола, изониазида и никотинамида, с которыми связаны случаи тяжелого лекарственного гепатита на фоне применения алкоголя [19].

При ожирении повышается гепатотоксичность галотана, метотрексата (повышенный риск развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [20, 21]. Голодание повышает риск развития лекарственного гепатита для таких препаратов, как парацетамол и изониазид [17, 22].

Механизмы гепатотоксичности препаратов хорошо изучены.

В патогенезе лекарственной гепатопатии различают следующие механизмы:

- токсическое повреждение тканей печени;
- реакции гиперчувствительности, которые в свою очередь по механизмам развития можно подразделить на аллергические, псевдоаллергические и идиосинкратические.

Следует также отметить, что на сегодняшний день практически не применяются лекарственные препараты, обладающие непосредственным повреждающим действием на печень. Но, несмотря на это, общепринятым фактом является то, что гепатотоксичностью обладают лекарственные вещества, молекулы которых метаболизируются в печени. Как известно, метаболизм их проходит в 2 этапа. 1 этап – ферментное окисление под воздействием эндотелиальных цитохромов P450, индивидуальное соотношение различных изоферментов которой определяет специфичность реакции организма на то или

иное лекарственное вещество. Это касается как основного действия препарата, так и его побочных эффектов, в том числе и гепатотоксичности [23].

Не все метаболиты, образующиеся в печени в результате окисления или гидроксилирования, обладают гепатотоксичностью. Повреждающее действие на гепатоциты оказывают только реактивные метаболиты, которые могут вступать в химические реакции с молекулами ДНК, ненасыщенными жирными кислотами и белками клеточных мембран, активными центрами ферментных систем и др., что в результате приводит к нарушению структур и функций гепатоцитов, к развитию дистрофии и некрозу печени [24]. Важными факторами, оказывающими повреждающее действие на гепатоциты, являются перекисное окисление липидов, образование в больших количествах свободных радикалов, изменения молекул белка с превращением их в гаптены, повреждение митохондрий, нарушения функций транспортной РНК, активация ФНО- α с развитием апоптоза клеток, нарушение гомеостаза ионов кальция, истощение запасов АТФ [25]. Все эти патологические механизмы запускаются с участием реактивных метаболитов лекарственных препаратов. Поэтому вещества, которые вызывают микросомальную индукцию ферментов печени, например этиловый спирт, фенobarбитал и др., способствуют повышению токсичности других лекарственных препаратов, так как увеличивают выход токсичных метаболитов и способствуют развитию онкологических заболеваний [25]. С другой стороны, эти реактивные метаболиты, связываясь со структурными белками печени, могут модифицировать их таким образом, что те воспринимаются иммунной системой организма как чужеродные и запускается аутоиммунный процесс, также приводящий к дистрофии и некрозу тканей печени [26]. Гепатотоксичность галотана, к примеру, развивается именно по этому сценарию [20]. Также установлено, что при генетических дефектах ферментной системы печени реактивный метаболит может образовывать ковалентные связи с клеточным белком, например глутатионом. Образовавшееся соединение изменяет проницаемость клеточных мембран гепатоцитов, активируя некротические процессы в клетке, с образованием антигена, сенсебилизирующего Т-лимфоциты, которые в свою очередь активируют иммунный ответ, запускается так называемый процесс иммунной гепатотоксично-

сти, обостряющийся при повторном применении препарата [27, 28].

Изучен феномен идиосинкразии к лекарственным средствам. Так, установлено, что подобная неспецифичная реакция к диуретикам и тиеловой кислоте есть результат образования аутоантител, поражающих микросомы печени [29].

Из доступных литературных источников также явствует, что реактивные метаболиты появляются в основном на 1-ом этапе метаболизма лекарственных веществ.

2 этап метаболизма, наоборот, способствует в основном обезвреживанию метаболитов с образованием более гидрофильных соединений, которые удаляются из организма с мочой, особенно вещества с низкой молекулярной массой, а вещества, молекулы которых больше 200 кДа, оставшиеся при этом полярными, удаляются желчью [30].

Морфологические исследования показали, что при лекарственном поражении печени повреждаются в первую очередь гепатоциты. Но, наряду с этим, патологический процесс затрагивает клетки эпителия желчных протоков, клетки эндотелия сосудов, структуры межклеточного вещества, а также купферовские и звездчатые клетки [7].

Лекарственные гепатопатии могут проявляться в виде непредсказуемого в развитии острого гепатита, спустя 5-8 дней от начала приема лекарства. Патологические изменения и некроз тканей печени напрямую коррелируют с дозой препарата, за исключением случаев идиосинкразии, когда обширные поражения печени наблюдаются и при незначительных дозах препарата. Острый гепатит, связанный с прямым гепатотоксическим действием метаболитов, могут вызывать такие препараты, как парацетамол, кокаин, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства, препараты железа и фосфорорганических соединений, некоторые психотропные средства, а также фуросемид [31, 32].

Острый гепатит, опосредованный иммунными механизмами, описан для изониазида, салицилатов, диклофенака, пироксикама, напроксена, фелдена, атенолола, метопролола, лабетолола, ацебутолола, эналаприла, верапамила, метилдофы, флуконазола, кетоконазола, фенитоина, карбамазепина, такрина, пемолина, клозепамы, ниацина, эндурацина, пропицила, тиамазола, хинина и хинидина, а также некоторых аминогликозидных антибиотиков, таких как стрептомицин, амикацин, рифампицин и сульфаниламиды, такие

как септрин, сульфасалазопиридазин, фанзидар. Реакция на препараты обычно развивается при повторном применении спустя 2-4 недели с начала приема лекарства [33, 34].

Длительный прием лекарственных препаратов может стать причиной развития хронического лекарственного гепатита, который по морфологической характеристике напоминает хронические гепатиты вирусной или алкогольной этиологии. Морфологические изменения при этом описаны для вальпроевой кислоты, амиодарона, галотана, изониазида, метотрексата, травы дубровника и некоторых других растительных препаратов [6, 35, 36]. Хронический лекарственный гепатит по иммунному типу могут вызвать клометацин, метилдопа, миноциклин, нитрофурантиин и некоторые др. [1, 37].

Парентеральные питательные средства при длительном применении также могут приводить к лекарственной гепатопатии с развитием гепатита, фиброза и холестаза. Описаны случаи развития цирроза печени при длительном применении этих препаратов [7].

Патологический процесс при лекарственной гепатопатии может развиваться в виде холестатических поражений (канальцевый, паринхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый), острого и хронического холангита. Холестатические поражения канальцевого типа могут развиваться как побочный эффект при применении андрогенов – метилтестостерона, нероболила, ретаболила, эстрогенов -регивидона, триквила, ноновлона. Отмечен подобный эффект у циклоспорина А [14, 27].

Паренхиматозно-канальцевый холестаз могут вызывать хлорпромазин, сульфаниламиды, антибиотики пенициллинового (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин) и макролидового (эритромицин, олеандомицин) ряда, блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, париет), противодиабетические средства (глибурид, гликлазид, глибенкламид) [6, 9].

Внутрипротоковый холестаз отмечен при применении беноксипрофена. Это наиболее тяжелая форма побочного эффекта лекарственного поражения холестатического типа.

Воспалительный процесс (холангит), вызванный лекарствами, охватывает желчные протоки с нарушением желчевыделения. Причем в 10% случаев отмена препаратов не приводит к обратному развитию процесса. В таких случаях

очень часто патологический процесс развиваясь может быть причиной развития биллирного цирроза [24, 38]. Механизм развития лекарственного холангита связывают с иммунологическими реакциями, запускаемыми реактивными метаболитами лекарственных веществ. При этом поражение крупных печеночных протоков связывают с поражением интимы печеночных артерий. Развитие острого лекарственного холангита отмечалось при приеме аугментина, а хронический – при применении некоторых антибактериальных препаратов, аминазина, противоопухолевых препаратов – 5-фторурацила, цисплатина, тиabendозола. Длительное применение статинов нередко приводит к поражению мелких желчных протоков [3].

Хронический внутрипеченочный холестаз могут вызывать гормональные противозачаточные средства, психотропные препараты, антибиотики, противотуберкулезные средства [14, 16].

Другой вид лекарственных поражений печени – это стеатоз и стеатогепатит, причиной которых могут быть аспирин, вальпроевая кислота, тетрациклин, фиалуридин, противовирусные препараты, пергекселин малеат, амиодарон, тамоксифен, делагил, плакневил, антагонисты кальция [27, 38].

Серьезной представляется проблема поражения печеночных сосудов любой локализации и калибра. Механизм подобных повреждений связывают с нарушением в эндотелии сосудов баланса глутатиона и оксида азота. Препараты, которые могут вызывать поражения воротной вены – это иммуносупрессор – азатиоприн, антитаболиты – меркаптопурин, 6-тиогуанин, оральные контрацептивы, препараты, содержащие в составе мышьяк, медный купорос. Поражение печеночных вен и артерий наиболее часто встречается при приеме противоопухолевых препаратов – циклофосфамида, бисульфана, мелфадана, алкоголя, наркотиков, алколоидов пирролизидинового ряда, кортикостероидов, вызывающих в конечном итоге синдром обструкции синусоидов. Применение азатиоприна, стероидов, героина может вызывать расширение синусоидов в перипортальной зоне, вызывая гепатомегалию, фиброз и цирроз печени [39].

Описаны случаи лекарственного гепатита для статинов. Исследования Л.Б. Лабезник и соавторов показали, что у больных ишемической болезнью сердца нерациональное применение статинов приводило к дозозависимому повышению ферментов АЛТ, АСТ у 1-5% больных [40].

Наиболее хорошо изучено гепатотоксичность антибактериальных препаратов, занимающие по частоте применения ведущее место в клинической практике. Выявлено, что при их приеме развитие гепатопатий отличается вариабельностью, как по частоте манифестации, так и по механизмам развития. Отмечено, что азитромицин – антибиотик с наименьшим риском развития гепатопатий [3].

Заключение

Таким образом, обзор литературы показал, что, несмотря на то, что в медицинской практике не применяются препараты, которые оказывают непосредственное токсическое действие на печень, гепатотоксичность выявлена у многих препаратов практически всех фармакологических групп опосредованно, как побочный эффект. В этот список попадают более 1000 лекарственных препаратов, у которых выявлена гепатотоксичность при использовании в клинической практике [1]. Потенциально гепатотоксичными являются все препараты, метаболизм которых происходит в печени. Вероятность поражения печени зависит как от физико-химических свойств самого препарата, так и индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических. Вероятность проявления гепатотоксичности препарата увеличивается при повторных его применениях. Токсичность препаратов возрастает при комбинированном применении нескольких препаратов. Так, одновременное применение более 5 препаратов увеличивает вероятность развития лекарственной гепатопатии на 80% [1, 3, 5].

Гепатотоксичность различных препаратов развивается по сценарию различных патогенетических механизмов и имеет морфологическую специфичность. Но в зависимости от индивидуальных особенностей организма один и тот же препарат может иметь отличительные патогенетические механизмы развития и морфологические особенности. Тогда как гепатотоксичность совершенно различных групп может развиваться одинаково [6, 7, 41].

Литература

1. Широкова, Е. Н. Лекарственные поражения печени [Электронный ресурс] / Е. Н. Широкова // Интернист. Национальное Интернет Общество специалистов по внутренним болезням : [сайт]. – Режим доступа: <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennye-porazheniya>

- pecheni/. – Дата доступа: 10.08.2018.
2. Bunchorntavakul C. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents / C. Bunchorntavakul, K. R. Reddy // *Clin. Liver Dis.* – 2017 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 115–134.
3. Ушкалова, Е. Лекарственные поражения печени / Е. Ушкалова // *Врач.* – 2007. – № 3. – С. 22–26.
4. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro [et al.] // *Hepatology.* – 2002 Aug. – Vol. 36, N 2. – P. 451–455.
5. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period / R. J. Andrade [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005 Aug. – Vol. 129, N 2. – P. 512–521.
6. Björnsson, E. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease / E. Björnsson, R. Olsson // *Hepatology.* – 2005 Aug. – Vol. 42, N 2. – P. 481–489.
7. Хомерики, С. Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени / С. Г. Хомерики // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2011. – № 6. – С. 11–21.
8. Джафарова, Р. Э. Баланс интересов производителей и потребителей лекарственных препаратов: биоэтические аспекты отношений / Р. Э. Джафарова // *Достижения мед. науки и практ. здравоохранения.* – 1998. – Т. 2. – С. 537–539.
9. Звягинцева, Т. Д. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* – 2011. – № 375.
10. Ho, H. Virtual liver models in pre-surgical planning, intra-surgical navigation and prognosis analysis / H. Ho, A. Bartlett, P. Hunte // *Drug Discovery Today: Disease Models.* – 2016. – Vol. 22. – P. 51–56.
11. Long-enduring primary hepatocyte-based co-cultures improve prediction of hepatotoxicity / E. I. Novik [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017 Dec. – Vol. 336. – P. 20–30.
12. Acute liver failure in Lithuania / D. Adauskiene [et al.] // *Medicine (Kaunas).* – 2008. – Vol. 44, N 7. – С. 536–540.
13. Еремина, Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных / Е. Ю. Еремина // *Проблемы жен. здоровья.* – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 46–55.
14. Еремина, Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных / Е. Ю. Еремина // *Врач.* – 2015. – № 8. – С. 11–13.
15. Patel, V. Drug-Induced Steatohepatitis / V. Patel, A. J. Sanyal // *Clin. Liver Dis.* – 2013 Nov. – Vol. 17, N 4. – P. 533–546, vii.
16. Ramappa, V. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management / V. Ramappa, G. P. Aithal // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2013 Mar. – Vol. 3, N 1. – P. 37–49.
17. Inflammation and Hepatotoxicity / J. P. Luyendyk [et al.] // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 324–345.
18. Leading-Edge Approaches for In Vitro Hepatotoxicity Evaluation / E. L. LeCluyse [et al.] // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 651–712.
19. Буеверова, А. О. Алкогольная болезнь печени / А. О. Буеверова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкина // *Рос. мед. журн. Болезни органов пищеварения.* – 2001. – № 2. – С. 61.
20. Neuberger, J. Halotane hepatitis / J. Neuberger, R. Williams // *Dig. Dis.* – 1988. – Vol. 6, N 1. – P. 52–64.
21. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. Shetty [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2017 Aug. – Vol. 354, N 2. – P. 172–181.
22. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway / H. L. Guo [et al.] // *Toxicology.* – 2017 Mar. – Vol. 378. – P. 65–75.
23. Shehu, A. I. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity / A. I. Shehu, X. Ma, R. Venkataramanan // *Clin. Liver Dis.* – 2017 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 35–54.
24. Chazouilleres, O. Intrahepatic cholestasis / O. Chazouilleres, C. Housset // *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice / J. Rodes [et al.].* – 3rd ed. – Blackwell, 2007. – P. 1481–1500.
25. Comprehensive assessment of Cucurbitacin E related hepatotoxicity and drug-drug interactions involving CYP3A and P-glycoprotein / J. Lu [et al.] // *Phytomedicine.* – 2017 Mar. – Vol. 26. – P. 1–10.
26. Liu, C. Assessment of mitochondrial dysfunction-related, drug-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes / C. Liu, S. Sekine, K. Ito // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016 Jul. – Vol. 302. – P. 23–30.
27. Brunt, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology / E. M. Brunt // *Semin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 3–16.
28. Histidine-alleviated hepatocellular death in response to 4-hydroxynonenal contributes to the protection against high-fat diet-induced liver injury / Q. Song [et al.] // *J. Functional Foods.* – 2017 Dec. – Vol. 39. – P. 74–83.
29. Lee, W. M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? / W. M. Lee // *J. Hepatol.* – 2017 Dec. – Vol. 67, N 6. – P. 1324–1331.
30. Cytochrome P450 binding studies of novel tacrine derivatives: Predicting the risk of hepatotoxicity / A. McEneny-King [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017 Jun. – Vol. 27, N 11. – P. 2443–2449.
31. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment / W. Ngouleur [et al.] // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016 Dec. – Vol. 5, N 4. – P. 482–488.
32. Goering, P. L. Hepatotoxicity of Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic / P. L. Goering, J. Liu // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 575–596.
33. Mohammed, N. E. Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats / N. E. Mohammed, B. A. Messiha, A. A. Abo-Saif // *Saudi Pharm. J.* – 2016 Nov. – Vol. 24, N 6. – P. 635–644.
34. Involvement of mitochondrial dysfunction in nefazodone-induced hepatotoxicity / A. M. Silva [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2016 Aug. – Vol. 94. – P. 148–158.
35. Identification of urine tauro- β -muricholic acid as a promising biomarker in Polygoni Multiflori Radix-induced hepatotoxicity by targeted metabolomics of bile acids / D. S. Zhao [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2017 Oct. – Vol. 108, pt. B. – P. 532–542.
36. Triptolide-induced hepatotoxicity can be alleviated when combined with Panax notoginseng saponins and Catapol / L. Zhou [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2018 Mar. – Vol. 214. – P. 232–239.
37. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure / Y. Shibata [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2017 Jun. – Vol. 23, N 6. – P. 349–353.

38. Maes, M. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure / M. Maes, M. Vinken, H. Jaeschke // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016 Jan. – Vol. 290. – P. 86–97.
39. Busulfan-Dependent Hepatotoxicity of Antithymocyte Globulin Formulations During Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation / W. J. F. M. van der Velden [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2018 Feb. – Vol. 24, N 2. – P. 410–412.
40. Лекарственный (статиновый) гепатит / Л. Б. Лазебник [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2009. – № 3. – С. 110–116.
41. Strategies for In Vivo Screening and Mitigation of Hepatotoxicity Associated with Antisense Drugs / P. J. Kamola [et al.] // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* – 2017 Sep. – Vol. 8. – P. 383–394.

Поступила 17.01.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Shirokova EN. Drug-induced liver injury [Elektronnyy resurs]. Internist. Natsional'noe Internet Obshchestvo spetsialistov po vnutrennim bolezniyam: [sait]. Rezhim dostupa: <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennye-porazheniya-pecheni/>. Data dostupa: 10.08.2018. (In Russ.)
2. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):115-134. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.009.
3. Ushkalova E. Drug-induced liver injury. *Vrach.* 2007;(3):22-6. (In Russ.)
4. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guillemine C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857
5. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):512-21. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
6. Björnsson E, Olsson R. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):481-9. doi: 10.1002/hep.20800
7. Khomeriki SG. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medicinal liver lesions. *Ekspirim Klin Gastroenterologiya.* 2011;(6):11-21. (In Russ.)
8. Dzharfarova RE. Balance of interests of manufacturers and consumers of medicines: bioethical aspects of relations. *Dostizheniya Med Nauki Prakt zdravookhraneniya.* (In Russ.)
9. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Medicinal hepatitis: from pathogenesis to treatment. *Novosti Meditsiny Farmatsii Gastroenterologiya.* 2011;(375). (In Russ.)
10. Ho H, Bartlett A, Hunte P. Virtual liver models in pre-surgical planning, intra-surgical navigation and prognosis analysis. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2016;22:51-6.
11. Novik EI, Dwyer J, Morelli JK, Parekh A, Cho C, Pludwinski E, et al. Long-enduring primary hepatocyte-based co-cultures improve prediction of hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Dec;336:20-30. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.013
12. Adauksiene D, Dockiene I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupcinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(7):536-40.
13. Eremina EYu. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Problemy Zhen Zdorov'ia.* 2011;6(4):46-55. (In Russ.)
14. Eremina EYu. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Vrach.* 2015;(8):11-3. (In Russ.)
15. Patel V, Sanyal AJ. Drug-Induced Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):533-46, vii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.012
16. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Mar;3(1):37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
17. Luyendyk JP, Ganey PE, Fullerton A, Roth RA. Inflammation and Hepatotoxicity. *Comprehensive Toxicology.* 2018;2:324-45. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95664-2
18. LeCluyse EL, Norona LM, Akingbasote JA, Howell LS, Woodhead JL, Cross MJ, et al. Leading-Edge Approaches for In Vitro Hepatotoxicity Evaluation. *Comprehensive Toxicology.* 2018;2:651-712. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64267-8
19. Bueverova AO, Maevskaya MV, Ivashkina VT. Alcoholic liver disease. *Ros Med Zhurn Bolezni Organov Pishchevarenia.* 2001;(2):61. (In Russ.)
20. Neuberger J, Williams R. Halotane hepatitis. *Dig Dis.* 1988;6(1):52-64. doi: 10.1159/000171184
21. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017 Aug;354(2):172-181. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.014
22. Guo HL, Hassan HM, Ding PP, Wang SJ, Chen X, Wang T, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway. *Toxicology.* 2017 Mar;378:65-75. doi: 10.1016/j.tox.2017.01.002
23. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):35-54. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.002
24. Chazouilleres O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rodés J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, Friedman SL. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Blackwell; 2007. P. 1481-500.
25. Lu J, Zhang Y, Sun M, Liu M, Wang X. Comprehensive assessment of Cucurbitacin E related hepatotoxicity and drug-drug interactions involving CYP3A and P-glycoprotein. *Phytomedicine.* 2017 Mar;26:1-10. doi: 10.1016/j.phymed.2017.01.004
26. Liu C, Sekine S, Ito K. Assessment of mitochondrial dysfunction-related, drug-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Jul;302:23-30. doi: 10.1016/j.taap.2016.04.010
27. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):3-16.
28. Song Q, Guo R, Wei W, Lv L, Song Z, Feng R, et al. Histidine-alleviated hepatocellular death in response to 4-hydroxynonenal contributes to the protection against high-fat diet-induced liver injury. *J Functional Foods.* 2017 Dec;39:74-83. doi: 10.1016/j.jff.2017.09.056
29. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1324-1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005

30. McEneny-King A, Osman W, Edginton AN, Rao PPN. Cytochrome P450 binding studies of novel tacrine derivatives: Predicting the risk of hepatotoxicity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Jun;27(11):2443-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.04.006
31. Ngouleun W, Cabral P, Nya B, Pieme AC, Telefo PB. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5(4):482-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.05.003
32. Goering PL, Liu J. Hepatotoxicity of Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic. *Comprehensive Toxicology*. 2018;2:575-96. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95667-8
33. Mohammed NE, Messiha BA, Abo-Saif AA. Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Saudi Pharm J*. 2016 Nov;24(6):635-644.
34. Silva AM, Barbosa IA, Seabra C, Beltrão N, Santos R, Vega-Naredo I, et al. Involvement of mitochondrial dysfunction in nefazodone-induced hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2016 Aug;94:148-58. doi: 10.1016/j.fct.2016.06.001
35. Zhao DS, Jiang LL, Fan YX, Dong LC, Ma J, Dong X, et al. Identification of urine tauro- β -muricholic acid as a promising biomarker in Polygoni Multiflori Radix-induced hepatotoxicity by targeted metabolomics of bile acids. *Food Chem Toxicol*. 2017 Oct;108(Pt B):532-542. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.030
36. Zhou L, Zhou C, Feng Z, Liu Z, Zhu H, Zhou X. Triptolide-induced hepatotoxicity can be alleviated when combined with Panax notoginseng saponins and Catapol. *J Ethnopharmacol*. 2018 Mar;214:232-239. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.033
37. Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Kawasumi N, Hirai J, Nishiyama N, et al. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure. *J Infect Chemother*. 2017 Jun;23(6):349-353. doi: 10.1016/j.jiac.2017.02.008
38. Maes M, Vinken M, Jaeschke H. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016 Jan;290:86-97. doi: 10.1016/j.taap.2015.11.016
39. van der Velden WJFM, de Weerd-de Jong EC, de Haan AFJ, Blijlevens NMA. Busulfan-Dependent Hepatotoxicity of Antithymocyte Globulin Formulations During Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):410-412. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.020
40. Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Khomeriki SG, Efremov LI, Cherkashova EA. Medicinal (statin) hepatitis. *Eksperim Klin Gastroenterologiya*. 2009;(3):110-6. (In Russ.)
41. Kamola PJ, Maratou K, Wilson PA, Rush K, Mullaney T, McKeivitt T, et al. Strategies for In Vivo Screening and Mitigation of Hepatotoxicity Associated with Antisense Drugs. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Sep;8:383-394. doi: 10.1016/j.omtn.2017.07.003

Submitted 17.01.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Полухова Ш.М. – доктор философии по биологии, старший научный сотрудник кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Мусаева Э.М. – доктор философии по биологии, ассистент кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Гусейнова Г.А. – доктор философии по медицине, доцент кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Гасимова С.В. – старший лаборант кафедры семейной медицины, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Джафарова Р.Э. – д.б.н., заведующая отделом токсикологии, Научно-исследовательский центр, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.

Information about authors:

Polukhova Sh.M. – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;

Musayeva E.M. – Candidate of Biological Sciences, lecturer of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;

Huseinova G.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;

Kasymova S.V. – senior laboratory assistant of the Chair of Family Medicine, Azerbaijan Medical University;

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

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

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННОГО ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТА

ТКАЧЕНКО А.С.¹, ЖУКОВ В.И.¹, ГУБИНА-ВАКУЛИК Г.И.¹, НАКОНЕЧНАЯ О.А.¹,
ГОРБАЧ Т.В.¹, ОНИЩЕНКО А.И.¹, ТКАЧЕНКО М.А.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская городская клиническая больница № 27, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 37-47.

EXPERIMENTAL STUDY OF CARRAGEENAN-INDUCED GASTROENTEROCOLITIS PATHOGENESIS

TKACHENKO A.S.¹, ZHUKOV V.I.¹, GUBINA-VAKULYCK G.I.¹, NAKONECHNA O.A.¹, GORBACH T.V.¹,
ONISHCHENKO A.I.¹, TKACHENKO M.A.²

¹Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

²Kharkov Municipal Clinical Hospital No. 27, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(4):37-47.

Резюме.

Целью работы явился анализ возможных механизмов развития каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита у лабораторных животных в условиях экспериментальной модели.

Материал и методы. У половозрелых крыс-самок, употреблявших каррагинан перорально в течение двух и четырех недель, в сыворотке крови определяли уровни ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов, карбонилированных белков, общую антиоксидантную активность, активность каталазы и супероксиддисмутазы, содержание цитокинов, содержание каспазы-3, матричной металлопротеиназы-2, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и sFASL, а в гомогенате тонкого кишечника – активность поли(АДФ-рибоза) полимеразы, протеинкиназы-1, регулирующей апоптотический сигнал, индуцибельной и эндотелиальной NO-синтазы, уровень фрагментации ДНК, а также концентрацию эндотелина-1. Оценивали белковый спектр сыворотки крови. Проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование препаратов тонкого кишечника с использованием антител к антигену Ki-67.

Результаты. Установлено, что употребление каррагинана приводит к развитию гастроэнтероколита. Заболевание сопровождается развитием оксидативного стресса, активацией апоптоза энтероцитов с компенсаторной недостаточной активацией их пролиферации, нарушениями со стороны цитокинового спектра сыворотки крови, увеличением проницаемости эпителиального барьера тонкого кишечника, эндотелиальной дисфункцией сосудов тонкого кишечника и явлениями неопластического ангиогенеза.

Закключение. Пусковыми звеньями развития каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита являются, по всей видимости, нарушения редокс-гомеостаза, возникающие под действием каррагинана, и активный синтез провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: пищевые добавки, каррагинан, каррагинан-индуцированное воспаление, патогенез, гастроэнтероколит.

Abstract.

Objectives. To analyze possible mechanisms for the development of experimental carrageenan-induced gastroenterocolitis in laboratory animals.

Material and methods. Adult female rats were administered carrageenan during 2 and 4 weeks orally. Blood serum levels of TBA-reactive substances and diene conjugates, carbonylated proteins, total antioxidant status, catalase and superoxide dismutase activity, the content of cytokines, caspase-3, matrix metalloproteinase-2, vascular endothelial growth factor (VEGF) and sFASL were determined. The activity of poly (ADP-ribose) polymerase, apoptosis signal-regulating protein

kinase-1 (ASK-1), inducible and endothelial NO-synthases, levels of DNA fragmentation, endothelin-1 were measured in the small intestine homogenate. The blood serum protein spectrum was assessed. Morphological and immunohistochemical studies of the small intestine were carried out using antibodies to the Ki-67 antigen.

Results. It has been found that the consumption of carrageenan results in the development of gastroenterocolitis. The disease is accompanied by the development of oxidative stress, activation of enterocyte apoptosis with compensatory inadequate activation of enterocyte proliferation, abnormal serum cytokine spectrum, increased permeability of the small intestinal epithelial barrier, endothelial dysfunction of the small intestinal vessels, and neoangiogenesis.

Conclusions. The impairment of redox homeostasis occurring under the action of carrageenan and overproduction of proinflammatory cytokines by leukocytes are believed to be triggers for the development of carrageenan-induced gastroenterocolitis.

Key words: food additives, carrageenan, carrageenan-induced inflammation, pathogenesis, gastroenterocolitis.

Каррагинаны представляют собой водорастворимые биополимеры-полисахариды, экстрагированные из различных видов красных морских водорослей, которые характеризуются способностью образовывать гели [1]. Данное свойство каррагинанов позволило им найти свое применение в пищевой промышленности, где каррагинаны используются в качестве загустителей и эмульгаторов. Данные биополимеры зарегистрированы в качестве пищевой добавки и классифицированы под номером E407. Они обладают статусом безопасной пищевой добавки в США.

В то же время вопрос безопасности каррагинанов остается открытым. Многочисленные эксперименты демонстрируют, что каррагинан является индуктором острых и хронических воспалительных процессов [2-4]. Однако детальные механизмы инициации воспалительного процесса каррагинаном и особенности течения каррагинан-индуцированного воспаления в желудочно-кишечном тракте не изучены.

Целью работы явился анализ возможных механизмов развития и течения каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита (ГЭК) у лабораторных животных в условиях экспериментальной модели.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проводилось на половозрелых крысах-самках популяции WAG, которые были разделены на три группы в случайном порядке. Первая группа включала животных, которые принимали 1% раствор пищевой добавки лямбда-каррагинан в течение 2 недель ежедневно перорально (n=10). Вторая группа состояла из крыс, которые употребляли такой же раствор каррагинана в течение 4

недель (n=10). Контрольная группа состояла из интактных здоровых животных, содержащихся в неизменных стандартных условиях вивария (n=10). Раствор каррагинана готовился за сутки до использования и хранился в холодильнике при температуре +2°C. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривенно).

После выведения из эксперимента у животных выделялся тонкий кишечник. Его фрагменты фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине, осуществлялась спиртовая проводка и парафиновая заливка. Затем формировали пятимикрометровые срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, галлоцианин-хромовыми красками по Ейнарсону, пикрофуксином по Ван Гизону, ставили ШИК-реакцию [5].

Для оценки пролиферативной активности эпителиоцитов тонкого кишечника использовалась иммуногистохимическая реакция с применением антител к ядерному антигену Ki-67 производства фирмы «Dako» (Дания). Полученные комплексы антиген-антитело визуализировали после обработки ФИТЦ-мечеными антителами фирмы «Dako» (Дания) [6].

Для микроскопирования и фотографирования препаратов тонкого кишечника использовали микроскопы «Axiostar-plus» (Zeiss) и «Axioscope 40» (Zeiss) (световое и люминесцентное микроскопирование).

Для проведения биохимических исследований тонкий кишечник перфузировали охлажденным физиологическим раствором. Кишечник, замороженный в жидком азоте, измельчали до порошкообразного состояния. Гомогенат готовили в 0,25 М трис-HCl, который содержал 0,32 М сахарозы. При центрифугировании полученного гомогената выделяли супернатант, который использовали для исследования.

Активность протеинкиназы-1, регулирующей апоптотический сигнал, (ASK-1) в гомогенате кишечника определяли по методу, описанному Сумбаевым В.В. Фрагментацию ДНК определяли спектрофотометрически по методу Галитовского В.Е. с соавторами [7]. Активность поли (АДФ-рибоза) полимеразы (ПАРП) определяли с помощью метода, который основан на электрофоретическом отделении поли-АДФ-рибозилированных гистонов из ядер с последующим количественным определением в них поли-АДФ-рибозы.

Концентрацию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом по Федоровой Т.К. и соавт. [8], а диеновых конъюгатов - по Гаврилову Б.В. и соавт. [9]. Общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови определяли спектрофотометрически [10]. Для определения продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) в сыворотке крови использовали метод, описанный Дубининой Е.Е. и соавт. [11]. Содержание белка в сыворотке крови определяли по методу Лоури.

НО-синтазную активность в гомогенатах тонкого кишечника определяли спектрофотометрически [12]. Для изучения содержания вазоконстрикторного белка эндотелина-1 в гомогенате тонкого кишечника животных использовали наборы для иммуноферментного анализа компании «Amersham» (Великобритания). Концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также цитокинов моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), ФНО- α , интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Содержание протеолитического апоптоз-ассоциированного фермента каспазы-3 в сыворотке крови лабораторных животных определяли ИФА-методом набором фирмы «eBioscience» (Вена, Австрия). Концентрацию матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) в сыворотке крови измеряли ИФА-набором фирмы «Quantikine» (Миннеаполис, США). Уровень sFAS-лиганда в сыворотке крови животных измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов компании «eBioscience» (Вена, Австрия).

Белковый спектр сыворотки крови изучали турбидиметрическим методом [13]. Изучение содержания белков с различными молекулярными массами в сыворотке крови проводили с помощью денатурирующего диск-электрофореза в полиакриламидном геле.

Статистический анализ проводили с помощью приложения «GraphPad Prism 5» для операционной системы Windows. Различия между независимыми группами определяли с помощью непараметрического u -критерия Манна-Уитни и считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Числовые значения параметров указаны в виде медианы и интерквартильного размаха. Для оценки степени корреляционной зависимости рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Известно, что энтероциты и лейкоциты участвуют в воспалительном ответе, продуцируя активные формы кислорода (АФК) и цитокины, что обусловило актуальность изучения особенностей цитокинового спектра и состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) / антиоксидантной системы (АОС).

Принимая во внимание тот факт, что эксперименты по кормлению лабораторных животных каррагинаном указывают на то, что пищевой каррагинан экскретируется с фекалиями в том же количестве, в котором был употреблен, и не всасывается в кишечнике [14], а также способность каррагинана непосредственно индуцировать генерацию АФК в энтероцитах [15] и лейкоцитах, локализованных в кишечнике, можно предположить, что триггером каррагинан-индуцированного воспаления кишечника является массивная генерация АФК энтероцитами и активированными лейкоцитами. Локальная гиперпродукция АФК приводит к активации свободнорадикальных процессов, в частности ПОЛ и ОМБ, ведущими к дестабилизации мембран энтероцитов, что подтверждается в нашем эксперименте. При двухнедельном употреблении каррагинана повышалась концентрация ТБК-активных продуктов (6,54 [5,93; 6,78] мкМ/г белка против у контроля 1,66 [1,58; 1,73] мкМ/г белка, $p < 0,001$), диеновых конъюгатов (104,7 [98,45; 107,1] мкМ/г белка на фоне 39,65 [38,96; 40,12] мкМ/г белка у контроля, $p < 0,001$) и карбонилированных белков (0,411 [0,389; 0,427] у.е./л и 0,107 [0,104; 0,112] у.е./л соответственно, $p < 0,001$) [16, 17]. При дальнейшем прогрессировании заболевания (четырёхнедельное употребление каррагинана) значения вышеуказанных параметров снижались, однако достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы [16, 17].

Мы полагаем, что активация ПОЛ приво-

дит к повреждению мембран эритроцитов, что влияет на всасывание и биодоступность нутриентов, в частности витаминов-антиоксидантов, и приводит к угнетению антиоксидантной системы (уровни общей антиоксидантной активности – 0,72 [0,65; 0,81] ед/мл у животных второй группы против 1,86 [1,79; 1,92] ед/мл у контроля, $p < 0,001$), что способствует развитию окислительного стресса [16, 17]. Установлено, что важнейшими факторами инициации и прогрессирования каррагинан-индуцированного ГЭК являются цитокины ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-4, MCP-1, которые имеют плейотропный эффект. Показано, что развитие каррагинан-индуцированного ГЭК сопровождается повышением содержания ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-4 и MCP-1 в сыворотке крови. При этом уровни вышеуказанных цитокинов у животных второй группы достоверно выше по сравнению с первой группой [18-22]. Вклад ФНО- α и ИЛ-4 в развитие каррагинан-индуцированного воспаления может быть обусловлен повреждением эпителиального барьера кишечника, что, соответственно, может вызвать повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника для люминальных антигенов и транслокацию бактерий-комменсалов с их последующим включением в патологический процесс [22]. Это предположение подтверждается развитием гипергамаглобулинемии, которая характерна для экспериментальных животных 1-й и 2-й групп и наиболее выражена через 4 недели после употребления пищевой добавки каррагинан и, вероятно, является ответом на включение в патологический процесс люминальных бактерий [22].

Известно, что провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 α , действуя синергично, индуцируют острофазовый ответ, в том числе и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [23]. Таким образом, влиянием данных цитокинов можно объяснить обнаруженное нами развитие диспротеинемии с повышением α_1 -глобулинов и α_2 -глобулинов на более ранних стадиях хронического ГЭК [23].

Еще одним патогенетическим фактором, действие которого опосредовано провоспалительными цитокинами и способствует прогрессированию и хронизации каррагинан-индуцированного интестинального воспаления, является неоангиогенез. Об активации неоангиогенеза свидетельствует достоверное ($p < 0,01$) повышение сывороточного уровня VEGF у животных второй группы (73,64 [66,24; 82,15] мкг/мл на фоне 30,02

[24,95; 42,27] мкг/мл у контроля) [21].

Принимая во внимание способность ФНО- α индуцировать экспрессию VEGF, мы провели корреляционный анализ с целью установления корреляционной зависимости между сывороточными уровнями ФНО- α и VEGF. Обнаружено наличие средней положительной корреляционной связи ($r = +0,57$), что позволяет предположить вовлечение ФНО- α в активацию неоангиогенеза при каррагинан-индуцированном гастроэнтероколите.

Действие провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 α на фоне оксидативного стресса приводит к активации апоптотических процессов в кишечнике. Известно, что оксидативный стресс индуцирует экспрессию FasL Т-лимфоцитами, а также эпителиальными клетками кишечника [24]. Обнаружено повышение содержания sFasL в сыворотке крови животных опытных групп (0,79 [0,56; 2,76] нг/мл и 0,30 [0,27; 0,33] нг/мл против 0,17 [0,08; 0,31] нг/мл в контроле), более выраженное у крыс из первой группы [25]. Таким образом, sFasL-опосредованный апоптоз является основным путем запрограммированной клеточной гибели на ранних стадиях хронического каррагинан-индуцированного ГЭК. Известно, что взаимодействие sFasL с Fas-рецептором приводит к кластеризации рецепторных доменов с последующей активацией FAS-ассоциированного домена смерти, который в свою очередь активирует прокаспазу-8, что непосредственно, путем частичного протеолиза, или опосредованно, через высвобождение митохондриями цитохрома с, приводит к активации прокаспазы-9 и вызывает образование активной эффекторной каспазы-3 из прокаспазы-3. Каспаза-3 представляет собой основную эффекторную каспазу, которая расщепляет клеточные субстраты, реализуя апоптотический каскад. Каспаза-3 активирует апоптотическую ДНК фрагментацию [26], что является терминальной стадией апоптоза. У животных с каррагинан-индуцированным гастроэнтероколитом обнаружено достоверное повышение уровня каспазы-3 в сыворотке крови (34,66 [30,40; 38,20] нг/мл у крыс из второй группы против 0,93 [0,65; 1,14] нг/мл у контроля, $p < 0,0001$) на фоне повышения процента фрагментированных ДНК в гомогенате тонкого кишечника (23,80 [23,00; 24,70] % и 15,50 [15,00; 16,70] % соответственно, $p < 0,001$) [27].

Другим патогенетическим механизмом апоптоза эритроцитов при каррагинан-инду-

цированном воспалении является ФНО- α -опосредованный апоптоз – ключевой механизм апоптоза на более поздних стадиях хронического каррагинан-индуцированного ГЭК. Так, активация ASK-1, которая происходит при каррагинан-индуцированном ГЭК (активность фермента в гомогенате кишечника животных второй группы – 4,45 [4,27; 4,59] ед/мин. мг белка и 1,79 [1,72; 1,80] ед/мин. мг белка у контроля, $p < 0,001$), индуцируется именно ФНО- α и АФК [28], кроме того, ASK-1 не рекрутируется при FasL-индуцированном апоптозе [29]. Также известно, что ASK-1 оказывает провоспалительный эффект путем стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , что усиливает воспалительный ответ. Повышенная генерация АФК и синтез ФНО- α активированными лейкоцитами приводит к активации ASK-1, что, в свою очередь, стимулирует апоптоз в энтероцитах и усиливает иммунный ответ путем усиления выработки провоспалительных цитокинов. Вновь синтезированный ФНО- α активирует ASK-1, усиливает апоптоз и выработку провоспалительных цитокинов. Тем самым возникает порочный круг.

Кроме того, активированная каспаза-3 расщепляет ПАРП, что приводит к снижению репаративных возможностей энтероцитов и увеличению процента фрагментированных молекул ДНК. Показано, что при каррагинан-индуцированном ГЭК происходит снижение активности ПАРП в гомогенате тонкого кишечника на фоне статистически достоверного ($p < 0,001$) повышения уровня каспазы-3 (0,47 [0,42; 0,50] мкмоль/мг белка у животных второй группы и 1,39 [1,30; 1,42] мкмоль/мг белка у контроля) [27]. Помимо каспазы-3 ПАРП расщепляется и инактивируется под действием ММР-2, уровень которой в сыворотке крови больных животных также повышается (7,29 [6,87; 7,72] нг/мл в контроле против 22,25 [19,76; 26,16] нг/мл у животных первой группы и 11,31 [10,73; 12,37] нг/мл – во второй, $p < 0,001$ и $p < 0,01$) [27].

Снижение активности ПАРП при повышении содержания каспазы-3 и ММР-2 при развитии хронического каррагинанового интестинального воспаления указывает на активацию апоптотических процессов и, возможно, свидетельствует о наличии вторичного некроза при развитии патологического процесса у экспериментальных животных. Кроме деградации ПАРП, ММР-2 разрушает коллаген IV типа, который является основным компонентом базальных мембран [30].

Обнаруженное нами при морфологическом исследовании препаратов тонкого кишечника истончение базальной мембраны и исчезновение ее в некоторых участках может быть обусловлено активацией ММР-2 [31, 32]. Продукция ММР-2 приводит к ускорению деградации и ремоделирования внеклеточного матрикса. ФНО- α стимулирует секрецию ММР-2 [33], что позволяет предположить важную роль данного цитокина в ремоделировании внеклеточного матрикса при хроническом каррагинан-индуцированном ГЭК. Таким образом, более выраженное повышение активности ММР-2 в сыворотке крови на ранних стадиях воспаления свидетельствует о большей интенсивности процессов ремоделирования внеклеточного матрикса на ранних стадиях хронического ГЭК, по сравнению с более поздними стадиями интестинального воспаления, что позволяет предположить протекание воспаления с чередованием фаз разрушения и пролиферации клеток.

Обнаружена усиленная гибель эпителиоцитов слизистой оболочки путем апоптоза или вторичного некроза, что сопровождается активацией пролиферативных процессов, о чем свидетельствует усиление экспрессии антигена Ki-67 [34]. Активная пролиферация эпителиоцитов является репаративной реакцией организма на прием каррагинана, при этом при 4-недельном сроке процесс находился в пределах пролиферативных ресурсов слизистой оболочки тонкого кишечника.

Еще одним эффектом провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 α является стимуляция синтеза эндотелина-1. Каррагинан-индуцированный ГЭК сопровождается повышением уровней эндотелина-1 (контроль – 2,44 [1,79; 3,11] пкг/г белка, первая группа – 4,21 [3,95; 4,55] пкг/г белка, вторая группа – 6,72 [6,51; 6,90] пкг/г белка, $p < 0,01$ и $p < 0,001$) [34]. Известно, что эндотелин-1 снижает продукцию и биодоступность оксида азота, а также экспрессию NO-синтазы в эндотелиальных клетках [35], что может объяснить обнаруженное при проведении эксперимента снижение активности eNOS (0,75 [0,72; 0,76] нмоль/г белка у контроля против 0,61 [0,60; 0,63] нмоль/г белка и 0,55 [0,54; 0,58] нмоль/г белка в первой и второй группах соответственно при $p < 0,001$ и $p < 0,001$) [34]. Альтернативный механизм, потенциально связывающий эндотелин-1 и NO, опосредован образованием АФК под действием эндотелина-1, что приводит к снижению биодоступности оксида азота через генерацию перок-

синитрита. Этот механизм может вносить вклад в развитие и усиление оксидативного стресса при хроническом каррагинан-индуцированном ГЭК.

Обнаруженное снижение активности eNOS приводит к снижению конститутивной продукции оксида азота, что может служить важным фактором дальнейшего прогрессирования воспалительного процесса желудочно-кишечного тракта, поскольку eNOS-продуцируемый NO вовлечен в регуляцию целого ряда процессов в кишечнике, включая поддержание адекватной перфузии кишечника, регуляцию микрососудистой и эпителиальной проницаемости [36]. Таким образом, выявленное снижение активности eNOS, наряду с увеличением продукции ИЛ-4 и ФНО- α , вносит вклад в повышение проницаемости эпителиального барьера тонкого кишечника с последующим возможным вовлечением в патологический процесс люминальной микрофлоры. Известно, что eNOS-продуцируемый NO имеет противовоспалительное влияние, которое обусловлено ингибирующим влиянием оксида азота на хемотаксис и адгезию лейкоцитов. Следовательно, снижение активности eNOS при хроническом каррагинан-индуцированном ГЭК вносит вклад в вовлечение в патологический процесс все новых и новых иммунокомпетентных клеток, стимулируя хронизацию воспаления.

Помимо этого, развитие каррагинан-индуцированного ГЭК сопровождается снижением активности iNOS (0,165 [0,159; 0,170] нмоль/г белка у контроля и 0,105 [0,103; 0,106] нмоль/г белка у животных второй группы, $p < 0,01$) [34]. Снижение активности iNOS при прогрессировании заболевания может быть обусловлено недостаточной активностью ПАРП. При отсутствии ПАРП повреждена NF- κ B-зависимая транскрипция генов, кодирующих провоспалительные медиаторы, в том числе нарушена и экспрессия iNOS [37]. NF- κ B представляет собой белок, который конститутивно присутствует в клетках, однако в цитоплазме он связан с белком-ингибитором, известным как IkB. Этот белок подлежит немедленной деградации при связывании ФНО- α с рецепторами клеток, что приводит к высвобождению NF- κ B и последующей экспрессии провоспалительных генов, включая iNOS. Однако для экспрессии некоторых провоспалительных генов, но не всех, необходима ассоциация NF- κ B с ПАРП [37]. К таким генам относится и ген iNOS. Поскольку наблюдается снижение активности ПАРП, снижена и NF- κ B-зависимая экс-

прессия iNOS. Этот механизм может обусловить выявленное снижение активности iNOS на фоне повышения провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 α . Такое снижение продукции NO iNOS, которая является одним из самых мощных генераторов свободных радикалов, может свидетельствовать об адаптации крыс и о развитии частичного компенсаторного ответа. Снижение активности iNOS при 4-недельном применении каррагинана обуславливает и менее выраженную активность свободнорадикальных процессов при прогрессировании хронического каррагинан-индуцированного интестинального воспаления [16, 17].

Стоит отметить, что обнаруженный дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилаторами при хроническом каррагинан-индуцированном ГЭК указывает на наличие нарушений микроциркуляции и развитие эндотелиальной дисфункции.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что ключевыми факторами развития и прогрессирования хронического каррагинан-индуцированного ГЭК являются оксидативный стресс и секреция активированными макрофагами провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α и противовоспалительного ИЛ-4, действие которых приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, активации апоптоза энтероцитов с развитием компенсаторных регенераторных изменений, ремоделированию внеклеточного матрикса, увеличению проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника с подключением в патологический процесс люминальной микрофлоры, активации процессов неоангиогенеза в кишечнике.

Полученные в результате исследования данные позволили нам составить схему патогенеза каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита (рис. 1).

Заключение

Триггером развития каррагинан-индуцированного гастроэнтероколита является непосредственное воздействие каррагинана на эпителиальную выстилку и макрофаги желудочно-кишечного тракта. Действие каррагинана сопровождается генерацией АФК энтероцитами и лейкоцитами, что приводит к развитию оксидативного стресса с последующей активацией апоптоза через sFASL, каспазу-3 и ASK-1. Ответ-

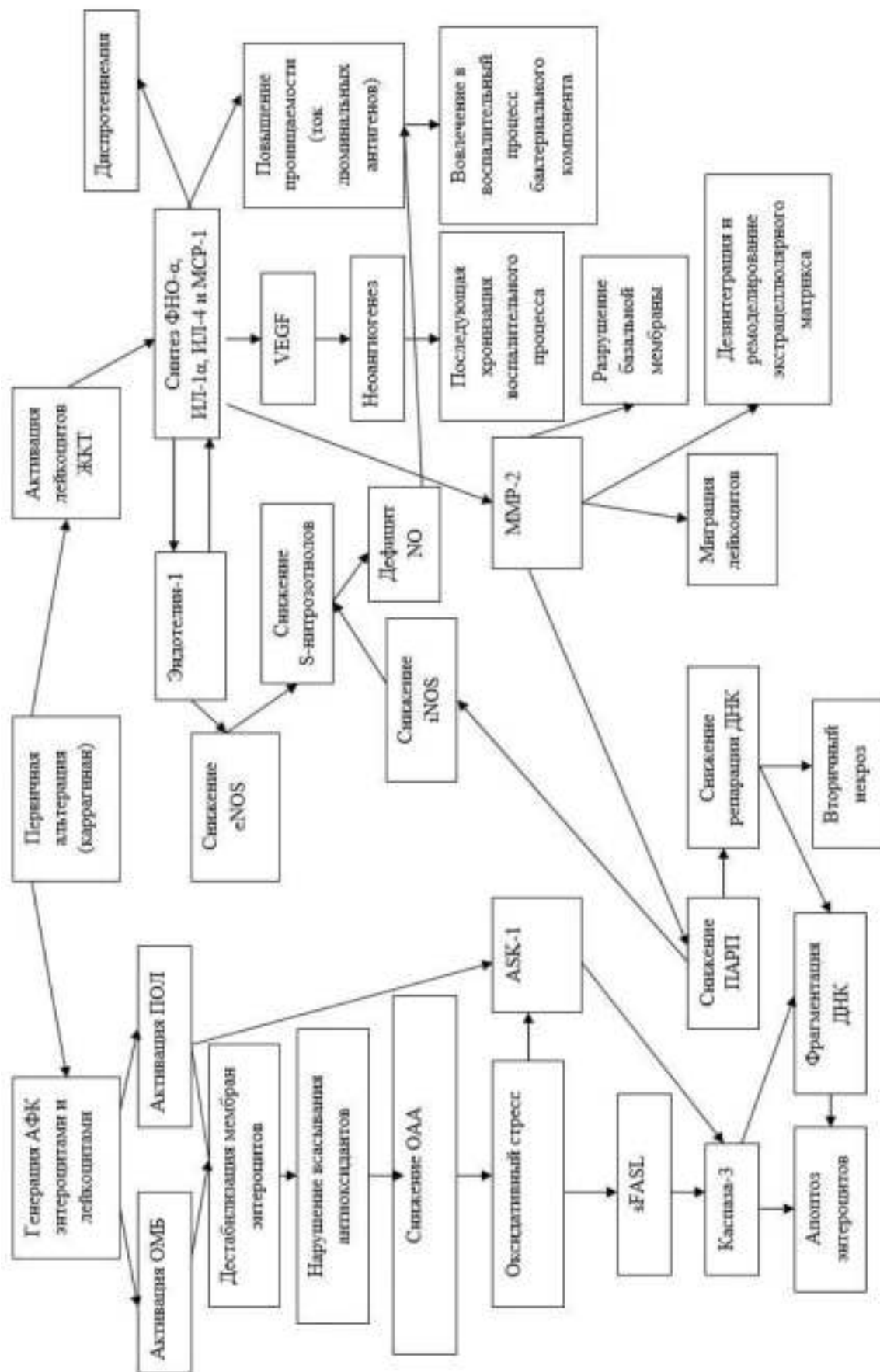


Рисунок 1 – Патогенез карагинан-индуцированного гастроэнтероколита.

том на апоптоз является пролиферация энтероцитов тонкого кишечника, уровень которой недостаточен для компенсации потери погибших клеток. Активация макрофагов каррагинаном сопровождается гиперпродукцией цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α и ИЛ-4, действие которых вносит вклад в активацию неоангиогенеза, развитию эндотелиальной дисфункции в сосудах тонкого кишечника и повышению проницаемости эпителиального барьера кишечника с последующим вовлечением бактериального компонента.

Литература

- Kozłowska, J. Carrageenan-based hydrogels: effect of sorbitol and glycerin on the stability, swelling and mechanical properties / J. Kozłowska, K. Pauter, A. Sionkowska // *Polymer Testing*. – 2018 May. – Vol. 67. – P. 7–11.
- Osthole attenuates the development of carrageenan-induced lung inflammation in rats / Z. Li [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2014 May. – Vol. 20, N 1. – P. 33–36.
- The analgesic efficacy of intra-articular acetaminophen in an experimental model of carrageenan-induced arthritis / O. Arun [et al.] // *Pain Res. Manag.* – 2013 Sep-Oct. – Vol. 18, N 5. – P. e63–e67.
- Evaluation of the anti-inflammatory activity of riparin II (O-methyl-N-2-hydroxy-benzoyl tyramine) in animal models / A. M. de Carvalho [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2013 Oct. – Vol. 205, N 3. – P. 165–172.
- Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия : пер. с англ. / Р. Лилли ; ред. В. В. Португалов. – М. : Мир, 1969. – 645 с.
- Бабиченко, И. И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста : учеб. пособие / И. И. Бабиченко, В. А. Ковязин. – М. : РУДН, 2008. – 109 с.
- Галитовский, В. Е. Ингибиторы энергетики митохондрий предотвращают межнуклеосомную фрагментацию ДНК в тимоцитах / В. Е. Галитовский, В. Г. Гогвадзе // *Биохимия*. – 1998. – № 12. – С. 1616–1620.
- Федорова, Т. К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // *Лаборатор. дело*. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
- Гаврилов, Б. В. СФ-метрическое определение содержания ГПЛ в плазме крови / Б. В. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаборатор. дело*. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
- Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г. И. Клебанов [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 1999. – № 2. – С. 15–22.
- Окислительная модификация белков плазмы крови больных психиатрическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина [и др.] // *Вопр. мед. химии*. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 398–409.
- Особливості утворення азоту оксиду до та після операції при вроджених вадах серця з легеневою гіпертензією / М. Ф. Зінковський [и др.] // *Серце і судини*. – 2005. – № 1. – С. 47–50.
- Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии : справоч. изд. / И. П. Кондрахин [и др.]. М. : Агропромиздат, 1985. – 287 с.
- Uno, Y. Molecular weight and fecal excreted quantity of carrageenan administered to rats in blended feed / Y. Uno, T. Omoto, Y. Goto // *Jpn. J. Food Chem.* – 2001 Jan. – Vol. 8. – P. 83–93.
- Bhattacharyya, S. Carrageenan-induced NF κ B activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27 or by Bcl10 / S. Bhattacharyya, P. K. Dudeja, J. K. Tobacman // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2008 Jul-Aug. – Vol. 1780, N 7/8. – P. 973–982.
- Жуков, В. И. Система перекисного окисления липидов и активность апоптоза при экспериментальном хроническом гастроэнтероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2013. – Т. 23, № 18. – С. 138–141.
- Ткаченко, А. С. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи при хронічному експериментальному гастроентероколіті / А. С. Ткаченко, В. Г. Гопкалов // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 194–199.
- Содержание моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) при каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / А. С. Ткаченко [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2017. – № 2. – С. 64–67.
- Содержание матриксной металлопротеиназы-9 и ФНО- α в сыворотке крови при употреблении пищевой добавки E407 / А. С. Ткаченко [и др.] // *Сучасні медичні технології*. – 2017. – № 1. – С. 40–43.
- Жуков, В. И. Уровень фактора некроза опухолей альфа и активность матриксной металлопротеиназы-2 при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2014. – Т. 27, № 18. – С. 150–153.
- Ткаченко, А. С. Уровень VEGF и ФНО- α при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / А. С. Ткаченко // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 231–234.
- Ткаченко, А. С. Особливості білкового спектру і цитокінового складу сироватки крові щурів при хронічному карагенан-індукованому інтестинальному запаленні / А. С. Ткаченко, Т. В. Горбач, О. М. Пономаренко // *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. – 2014. – № 1. – С. 73–75.
- Bile synthesis in rat models of inflammatory bowel diseases / N. Dikopoulos [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 222–230.
- Oxidative stress induces the expression of Fas and Fas ligand and apoptosis in murine intestinal epithelial cells / T. L. Denning [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 1641–1650.
- Ткаченко, А. С. FASL-индуцированный апоптоз при хроническом карагенановом гастроэнтероколите / А. С. Ткаченко // *Буков. мед. вестн.* – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 117–119.
- Identification of ICAD-derived peptides capable of inhibiting caspase-activated DNase / D. Kutscher [et al.] // *FEBS J.* – 2012 Aug. – Vol. 279, N 16. – P. 2917–2928.
- Proteolytic degradation of poly (ADP-ribose) polymerase

- in rats with carrageenan-induced gastroenterocolitis / A. S. Tkachenko [et al.] // Вісн. ХНУ ім. Б. Н. Каразіна. Сер. Медицина. – 2017. – № 34. – С. 41–46.
28. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis / M. Ishaq [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2014 May. – Vol. 25, N 9. – P. 1523–1531.
29. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis / K. Tobiume [et al.] // EMBO Rep. – 2001 Mar. – Vol. 2, N 3. – P. 222–228.
30. Enzymatic processing of collagen IV by MMP-2 (gelatinase A) affects neutrophil migration and it is modulated by extracatalytic domains / S. Monaco [et al.] // Protein Sci. – 2006 Dec. – Vol. 15, N 12. – P. 2805–2815.
31. Губина-Вакулик, Г. А. Морфологическое состояние тонкого кишечника при длительном употреблении пищевой добавки каррагинан / Г. А. Губина-Вакулик, А. С. Ткаченко, М. А. Орлова // Вісн. проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 252–257.
32. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis / G. I. Gubina-Vakyulyk [et al.] // Com. Clin. Pathol. – 2015 Nov. – Vol. 24, N 6. – P. 1473–1477.
33. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP / Y. P Han [et al.] // J. Cell Sci. – 2001 Jan. – Vol. 114, pt. 1. – P. 131–139.
34. Ткаченко, А. С. Система генерации оксида азота при экспериментальном гастроэнтероколите / А. С. Ткаченко, В. Г. Гопкалов, М. А. Орлова // Буков. мед. вісн. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 109–112.
35. Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway / D. Ramzy [et al.] // Circulation. – 2006 Jul. – Vol. 114, N 1, suppl. – P. I319–I326.
36. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling / I. Yazji [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013 Jun. – Vol. 110, N 23. – P. 9451–9456.
37. Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF-κB activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice / F. J. Oliver [et al.] // EMBO J. – 1999 Aug. – Vol. 18, N 16. – P. 4446–4454.

Поступила 07.03.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Kozłowska J, Pauter K, Sionkowska A. Carrageenan-based hydrogels: Effect of sorbitol and glycerin on the stability, swelling and mechanical properties. *Polymer Testing*. 2018 May;67:7-11. doi: 10.1016/j.polymertesting.2018.02.016.
2. Li Z, Ji H, Song X, Hu J, Han N, Chen N. Osthole attenuates the development of carrageenan-induced lung inflammation in rats. *Int Immunopharmacol*. 2014 May;20(1):33-6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.02.013.
3. Arun O, Canbay O, Celebi N, Sahin A, Konan A, Atila P, et al. The analgesic efficacy of intra-articular acetaminophen in an experimental model of carrageenan-induced arthritis. *Pain Res Manag*. 2013 Sep-Oct;18(5):e63-7.
4. de Carvalho AM, Rocha NF, Vasconcelos LF, Rios ER, Dias ML, Silva MI, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of riparin II (O-methyl-N-2-hydroxy-benzoyl tyramine) in animal models. *Chem Biol Interact*. 2013 Oct;205(3):165-72. doi: 10.1016/j.cbi.2013.07.007.
5. Lilli R, Portugalov VV, red. Pathohistological technique and practical histochemistry: per s angl. Moscow, RF: Mir; 1969. 645 p. (In Russ.)
6. Babichenko II, Kovyazin VA. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth: ucheb posobie. Moscow, RF: RUDN; 2008. 109 p. (In Russ.)
7. Galitovskiy VE, Gogvadze VG. Inhibitors of mitochondrial energy minucioso prevent DNA fragmentation in thymocytes. *Biokhimiia*. 1998;(12):1616-20. (In Russ.)
8. Fedorova TK, Korshunova TS, Larskaya ET. The reaction with TBA to determine the MDA blood method fluometry. *Laborator Delo*. 1983;(3):25-8. (In Russ.)
9. Gavrilov BV, Mishkorudnaya MI. SF-metric determination of GPL content in blood plasma. *Laborator Delo*. 1983;(3):33-6. (In Russ.)
10. Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV, Lyubitskiy OB, Vladimirov YuA. Antioxidant activity of blood serum. *Vestn RAMN*. 1999(2):15-22. (In Russ.)
11. Dubinina EE, Morozova MG, Leonova NV, Gamper NL, Soliternova IB, Nuller YuL, i dr. Oxidative modification of plasma proteins in patients with psychiatric disorders (depression, depersonalization). *Vopr Med Khimii*. 2000;46(4):398-409. (In Russ.)
12. Zin'kovskiy MF, Gula NM, Kosyakova GV, Dovgan' AM, Atamanyuk MYu. Features of the formation of nitrogen oxide before and after surgery for congenital heart diseases with pulmonary hypertension. *Sertse i sudini*. 2005;(1):47-50. (In Ukr.)
13. Kondrakhin IP, Kurilov NV, Malakhov AG, i dr. Clinical laboratory diagnostics in veterinary medicine: spravoch. izd. Moskva, RF: Agropromizdat; 1985. 287 p. (In Russ.)
14. Uno Y, Omoto T, Goto Y. Molecular weight and fecal excreted quantity of carrageenan administered to rats in blended feed. *Jpn J Food Chem*. 2001 Jan;8:83-93.
15. Bhattacharyya S, Dudeja PK, Tobacman JK. Carrageenan-induced NFκB activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27 or by Bcl10. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jul-Aug;1780(7-8):973-82. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.03.019.
16. Zhukov VI, Tkachenko AS. The system of lipid peroxidation and activity of apoptosis in experimental chronic gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia*. 2013;23(18):138-41. (In Russ.)
17. Tkachenko AS, Gopkalov VG. The state of prooxidant-antioxidant system in chronic experimental gastroenterocolit. *Visn Problem Biologii Meditsini*. 2014;1(1):194-9. (In Ukr.)
18. Tkachenko AS, Nakonechnaya OA, Gorbach TV, Onishchenko AI, Chubukova TN. Content of monocytic chemoattractant protein 1 (MSR-1) in carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2017;(2):64-7. (In Russ.)
19. Tkachenko AS, Zhukov VI, Gorbach TV, Vasil'yeva IM,

- Tkachenko MA. The content of matrix metalloproteinase-9 and TNF- α in blood serum when using food additive E407. *Suchasni Medichni Tekhnologii*. 2017;(1):40-3. (In Russ.)
20. Zhukov VI, Tkachenko AS. Level of tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase-2 activity in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia*. 2014;27(18):150-3. (In Russ.)
21. Tkachenko AS. VEGF and TNF- α levels in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Visn Problem Biologii Meditsini*. 2013;2(3):231-4. (In Russ.)
22. Tkachenko AS, Gorbach TV, Ponomarenko OM. Features of the protein spectrum and cytokine composition of blood serum of rats with chronic carrageenan-induced inflammation intestinal. *Aktual'ni Pitannia Farmats Med Nauki Praktiki*. 2014;(1):73-5. (In Ukr.)
23. Dikopoulos N, Schmid RM, Bachem M, Buttenschon K, Adler G, Chiang JY, et al. Bile synthesis in rat models of inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest*. 2007 Mar;37(3):222-30.
24. Denning TL, Takaishi H, Crowe SE, Boldogh I, Jevnikar A, Ernst PB. Oxidative stress induces the expression of Fas and Fas ligand and apoptosis in murine intestinal epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2002 Dec;33(12):1641-50.
25. Tkachenko AS. FASL-induced apoptosis in chronic karatanova the gastroenterocolitis. *Bukov Med Vestn*. 2014;18(1):117-9. (In Russ.)
26. Kutscher D, Pingoud A, Jeltsch A, Meiss G. Identification of ICAD-derived peptides capable of inhibiting caspase-activated DNase. *FEBS J*. 2012 Aug;279(16):2917-28. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08673.x.
27. Tkachenko AS, Nakonechna OA, Zhukov VI, Gorbach TV, Tkachenko MO. Proteolytic degradation of poly (ADP-ribose) polymerase in rats with carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Visn KhNU im VN Karazina Ser Meditsina*. 2017;(34):41-6.
28. Ishaq M, Kumar S, Varinli H, Han ZJ, Rider AE, Evans MD, et al. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2014 May;25(9):1523-31. doi: 10.1091/mbc.E13-10-0590.
29. Tobiume K, Matsuzawa A, Takahashi T, Nishitoh H, Morita K, Takeda K, et al. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis. *EMBO Rep*. 2001 Mar;2(3):222-8.
30. Monaco S, Sparano V, Gioia M, Sbardella D, Di Pierro D, Marini S, et al. Enzymatic processing of collagen IV by MMP-2 (gelatinase A) affects neutrophil migration and it is modulated by extracatalytic domains. *Protein Sci*. 2006 Dec;15(12):2805-15. doi: 10.1110/ps.062430706
31. Gubina-Vakulik GA, Tkachenko AS, Orlova MA. Morphological state of the small intestine in the long-term use of food additives carrageenan. *Visn Problem Biologii Meditsini*. 2014;3(2):252-7. (In Russ.)
32. Gubina-Vakyulyk GI, Gorbach TV, Tkachenko AS, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Com Clin Pathol*. 2015 Nov;24(6):1473-7. doi: 10.1007/s00580-015-2102-3.
33. Han YP, Tuan TL, Wu H, Hughes M, Garner WL. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP. *J Cell Sci*. 2001 Jan;114(Pt 1):131-139.
34. Tkachenko AS, Gopkalov VG, Orlova MA. System of nitrogen oxide generation in experimental gastroenterocolitis. *Bukov Med Visn*. 2014;18(2):109-2. (In Russ.)
35. Ramzy D, Rao V, Tumati LC, Xu N, Sheshgiri R, Miriuka S, et al. Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway. *Circulation*. 2006 Jul;114(1 Suppl):I319-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001503/
36. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun;110(23):9451-6. doi: 10.1073/pnas.1219997110.
37. Oliver FJ, Ménessier-de Murcia J, Nacci C, Decker P, Andriantsitohaina R, Muller S, et al. Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF- κ B activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice. *EMBO J*. 1999 Aug;18(16):4446-54. doi: 10.1093/emboj/18.16.4446.

Submitted 07.03.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Ткаченко А.С. – к.м.н., ассистент кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Жуков В.И. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Губина-Вакулик Г.И. – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Наконечная О.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Горбач Т.В. – к.б.н., доцент кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Онищенко А.И. – очный аспирант кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина;

Ткаченко М.А. – врач-интерн Харьковской городской клинической больницы № 27, Украина.

Information about authors:

Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Zhukov V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Gubina-Vakulyck G.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pathological Anatomy, Kharkov National Medical University;

Nakonechna O.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Gorbatch T.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Onishchenko A.I. – postgraduate of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;

Tkachenko M.A. – intern, Kharkov Municipal Clinical Hospital No. 27.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биологической химии. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Ткаченко Антон Сергеевич.

Correspondence address: Ukraine, 61022, Kharkov, 4 Nauky ave., Kharkov National Medical University, Chair of Biochemistry. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Anton S. Tkachenko.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ С КАРИЕСОГЕННОЙ ДИЕТОЙ КРАУДИНГ-СТРЕССЕ

МАСЮК Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 48-54.

CHARACTERISTICS OF THE THYROID STATUS UNDER THE ISOLATED AND COMBINED WITH THE CARIOGENIC DIET CROWDING STRESS

MASYUK N.Y., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):48-54.

Резюме.

Цель – изучить влияние гипотиреоза, введения малых доз L-тироксина на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы при стрессе – изолированном и сочетанном с высокоуглеводной диетой.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 91 беспородной белой крысе-самце. Группы: животные (1) находились на диете Стефана в течение 2 месяцев, содержались (2) в условиях краудинг-стресса (по 40 особей в клетке на протяжении первого месяца, по 30 – второго), (3) сочетанного воздействия указанных факторов. Мерказолил вводили внутривентрикулярно в 1% крахмальном клейстере: в течение первого месяца в дозе 25 мг/кг, в течение второго – в половинной дозе. Введение L-тироксина осуществляли аналогичным образом: в течение 28 дней в дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг, затем в дозе 1,5 мкг/кг до окончания эксперимента. Концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы (общих и свободных фракций тироксина и трийодтиронина), тиреотропного гормона в крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью специальных наборов.

Результаты. Доказано, что изолированное и сочетанное с кариеогенной диетой действие стресса вызывает снижение сывороточного уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов и повышение концентрации тиреотропного гормона в крови за счет feed-back взаимодействия в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Экспериментальный гипотиреоз определяет большее угнетение тиреоидной функции в указанных условиях, а также вызывает развитие дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.

Закключение. Введение малых доз L-тироксина нормализует тиреоидный статус при изолированном и комбинированном с диетой Стефана действии стресса и предупреждает развитие дисрегуляторного процесса в системе гипоталамус-щитовидная железа.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, кариеогенная диета.

Abstract.

Objectives. To study the effect of hypothyroidism, the introduction of small doses of L-thyroxine on the level of iodine-containing thyroid hormones under stress – isolated and combined with the high-carbohydrate diet.

Material and methods. The experiment was conducted on 91 white male outbreeding rats. Groups: animals (1) were on Stefan's diet during 2 months, were kept (2) under the conditions of crowding stress (40 animals were in one cage during the first month, 30 animals – during the second month), were kept (3) under the combined influence of these factors. Mercazolil was administered intragastrically in 1% starch paste: during the first month in the dose of 25 mg/kg, during the second month – in the half dose. The introduction of L-thyroxine was carried out in the similar way: during 28 days in the doses from 1.5 to 3.0 µg/kg, then in the dose of 1.5 µg/kg till the end of the experiment. The concentration of iodine-containing thyroid hormones (total and free fractions of thyroxine and triiodothyronine), thyrotropic hormone in the blood was determined by means of enzyme immunoassay using special kits.

Results. It has been proved that the influence of isolated and combined with the cariogenic diet stress causes a decrease in the serum level of iodine-containing thyroid hormones and an increase in the concentration of thyrotropic hormone in the blood due to the feed-back interaction in the hypophysis-thyroid system. Experimental hypothyroidism governs the greater inhibition of the thyroid function under the mentioned conditions, and also causes the imbalance development in the hypothalamic-pituitary-thyroid system. Conclusions. The introduction of the small doses of L-thyroxin normalizes the thyroid status under the influence of isolated and combined with the diet of Stefan stress and prevents the development of dysregulatory process in the hypophysis-thyroid gland system.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, stress, cariogenic diet.

Дисфункция щитовидной железы широко распространена как во всем мире, так и на территории Республики Беларусь. По данным Всемирной организации здравоохранения, она занимает 2 место среди эндокринных нарушений [1]. Доказано её развитие при воздействии различных стрессоров [2, 3]. Вместе с тем, стресс является одним из значимых факторов этиопатогенеза многих видов патологии, в том числе и челюстно-лицевой области [4, 5]. Влияние тиреоидного статуса на резистентность её тканей, в частности твёрдых тканей зуба при стрессе, остаётся недостаточно исследованным. Одним из направлений доказательства существования такой зависимости является определение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в организме при кариесогенных воздействиях в условиях стресса.

Цель работы – изучить влияние гипотиреоза, введения близких к физиологическим доз L-тироксина на уровень ЙТГ при стрессе – изолированном и сочетанном с высокоуглеводной диетой.

Материал и методы

Работа выполнена на базе вивария НИЛ и кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2017 году на беспородных белых крысах-самцах. В опыт было отобрано 91 животное после достижения ими 21-дневного возраста. Сформировано 13 групп: 1 – интактная, 2 – контроль (введение внутрижелудочно 1% крахмального клейстера), 3 – кариесогенная диета (КГД), 4 – стресс, 5 – КГД + стресс, 6 – мерказолил, 7 – мерказолил + КГД, 8 – мерказолил + стресс, 9 – мерказолил + КГД + стресс, 10 – тироксин, 11 – тироксин + КГД, 12 – тироксин + стресс, 13 – тироксин + КГД + стресс. Экспериментальный кариес моделировали содержанием крыс на рационе Стефана (66% сахарозы, 32% сухого обезжиренного молока, 2% сухой печени)

[6] в течение 60 дней. В качестве стрессирующего воздействия использовали краудинг-стресс – скученное содержание животных в стандартных пластиковых клетках размером 20х30х40 см в течение 2 месяцев (по 40 голов в клетке в течение первых 30 дней, в последующие 30 суток – по 30 особей) [7]. Крысы группы «КГД + стресс» одновременно находились в условиях скученного содержания и получали диету Стефана в течение 60 суток.

Для угнетения функции щитовидной железы животным внутрижелудочно металлическим зондом с шарообразным наконечником вводили тиреостатик мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, рег. номер РК-ЛС-5№014157) в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия, рег. номер П №008964) вводили аналогичным образом в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем до 60 дня в дозе 1,5 мкг/кг. Чтобы исключить возможность влияния на исследуемые нами показатели самой процедуры введения крахмального клейстера крысы контрольной группы, а также подвергнутые стрессу и/или содержанию на КГД без применения препаратов получали клейстер таким же способом.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела).

Концентрацию ЙТГ в сыворотке крови (общий уровень тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) и содержание их свободных фракций), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли иммуноферментным методом. Изучение сывороточной концентрации T_4 общего, T_3 общего и свободного осуществляли с использованием наборов фирмы «Диагностические системы» (Россия), а T_4 свободного и ТТГ – фирмы «L-Медика» (Беларусь). Исследование проводили в соответствии с ин-

струкциями по применению. Концентрацию T_3 выражали в нг/мл, T_4 – в нмоль/л, T_3 св – в пг/мл, T_4 св – в пмоль/л, ТТГ – в мкМЕ/мл.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft inc., лицензия УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»). Т.к. распределение было ненормальным, а изучаемые показатели представляли собой количественные признаки, для попарного сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде медиан (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ). Критическим уровнем значимости, при котором изучаемые нами параметры имели статистические различия, являлся $p < 0,05$.

Результаты

У интактных животных содержание T_3 в крови составило 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, ТТГ 1,439 (1,205; 2,070) мкМЕ/мл.

Введение контрольным крысам 1% крахмального клейстера не оказало влияния на сывороточные уровни ЙТГ и ТТГ ($p > 0,05$, табл. 1).

Использование диеты Стефана не сопровождалось их изменением ($p > 0,05$). Следовательно, кариесогенная диета сама по себе не влияет на тиреоидный статус.

Нахождение животных в условиях скученности привело к снижению сывороточной концентрации ЙТГ: общего T_3 – на 31% ($p < 0,01$), T_4 – на 29% ($p < 0,01$) и, особенно, их свободных фракций: T_3 св – на 39% ($p < 0,01$), T_4 св – на 38% ($p < 0,01$). В ответ на падение содержания ЙТГ уровень ТТГ в крови возрастал – на 33% ($p < 0,05$), что свидетельствует о реализации короткой петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Следовательно, краудинг-стресс вызывает угнетение тиреоидной функции и регуляторно-обусловленное повышение сывороточного содержания ТТГ.

Сочетанное воздействие кариесогенной диеты и стресса, как и само скученное содержание крыс, сопровождалось уменьшением уровня ЙТГ в крови, выраженным в той же степени: T_3 – на 39% ($p < 0,01$), T_4 – на 34% ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация свободных фракций ЙТГ, как и после стресса, снижалась в большей степени:

T_3 св – на 44% ($p < 0,01$), T_4 св – на 42% ($p < 0,01$). В результате падения содержания ЙТГ в крови уровень ТТГ увеличивался на 46% ($p < 0,05$). Вследствие описанных сдвигов по сравнению с таковыми значениями у животных, подвергнутых изолированному действию КГД, концентрация ЙТГ была ниже: T_3 – на 37% ($p < 0,01$), T_4 – на 36% ($p < 0,01$), T_3 св – на 38% ($p < 0,01$), T_4 св – на 40% ($p < 0,01$), а ТТГ, напротив, выше – на 55% ($p < 0,05$). Следовательно, комбинация диеты Стефана и скученного содержания животных вызывает такое же, как и сам стресс, снижение функции щитовидной железы и увеличение содержания ТТГ в крови за счет feed-back взаимодействия в системе гипофиз-щитовидная железа.

Введение мерказолила вызвало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ (табл. 1): T_3 – на 43% ($p < 0,01$), T_4 – на 35% ($p < 0,01$), и, в несколько большей степени, их свободных фракций: T_3 св – на 47% ($p < 0,01$), T_4 св – на 48% ($p < 0,01$). Концентрация ТТГ в крови возросла на 44% ($p < 0,05$). Следовательно, примененные нами дозы мерказолила вызвали развитие гипотиреоидного состояния у экспериментальных животных и компенсаторное увеличение сывороточного уровня ТТГ.

Получение КГД гипотиреоидными крысами не привело к дальнейшему падению содержания ЙТГ в крови ($p > 0,05$ по отношению к группе «Мерказолил»). В результате по сравнению с контролем сывороточная концентрация ЙТГ была ниже: уровень T_3 – на 46% ($p < 0,01$), T_4 – на 34% ($p < 0,01$), T_3 св – на 48% ($p < 0,01$), T_4 св – на 45% ($p < 0,01$), а ТТГ выше – на 41% ($p < 0,05$). По отношению к эутиреоидным животным, получавшим КГД, сывороточная концентрация всех форм ЙТГ была меньше: T_3 – на 44% ($p < 0,01$), T_4 – на 35% ($p < 0,01$), T_3 св и T_4 св – на 43% ($p < 0,01$ в обоих случаях), а ТТГ, наоборот, больше – на 50% ($p < 0,01$). Следовательно, рацион Стефана у гипотиреоидных крыс, как и у эутиреоидных, не изменяет тиреоидный статус и регуляторные взаимоотношения между щитовидной железой и гипофизом.

Краудинг-стресс у гипотиреоидных крыс, как у эутиреоидных, вызвал падение сывороточных уровней ЙТГ: по сравнению с группой «Мерказолил» концентрация T_3 уменьшилась на 16% ($p < 0,05$), T_4 – на 7% ($p < 0,05$), T_3 св – на 28% ($p < 0,05$), T_4 св – на 17% ($p < 0,05$). При этом содержание ТТГ в крови, в отличие от такового у эутиреоидных крыс, не возрастало, а падало – на 67% ($p < 0,01$), что указывает на «выключение» обратной связи в гипоталамо-гипофизар-

Таблица 1 – Изменение уровня йодсодержащих тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови при воздействии кариеогенной диеты, краудинг-стресса и их комбинации

Группа животных	Концентрация йодсодержащих и тиреотропного гормонов в крови				
	T ₃ , нг/мл	T ₄ , нмоль/л	T ₃ св, пг/мл	T ₄ св, пмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл
1. Интактная	1,576 (1,338; 1,626)	149,854 (142,467; 159,510)	2,749 (2,311; 2,909)	13,233 (11,210; 14,536)	1,439 (1,205; 2,070)
2. Контроль	1,558 (1,436; 1,672)	143,744 (140,365; 155,992)	2,888 (2,463; 3,028)	13,839 (11,995; 14,247)	1,322 (1,078; 1,707)
p 1-2	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
3. КГД	1,511 (1,427; 1,603)	146,535 (135,129; 152,007)	2,631 (2,302; 2,901)	13,382 (11,718; 14,106)	1,244 (0,971; 1,593)
p 2-3	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
4. Стресс	1,072 (0,832; 1,147)	101,563 (91,474; 112,641)	1,762 (1,486; 2,101)	8,593 (7,031; 8,948)	1,763 (1,585; 2,289)
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. КГД + стресс	0,950 (0,815; 1,172)	94,235 (91,067; 108,854)	1,618 (1,458; 2,236)	8,049 (7,488; 9,357)	1,930 (1,498; 2,361)
p 2-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 4-5	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
6. Мерказолил	0,888 (0,796; 1,081)	93,434 (91,338; 114,690)	1,531 (1,370; 2,097)	7,196 (6,834; 9,763)	1,904 (1,682; 2,628)
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + КГД	0,845 (0,800; 1,214)	94,871 (90,514; 117,954)	1,510 (1,484; 2,176)	7,611 (7,198; 9,720)	1,868 (1,601; 2,717)
p 6-7	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стресс	0,748 (0, 591; 0,827)	86,535 (69,718; 92,223)	1,097 (0,972; 1,423)	5,951 (4,856; 6,532)	0,698 (0,397; 1,310)
p 6-8	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 2-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 7-8	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01
p 4-8	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,01
9. Мерказолил + КГД + стресс	0,731 (0,554; 0,812)	76,630 (68,656; 91,338)	1,126 (1,035; 1,512)	5,120 (4,532; 6,701)	0,648 (0,337; 1,319)
p 6-9	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 2-9	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
p 7-9	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 8-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-9	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
10. L-тироксин	1,573 (1,323; 1,631)	148,083 (142,467; 162,140)	2,736 (2,319; 2,973)	13,829 (12,079; 14,485)	1,390 (0,951; 1,820)
p 2-10	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
11. L-тироксин + КГД	1,518 (1,351; 1,615)	147,102 (142,679; 157,378)	2,495 (2,261; 2,892)	13,233 (11,106; 14,088)	1,351 (1,029; 1,723)
p 10-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стресс	1,255 (1,153; 1,467)	117,377 (113,064; 135,848)	2,124 (2,086; 2,891)	11,341 (9,367; 12,020)	1,464 (0,873; 1,545)
p 10-12	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 2-12	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 11-12	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
13. L-тироксин + КГД + стресс	1,201 (1,175; 1,491)	112,499 (109,079; 137,264)	1,973 (1,929; 2,904)	10,629 (9,611; 11,676)	1,480 (0,746; 1,504)
p 10-13	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 2-13	p<0,01	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 11-13	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
p 12-13	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-13	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: p – обозначение статистической значимости различий.

но-тиреоидной системе. Вследствие указанных изменений сывороточный уровень всех ЙТГ, как и ТТГ, по отношению к контролю был ниже: T_3 – на 52% ($p<0,01$), T_4 – на 40% ($p<0,01$), T_3 св – на 62% ($p<0,01$), T_4 св – на 57% ($p<0,01$), ТТГ – на 47% ($p<0,05$). По сравнению с таковым у эутиреоидных крыс, перенесших стресс, содержание T_3 в крови было меньше на 30% ($p<0,01$), T_4 – на 15% ($p<0,05$), T_3 св – на 38% ($p<0,01$), T_4 св – на 31% ($p<0,05$), ТТГ – на 60% ($p<0,01$). Это указывает на развитие дисрегуляционного процесса в механизме, контролирующем концентрацию ЙТГ. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз определяет большее снижение функции щитовидной железы при скученном содержании животных, а также вызывает развитие дисбаланса в гипоталамико-тиреоидной системе.

Комбинированное воздействие рациона Стефана и стресса на гипотиреоидных крыс привело к такому же, как и после изолированного влияния скученного содержания, уменьшению концентрации ЙТГ в крови: по сравнению с группой «Мерказолил» содержание T_3 и T_4 упало на 18% ($p<0,05$ в обоих случаях), T_3 св – на 26% ($p<0,05$), T_4 св – на 29% ($p<0,05$). Сывороточный уровень ТТГ снизился на 66% ($p<0,01$). Поэтому по отношению к ее значению в контроле концентрация T_3 в крови была меньше на 53% ($p<0,01$), T_4 – на 47% ($p<0,01$), T_3 св – на 61% ($p<0,01$), T_4 св – на 63% ($p<0,01$), ТТГ – на 51% ($p<0,05$). По сравнению с аналогичными показателями у эутиреоидных крыс, подвергнутых содержанию на КГД в условиях скученности, содержание и ЙТГ, и ТТГ в крови было ниже: T_3 – на 23% ($p<0,01$), T_4 – на 19% ($p<0,05$), T_3 св – на 30% ($p<0,05$), T_4 св – на 36% ($p<0,05$), ТТГ – на 66% ($p<0,01$). Следовательно, сочетание краудинг-стресса и КГД у гипотиреоидных животных сопровождается наибольшим падением сывороточной концентрации ЙТГ за счет «сбоя» функционирования обратной связи между гипофизом и щитовидной железой.

Введение L-тироксина в малых дозах не изменяло уровень ЙТГ и ТТГ в крови ($p>0,05$ по отношению к группе «Контроль») (табл. 1).

Диета Стефана у таких крыс, как и у животных, не получавших L-тироксин в близких к физиологическим дозах, не повлияла на сывороточную концентрацию ЙТГ и ТТГ. В результате этого данные параметры не имели статистически значимых отличий ни по отношению к группе «Контроль», ни по сравнению с группой «КГД» ($p>0,05$ в обоих случаях).

Скученное содержание животных, получавших малые дозы L-тироксина, вызвало существенно меньшее падение уровня ЙТГ в крови, чем после стресса у эутиреоидных крыс: по отношению к группе «L-тироксин» содержание T_3 снизилось на 20% ($p<0,05$), T_4 – на 21% ($p<0,01$), T_4 св – на 18% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация T_3 св и ТТГ по сравнению с ее величиной в указанной группе не изменялась ($p>0,05$). Вследствие таких сдвигов уровень T_3 в крови по сравнению с контролем был ниже на 19% ($p<0,01$), T_4 – на 20% ($p<0,01$), T_4 св – на 18% ($p<0,01$). Содержание T_3 св и ТТГ было таким же ($p>0,05$). Важно подчеркнуть, что по отношению к сывороточной концентрации ЙТГ у крыс, подвергнутых стрессу без L-тироксина, уровень ЙТГ в крови у получавших данный препарат животных был выше: T_3 – на 11% ($p<0,01$), T_4 – на 8% ($p<0,01$), T_3 св – на 21% ($p<0,05$), T_4 св – на 20% ($p<0,01$), а содержание ТТГ, напротив, ниже на 17% ($p<0,01$). Следовательно, введение L-тироксина ограничивает падение сывороточной концентрации общих T_3 и T_4 , T_4 св и предупреждает его в отношении уровня T_3 св, а также минимизирует подъем концентрации ТТГ в крови при краудинг-стрессе.

Сочетанное воздействие КГД и скученного содержания на крыс, которым вводили близкие к физиологическим дозы L-тироксина, привело к такому же, как и изолированное действие стресса на получавших этот препарат животных, снижению концентрации общих ЙТГ и T_4 св в крови: по сравнению с группой «L-тироксин» уровень T_3 упал на 23% ($p<0,05$), T_4 – на 24% ($p<0,01$), T_4 св – на 23% ($p<0,01$). Содержание T_3 св и ТТГ по отношению к ней не изменялось ($p>0,05$). В результате сывороточная концентрация T_3 была меньше ее значения в контроле на 23% ($p<0,01$), T_4 – на 22% ($p<0,01$), T_4 св – на 23% ($p<0,01$). Уровни T_3 св и ТТГ в крови были такими же ($p>0,05$). По отношению к величине указанных показателей у не получавших L-тироксин крыс, перенесших комбинированное воздействие КГД и стресса, содержание T_3 в крови было выше на 16% ($p<0,01$), T_4 – на 10% ($p<0,05$), T_3 св – на 22% ($p<0,05$), T_4 св – на 19% ($p<0,05$), а ТТГ, напротив, ниже – на 23% ($p<0,05$). Следовательно, введение малых доз L-тироксина нормализует функцию щитовидной железы не только при изолированном, но и при сочетанном применении рациона Стефана и скученного содержания животных и предупреждает развитие дисбаланса в гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системе.

Обсуждение

В результате проведенного исследования доказано, что нахождение крыс в условиях скученности в течение 2 месяцев – без и в сочетании с употреблением высокоуглеводной диеты приводит к снижению содержания ЙТГ в крови и компенсаторному увеличению сывороточной концентрации ТТГ. Экспериментальный гипотиреоз, моделируемый введением мерказолила в течение такого же срока, провоцирует более существенное изменение тиреоидного статуса при стрессе и его комбинации с диетой Стефана и определяет «выключение» обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе в этих условиях, что проявляется снижением содержания и ЙТГ, и ТТГ в крови. Введение L-тироксина в выбранной нами дозе на протяжении 2 месяцев, напротив, нормализует функцию щитовидной железы при изолированном и сочетанном с КГД действии краудинг-стресса, в результате чего минимизирует снижение концентрации T_3 , T_4 , T_4 св и предупреждает сдвиг содержания T_3 св и ТТГ в крови. Учитывая доказанную зависимость возникновения и течения стоматологической патологии от функции щитовидной железы [8], обусловленную воздействием ЙТГ на основные механизмы патогенеза кариозного процесса: интенсификацию перекисного окисления липидов, депрессию активности антиоксидантных систем [9], стимуляцию протеолиза [10], нарушение саливации, кальций-фосфорного обмена [11], активности фосфатаз [12], микроциркуляцию [13], угнетение иммунитета [14], данные нашего исследования обосновывают возможность повышения резистентности твердых тканей зуба в условиях стресса (изолированного и комбинированного с КГД) путем коррекции тиреоидного статуса.

Заключение

Установлено, что получение крысами кариесогенной диеты не изменяет сывороточную концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов. Стресс, моделируемый скученным содержанием животных, приводит к снижению их уровня в крови и физиологическому росту содержания тиреотропного гормона. Введение мерказолила в выбранной нами дозе вызывает угнетение секреторной функции щитовидной железы. Вместе с тем, экспериментальный гипотиреоз определяет большее отклонение тиреоидного

гомеостаза, а также нарушает взаимодействие между щитовидной железой и гипофизом при краудинг-стрессе – изолированном и сочетанном с диетой Стефана. Введение L-тироксина в дозах, близких к физиологическим, само по себе не влияет на функцию щитовидной железы и ограничивает ее изменение при изолированном и комбинированном с кариесогенной диетой действии стресса за счет устранения дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Полученные результаты раскрывают новый аспект участия йодсодержащих гормонов щитовидной железы в антистресс-системе организма и особенности регуляции тиреоидной функции при длительном действии стресс-факторов.

Литература

1. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / A. Garmendia Madariaga [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014 Mar. – Vol. 99, N 3. – P. 923–931.
2. Helmreich, D. L. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats / L. D. Helmreich, D. Tylee // Horm. Behav. – 2011 Aug. – Vol. 60, N 3. – P. 284–291.
3. Opstad, P. K. Endocrine and metabolic changes during exhaustive multifactorial military stress. Results from studies during the ranger training course of the Norwegian Military Academy / P. K. Opstad ; Defense Technical Information Center. – Oslo, 2001. – 30 p.
4. Gingivitis, psychological factors and quality of life in children / Pde L. da Silva [et al.] // Oral. Health. Prev. Dent. – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 227–235.
5. The relationship between tooth loss and psychological factors / H. Roohafza [et al.] // Community Dent. Health. – 2015 Mar. – Vol. 32, N 1. – P. 16–19.
6. Stephan, R. M. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals / R. M. Stephan // J. Dent. Res. – 1966 Sep. – Vol. 45, N 5. – P. 1551–1561.
7. Кириллов, Н. А. Гистохимическая характеристика структур лимфоидных органов крыс под действием стресса / Н. А. Кириллов, А. Т. Смородченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 171–173.
8. Корневская, Н. А. Состояние тканей маргинального периодонта зависит от тиреоидного статуса организма / Н. А. Корневская, И. В. Городецкая // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 142–149.
9. Городецкая, И. В. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами структурно-функциональной устойчивости твердых тканей зуба / И. В. Городецкая, Н. Ю. Масюк // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 90–99.
10. Городецкая, И. В. Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в регуляции системы протеолиза при стрессе у крыс / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. – 2013. – № 4. – С. 65–70.
11. Городецкая, И. В. Повышение йодсодержащими гормонами щитовидной железы кариесрезистентность твердых

- тканей зуба / И. В. Городецкая, Н. Ю. Масюк // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 119–129.
12. Масюк, Н. Ю. Повышение активности щелочной фосфатазы слюны малыми дозами L-тироксина в условиях стресса и получения карнесогенного рациона / Н. Ю. Масюк, И. В. Городецкая // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г. : в 2 ч. – Витебск : ВГМУ, 2018. – Ч. 2. – С. 490–492.

13. Scardina, G. A. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? / G. A. Scardina, P. Messina // Ann. Anat. – 2008. – Vol. 190, N 3. – P. 258–263.
14. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines / H. Yang [et al.] // Pharm. Biol. – 2017 Dec. – Vol. 55, N 1. – P. 258–263.

Поступила 02.05.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
- Helmreich DL, Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. Horm Behav. 2011 Aug;60(3):284-91. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.06.003.
- Opstad PK; Defense Technical Information Center. Endocrine and metabolic changes during exhaustive multifactorial military stress. Results from studies during the ranger training course of the Norwegian Military Academy. Oslo; 2001. 30 p.
- da Silva Pde L, Barbosa Tde S, Amato JN, Montes AB, Gavião MB. Gingivitis, psychological factors and quality of life in children. Oral Health Prev Dent. 2015;13(3):227-35. doi: 10.3290/j.ohpd.a32344.
- Roohafza H, Afghari P, Keshteli AH, Vali A, Shirani M, Adibi P, et al. The relationship between tooth loss and psychological factors. Community Dent Health. 2015 Mar;32(1):16-9.
- Stephan RM. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals. J Dent Res. 1966 Sep;45(5):1551-61. doi: 10.1177/00220345660450054701.
- Kirillov NA, Smorodchenko AT. Histochemical characterization of the structures of the lymphoid organs of rats under stress. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 1999;127(2):171-73. (In Russ.)
- Korenevskaya NA, Gorodetskaya IV. The state of marginal

- periodontal tissues depends on the thyroid status of the organism. Vestn VGMU. 2010;9(1):142-49. (In Russ.)
- Gorodetskaya IV, Masyuk NYu. Mechanisms of increasing the structural and functional stability of solid tooth tissues by iodine-containing thyroid hormones. Vestn Smolen Gos Med Akad. 2017;16(3):90-9. (In Russ.)
 - Gorodetskaya IV, Gusakova EA. The role of iodine-containing thyroid hormones in the regulation of proteolysis in stress in rats. Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk. 2013;(4):65-70. (In Russ.)
 - Gorodetskaya IV, Masyuk NYu. Increased iodine-containing thyroid hormones caries resistance of hard tissues of the tooth. Stomatologiya Estetika Innovatsii. 2017;1(1):119-29. (In Russ.)
 - Masyuk NYu, Gorodetskaya IV. Increased activity of alkaline phosphatase of saliva in low doses of L-thyroxine under stress and cariesogenic diet. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 73-i nauch ses VGMU 29–30 ianv 2018 g: v 2 ch. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. Ch 2. P. 490-2. (In Russ.)
 - Scardina GA, Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? Ann Anat. 2008;190(3):258-63. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.004.
 - Yang H, Cong Y, Wu T, Tang H, Ma M, Zeng J, et al. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines. Pharm Biol. 2017 Dec;55(1):258-263. doi: 10.1080/13880209.2016.1260595.

Submitted 02.05.2018

Accepted 06.08.2018

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, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. E-mail: koxinor1nata@gmail.com – Масюк Наталья Юзефовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: koxinor1nata@gmail.com – Natalya Y. Masyuk.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРИЕМОМ МЕЛОКСИКАМА У *H.PYLORI* ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕРОПОЗИТИВНЫМ И СЕРОНЕГАТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ПАВЛЮКОВ Р.А., КОНОРЕВ М.Р.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 55-63.

THE EVALUATION OF THE DEVELOPMENT RISK OF GASTRODUODENAL EROSIONS AND ULCERS, INDUCED BY MELOXICAM INTAKE IN *H.PYLORI*-POSITIVE PATIENTS WITH SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

PAVLYUKOV R.A., KONOREV M.R.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):55-63.

Резюме.

Цель исследования – определить прогностическое значение ревматоидного фактора в формировании гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Материал и методы. Проведено проспективное, рандомизированное исследование 97 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам (группа нестероидных противовоспалительных средств; НПВС). Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4-8 лет. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, а также в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *Helicobacter pylori*.

Результаты. Выявлены достоверные различия ($P<0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения как в группе инфицированных *Helicobacter pylori*, так и в группе неинфицированных *Helicobacter pylori* пациентов. Установлены высокие показатели прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4-8 лет у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, как у инфицированных *Helicobacter pylori*, так и у неинфицированных *Helicobacter pylori*.

Закключение. Ревматоидный фактор является достоверным ($P<0,01$) фактором риска появления гастродуоденальных эрозий и язв у инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori* пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам) в течение 4-8 лет без учета дополнительных факторов риска.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, мелоксикам, эрозии, язвы, желудок, двенадцатиперстная кишка.

Abstract.

Objectives. To determine the predictive value of rheumatoid factor in gastric and duodenal erosions and ulcers formation in patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID).

Material and methods. Randomly selected 97 patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam were studied prospectively. Gastric and duodenal erosions and ulcers appearance was registered within 4-8 years. All patients were

divided into groups according to the presence or absence of rheumatoid factor and also *Helicobacter pylori* infection. Results. High indices of the predictive factor (rheumatoid factor) for the prognosis of gastroduodenal erosions and ulcers development in patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam during 4-8 years have been established both in the group of patients infected by *Helicobacter pylori* and in the group of patients not infected by *Helicobacter pylori*. Conclusions. For the first time, the predictive value of the rheumatoid factor ($P < 0.01$) in *H.pylori*-positive and *H.pylori*-negative patients with rheumatoid arthritis, taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam) during 4-8 years, for prognosis of gastroduodenal erosions and ulcers development has been established without considering any other risk factors. Key words: *rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, erosions, ulcers, stomach, duodenum*.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространенных заболеваний из группы хронических полиартритов. На сегодняшний день РА определяется как хроническое системное заболевание соединительной ткани, при котором в основном поражаются периферические (синовиальные) суставы, в первую очередь суставы кистей и стоп, по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита. Современное комплексное лечение РА, особенно быстро прогрессирующего течения, заключается в применении комбинации лекарственных средств в достаточно высоких дозах и является эффективным, при этом риск развития побочных реакций достаточно высок [1, 2]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) считаются одной из основных групп лекарственных средств, применяемых при лечении РА [3]. Эта группа лекарственных средств обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, удобна в применении и может использоваться как для краткосрочного лечения с целью снятия болей в суставах и уменьшения утренней скованности, так и для продолжительного лечения в течение длительного времени. Но высокая частота развития побочных реакций, возникающих чаще всего при продолжительном приеме НПВС, лимитирует длительность их использования [4]. Лекарственная гастропатия (симптомокомплекс поражений желудочно-кишечного тракта) считается одним из самых частых и опасных осложнений НПВС-терапии. Эрозии, язвы, осложненные кровотечением (до 40%) и перфорацией составляют основную группу повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [5, 6]. Известно, что НПВС нарушают выработку простагландинов и, таким образом, снижают устойчивость слизистой оболочки желудка к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина, что может приводить к развитию гастропатии, которая иногда может угрожать жизни пациентов [7]. В механизме развития НПВС-

ассоциированной гастропатии принимают участие многие факторы: угнетение активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), приводящее к ингибированию синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и к снижению ее защитного барьера, уменьшение выработки бикарбонатов и желудочной слизи, снижение кровотока в сосудах слизистой оболочки желудка, активация апоптоза и усиление десквамации эпителиальных клеток, нарушение моторики желудка и ДПК. НПВС-ассоциированные язвы желудка и ДПК часто имеют множественный характер, могут сочетаться с эрозивными поражениями gastroduodenальной зоны, протекать бессимптомно или малосимптомно и манифестироваться клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями [8].

Цель исследования заключалась в определении прогностического значения ревматоидного фактора в формировании эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у *H.pylori*-положительных и *H.pylori*-негативных пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам.

Материал и методы

Рандомизированное, проспективное, сравнительное клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Группа пациентов для проведения клинического исследования сформирована в период с 2010 по 2014 год. Отбор пациентов проводился методом случайных чисел (равномерное распределение) из 2832 пациентов с ревматоидным артритом. Эндоскопические методы исследования проведены у 100 человек. Критерии включения пациентов в группу: диагноз ревматоидный артрит (РА) по критериям ACR/EULAR (2010), возраст не старше 65 лет, отсутствие поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, отсутствие эрозивно-язвен-

ных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании на момент включения в группу и при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие недостаточности кровообращения, почечной и печеночной недостаточности, отсутствие приема высоких доз НПВС, отсутствие приема двух и более НПВС (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), отсутствие приема глюкокортикоидов и антикоагулянтов. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от повторных эндоскопических исследований, отказ от дальнейшего участия в исследовании. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4-8 лет. 97 пациентов закончили исследование. Три пациента (3%; 2 пациента с серопозитивным РА, 1 пациент с серонегативным РА) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных повторного эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК). Полнота отслеживания составила 97%. Средний возраст пациентов оказался равным $52,6 \pm 10,8$ лет (18-65 лет, среднее \pm SD). Медиана возраста пациентов составила 55 (49; 61) лет. Соотношение мужчин и женщин 28/69. Пациенты получали метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки). По ходу рандомизированного исследования все пациенты были разделены на группы согласно наличию или отсутствию инфекции *Helicobacter pylori* (Нр) и ревматоидного фактора (РФ).

Появление эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования ЖКТ. Эндоскопическое исследование гастродуоденальной слизистой оболочки было проведено с использованием видеоэзофагогастроскопа (производство фирмы «Olympus», Япония) в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской классификации хронического гастрита [9]. Для выявления инфекции Нр в ходе исследования пациентам была проведена биопсия слизистой оболочки желудка и гистологическое исследование полученных биоптатов.

Обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. На момент включения в исследование возраст пациентов (в годах) и длительность заболевания (в месяцах) представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Дан-

ные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me), 25-ого и 75-ого перцентилей (P25 и P75). Уровни $P < 0,05$ считались достоверными. Для оценки достоверности результатов проведен корреляционный и дисперсионный анализ изучаемых признаков [10].

Проверка качества построенной модели проведена с применением ROC-анализа с подсчетом показателя площади под кривой (AUC). ROC-анализ проведен с использованием программного обеспечения MedCalc v18.5. При проведении ROC-анализа ревматоидный фактор у серопозитивных пациентов был представлен в виде бинарной величины, имеющей значение 1. У серонегативных пациентов ревматоидный фактор был представлен в виде бинарной величины, имеющей значение 0. В качестве зависимой переменной был также выбран бинарный признак: 1 (появление эрозий или язв ЖКТ), 0 (отсутствие эрозий и язв).

Анализ частоты развития гастродуоденальных эрозий и язв также был проведен с заполнением четырех полей (a, b, c, d) таблицы 2x2.

Для оценки достоверности таблицы 2x2 использовался точный критерий Фишера (двусторонний). Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал.

При оценке прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв учитывались следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, отношение шансов. Достоверность была определена по точному критерию Фишера [11].

Результаты

Из 97 пациентов, включенных в исследование, 54 (58,8%) человека были инфицированы Нр, 43 (41,2%) человека не были инфицированы Нр. Из 54 пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, отсутствие эрозий и язв гастродуоденальной зоны по окончании исследования отмечено у 24 (44,4%; 95% ДИ: 31,2-57,7%) человек. Эрозии и язвы желудка и ДПК за 4-8 лет наблюдения при применении мелоксикама были выявлены у 30 (55,6%; 95% ДИ: 42,3-68,8%) человек. Эрозии

желудка были диагностированы у 21 (38,9%; 95% ДИ: 25,9-51,9%) пациента, язвы желудка – у 6 (11,1%; 95% ДИ: 2,7-19,5%), эрозии ДПК – у 1 (1,9%; 95% ДИ: 0,01-5,5%), язвы ДПК – у 2 (3,7%; 95% ДИ: 0,01-8,7%) пациентов. Нр-позитивная группа (Нр+, n=54), была разделена в зависимости от наличия ревматоидного фактора на группу серопозитивных (Нр+, РФ+; n=31) и группу серонегативных пациентов (Нр+, РФ-; n=23). Данные группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Из группы пациентов (n=31) с серопозитивным ревматоидным артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 27 (87,1%; 95% ДИ: 75,3-98,9%) пациентов. Из группы пациентов (n=23) с серонегативным ревматоидным артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 3 человек (9,7%; 95% ДИ: 0,01-20,1%) (табл. 2).

В группе Нр-позитивных пациентов (Нр+, n=54) была установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка

и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau=0,737$; $P<0,01$).

Нр-негативная группа пациентов (Нр-, n=43), также была разделена в зависимости от наличия ревматоидного фактора на группу серопозитивных (Нр-, РФ+; n=24) и серонегативных пациентов (Нр-, РФ-; n=19). Данные группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 3).

Из группы пациентов (n=24) с серопозитивным ревматоидным артритом, неинфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 17 (70,8%; 95% ДИ: 52,7-89,0%) пациентов. Из группы пациентов (n=19) с серонегативным ревматоидным артритом, неинфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 1 человека (5,3%; 95% ДИ: 0,01-15,3%) (табл. 4).

В группе Нр-негативных пациентов (Нр-, n=43) была установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau=0,66$; $P<0,01$).

Таблица 1 – Характеристика Нр-позитивной группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n=54)

Группы пациентов	Всего n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		мужчины n (%)	женщины n (%)		
(Нр+, РФ+)	31 (57)	7 (22,6%; 95% ДИ: 7,9-37,3%)	24 (77,4%; 95% ДИ: 62,7-92,1%)	54,7±8,0	121,1±115,5
(Нр+, РФ-)	23 (43)	8 (34,8%; 95% ДИ: 15,3-54,3%)	15 (65,2%; 95% ДИ: 45,8-84,7%)	51,6±12,4	107,2±97,1
(Нр+)	54 (100)	15 (27,8%; 95% ДИ: 15,8-39,7%)	39 (72,2%; 95% ДИ: 60,3-84,2%)	53,4±10,6	115,2±106,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор, Нр+ - наличие инфекции Нр. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Таблица 2 – Наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения

Патология	РА (Нр+; n=54)	РА (Нр+, РФ+; n=31)	РА (Нр+, РФ-; n=23)
Эрозии желудка	21	19	2
Язва желудка	6	5	1
Эрозии ДПК	1	1	0
Язва ДПК	2	2	0
Всего	30	27	3

Примечания: РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка, Нр+ - наличие инфекции Нр.

Таблица 3 – Характеристика Нр-негативной группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n=43)

Группы пациентов	Всего n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		мужчины n (%)	женщины n (%)		
(Нр-, РФ+)	24 (56)	5 (20,8%; 95% ДИ: 4,6-37,1%)	19 (79,2%; 95% ДИ: 62,9-95,4%)	52,1±8,0	122,0±117,5
(Нр-, РФ-)	19 (44)	8 (42,1%; 95% ДИ: 19,9-64,3%)	11 (57,9%; 95% ДИ: 35,7-80,1%)	50,9±12,4	106,2±95,1
(Нр-)	43 (100)	13 (30,2%; 95% ДИ: 16,5-44,0%)	30 (69,8%; 95% ДИ: 56,0-83,5%)	51,6±10,6	115,0±106,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор, Нр- – отсутствие инфекции Нр. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Таблица 4 – Наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, неинфицированных Нр и принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения

Патология	РА (Нр-; n=43)	РА (Нр-, РФ+; n=24)	РА (Нр-, РФ-; n=19)
Эрозии желудка	13	13	0
Язва желудка	4	3	1
Эрозии ДПК	0	0	0
Язва ДПК	1	1	0
Всего	18	17	1

Примечания: РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка, Нр- – отсутствие инфекции Нр.

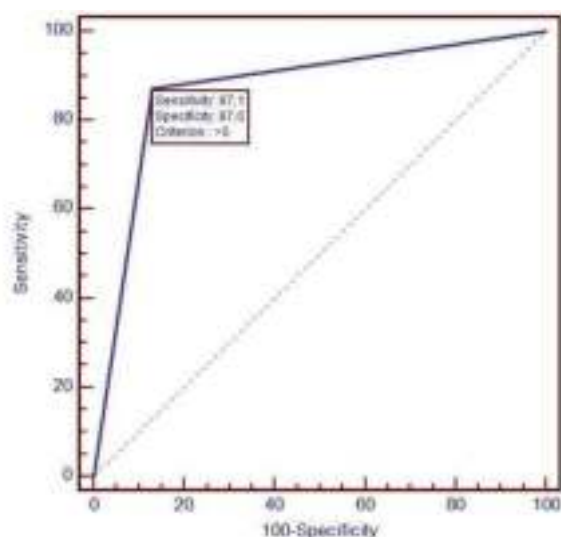


Рисунок 1 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии.

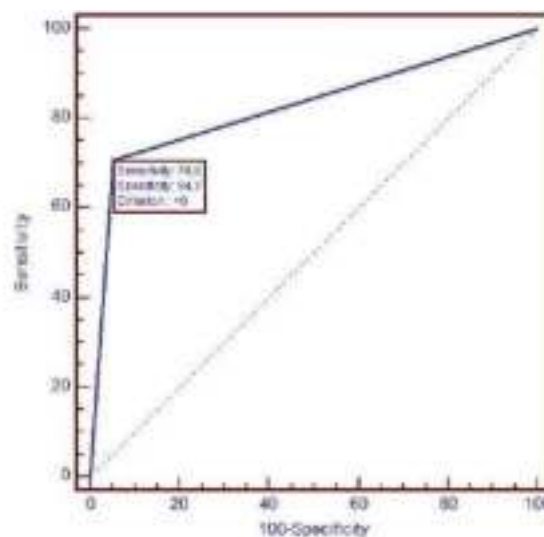


Рисунок 2 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, неинфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии.

В целях проведения анализа прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих

мелоксикам, были построены две отдельные модели: первая – для пациентов, инфицированных Нр, и вторая – для пациентов, неинфицированных

ных Нр. Модель, построенная для пациентов, инфицированных Нр и принимающих мелоксикам, демонстрирует хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,87; чувствительность 87,1; специфичность 87,0). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов, инфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рисунке 1.

Модель, построенная для пациентов, неинфицированных Нр и принимающих мелоксикам, также демонстрирует хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,828; чувствительность 70,8; специфичность 94,7). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов, неинфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рисунке 2.

При прогнозе возникновения эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным

артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, при рассмотрении ревматоидного фактора в качестве неблагоприятного прогностического фактора, было установлено, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило 27 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 4, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 3, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 20 случаев (табл. 5).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам и инфицированных Нр, представлены в таблице 6. Как видно из результатов, представленных в таблице, наличие РФ достоверно повлияло на вероятность появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК при применении мелоксикама.

Среди пациентов, неинфицированных Нр и принимавших мелоксикам, в течение 4-8 лет число истинно положительных прогнозов (ИП)

Таблица 5 – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, инфицированных Нр (n=54; длительность наблюдения 4-8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и/или язвы имеются	27 ИП	3 ЛО	30
Эрозии и/или язвы отсутствуют	4 ЛП	20 ИО	24
Всего	31	23	54

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

Таблица 6 – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК у пациентов, инфицированных Нр (n=54, P<0,01), принимавших мелоксикам, в течение 4-8 лет

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	90,0%	73,5-97,9%
Специфичность	83,3%	62,6-95,3%
Доля правильных прогнозов	87,0%	75,1-94,6%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	6,7	2,3-19,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,15	0,06-0,38
Отношение шансов	45,0	9,0-224,0

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

составило 17 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 7, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 1, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 18 случаев (табл. 7).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам и неинфицированных Нр, представлены в таблице 8. Как видно из представленной таблицы, наличие РФ также достоверно повлияло на вероятность появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама.

Обсуждение

Существуют работы, описывающие аналогичные явления. Так, A. Jafarzadeh et al. [12] установили, что *H.pylori*-позитивные пациенты с язвой желудка, имеют более высокий уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител в крови в сравнении с пациентами без язв и инфекции *H. pylori*. В то же время, у пациентов, инфицированных *H.pylori*, но не имеющих язв,

уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител значимо не отличался от уровня ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у неинфицированных пациентов. Таким образом, можно предположить, что существует определенная связь между уровнем ревматоидного фактора в крови и наличием язвенных повреждений гастродуоденальной зоны.

Механизмы, ответственные за более частое образование эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов серопозитивным ревматоидным артритом, остаются плохо изученными. У пациентов с язвой желудка и ДПК имеются серьезные повреждения тканей и выраженная воспалительная реакция, которые вызывают освобождение изолированных в норме аутоантигенов и последующую активацию аутореактивных лимфоцитов и выработку аутоантител. Освобожденные аутоантигены из гастродуоденальных тканей могут имитировать другие антигены, такие как нуклеарный антиген и Fc-фрагмент IgG. Определенную роль в повышении титра ревматоидного фактора у пациентов с язвенными повреждениями гастродуоденальной зоны может играть

Таблица 7 – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных (n=43; длительность наблюдения 4-8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и/или язвы имеются	17 ИП	1 ЛО	18
Эрозии и/или язвы отсутствуют	7 ЛП	18 ИО	25
Всего	24	19	43

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

Таблица 8 – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в течение 4-8 лет при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных Нр (n=43, P<0,01)

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	94,4%	72,7-99,9%
Специфичность	72,0%	50,6-87,9%
Доля правильных прогнозов	70,8%	56,2-82,1%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	13,5	2,0-92,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,31	0,16-0,58
Отношение шансов	43,7	4,9-393,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

инфекция *H. pylori* [13]. Известно, что уреазы, продуцируемая *H. pylori*, может стимулировать В-лимфоциты вырабатывать различные антитела, такие как IgM-RF, анти-ssDNA и антифосфатидилхолиновые антитела [14]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может играть существенную роль не только в развитии эрозивных и язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и в развитии многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

В то же время существуют работы [15,16], показывающие, что наличие ревматоидного фактора и антинуклеарных антител повышает риск развития некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также играет важную роль в развитии атеросклероза. Таким образом, ревматоидный фактор, по-видимому, оказывает прямое повреждающее действие на ткани при ревматоидном артрите как компонент иммунных комплексов посредством активации системы комплемента, а в общем виде реакция антиген-антитело склонна усугублять процессы воспаления. Так, A. Sedaghat et al. установили, что РФ оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов у пациентов с РА. Основываясь на данных нашего исследования, можно предположить, что РФ также усиливает отрицательное воздействие на слизистую оболочку желудка и ДПК, вызванное приемом НПВС, у пациентов с ревматоидным артритом.

Заключение

1. Выявлены достоверные различия ($P<0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения как в группе инфицированных Нр, так и в группе неинфицированных Нр пациентов.

2. Установлены высокие показатели ($P<0,01$) прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, в течение 4-8 лет в группе пациентов, инфицированных Нр и в группе пациентов, неинфицированных Нр.

3. Ревматоидный фактор может рассматриваться в качестве достоверного фактора риска появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4-8 лет у Нр-позитивных и Нр-негативных пациентов с ревматоидным ар-

тритом, принимающих мелоксикам ($P<0,01$), без учета дополнительных факторов.

Литература

1. Ревматология : клин. рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
2. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N. J. Kassebaum [et al.] // Lancet. – 2016 Oct. – Vol. 388, N 10053. – P. 1603–1658.
3. Гастроэнтерология : нац. рук. : крат. изд. / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
4. НПВС-гастропатия при ревматоидном артрите / В. Р. Гриценгер [и др.] // Современная медицина: тенденции развития : материалы междунар. заоч. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2012. – С. 100-108.
5. Каратеев, А. Е. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Рос. мед. журн. – 2006. – № 15. – С. 1073–1078.
6. Евсеев, М. А. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / М. А. Евсеев, И. М. Клишин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 55–62.
7. Rainsford, K. D. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs / K. D. Rainsford, I. R. L. Kean, W. F. Kean // Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases. – Amsterdam : Elsevier, 2017. – P. 411–452.
8. Шептулин, А. А. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А. А. Шептулин // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 72–75.
9. Tytgad, G. N. The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis / G. N. Tytgad // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 223–234.
10. Медицина, основанная на доказательствах : пер. с англ. / Ш. Е. Страус [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.
11. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7–36.
12. Higher serum levels of rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies in helicobacter pylori-infected peptic ulcer patients / A. Jafarzadeh [et al.] // Oman. Med. J. – 2013 Jul. – Vol. 28, N 4. – P. 264–269.
13. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease / S. Yamanishi [et al.] // Infect. Immun. – 2006 Jan. – Vol. 74, N 1. – P. 248–256.
14. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling / F. Kobayashi [et al.] // Infect. Immun. – 2011 Dec. – Vol. 79, N 12. – P. 4791–4801.
15. Rheumatoid factor, anti-nuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients / A. Sedaghat [et al.] // ARYA Atherosclerosis. – 2014 Nov. – Vol. 10, N 6. – P.

305–310.

16. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent

risk factor for ischaemic heart disease in men / C. J. Edwards [et al.] // Heart. – 2007 Oct. – Vol. 93, N 10. – P. 1263–1267.

Поступила 20.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Nasonov EL, red. Rheumatology: klin rekomendatsii. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ.)
2. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 dis-eases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct;388(10053):1603-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
3. Ivashkin VT, Lapin TL, red. Gastroenterology: nats ruk: krat izd. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 480 p. (In Russ.)
4. Gritsenger VR, Lipatova TE, Gubanova GV, Khaybekova TV, Dudaeva NG, Petrova VD, i dr. NSAIDs-gastropathy in rheumatoid arthritis. V: Sovremennaiia meditsina: tendentsii razvitiia: materialy mezhdunar zaoch nauch-prakt konf. Novosibirsk, RF; 2012. P. 100-8. (In Russ.)
5. Karateev AE, Nasonov EL. NSAIDs - associated pathology of the gastrointestinal tract: the real state of Affairs in Russia. Ros Med Zhurn. 2006;(15):1073-8. (In Russ.)
6. Evseev MA, Klishin IM. The effectiveness of anti-secretory therapy with proton pump inhibitors in gastroduodenal ulcerative bleeding. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2010;20(3):55-62. (In Russ.)
7. Rainsford KD, Kean IRL, Kean WF. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs. In: Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017. P. 411-52. doi: 10.1016/B978-0-444-63707-9.00023-4
8. Sheptulin AA. Symptomatic gastroduodenal ulcers. Med Sovet. 2015;(4):72-5. (In Russ.)
9. Tytgad GN. The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. J Gastroenterol Hepatol. 1991 May-Jun;6(3):223-34.
10. Straus ShE, Richardson S, Glatseyo P, Kheyns RB. Evidence-based medicine: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 320 p. (In Russ.)
11. Grzhibovskiy AM, Ivanov SV, Gorbatoval MA. Correlation data analysis using STATISTICA and SPSS software. Nauka Zdravookhranenie. 2017;(1):7-36. (In Russ.)
12. Jafarzadeh A, Nemati M, Rezayati MT, Nabizadeh M, Ebrahimi M. Higher serum levels of rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies in helicobacter pylori-infected peptic ulcer patients. Oman Med J. 2013 Jul;28(4):264-9. doi: 10.5001/omj.2013.74.
13. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease. Infect Immun. 2006 Jan;74(1):248-56. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006
14. Kobayashi F, Watanabe E, Nakagawa Y, Yamanishi S, Norose Y, Fukunaga Y, et al. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling. Infect Immun. 2011 Dec;79(12):4791-801. doi: 10.1128/IAI.05808-11
15. Sedaghat A, Sadeghi M, Heidari R, Sistani E, Bayanfar Z. Rheumatoid factor, anti-nuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients. ARYA Atheroscler. 2014 Nov;10(6):305-10.
16. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, Goswami P, Dennison EM, Arden NK, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. Heart. 2007 Oct;93(10):1263-7. doi: 10.1136/hrt.2006.097816

Submitted 20.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Павлюков Р.А. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Information about authors:

Pavlyukov R.A. - postgraduate of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konorev M.R. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: roman377@email.cz – Павлюков Роман Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: roman377@email.cz – Roman A. Pavlyukov.

АДЪЮВАНТНАЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ШЛЯХТУНОВ Е.А., СЕМЕНОВ В.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 64-71.

ADJUVANT CYTOSTATIC THERAPY OF MINIMUM RESIDUAL DISEASE IN BREAST CANCER

SHLIAKHTUNOU Y.A., SEMENOV V.M.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):64-71.

Резюме.

Цель – оценить эффективность адъювантных схем цитостатической терапии рака молочной железы (РМЖ) в отношении эрадикации циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и показателей скорректированной опухолеспецифической однолетней безрецидивной и общей выживаемости.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 162 пациентки с верифицированным РМЖ I-IIIc стадии в возрасте $58,16 \pm 9,98$ лет. Все пациентки получали адъювантное лекарственное лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями с учетом стратификации на группы риска.

У всех пациенток исследовалась периферическая кровь на наличие ЦОК. Для идентификации ЦОК изучали экспрессию генов BIRC5 и HER2-neu используя методику ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu относительно исходного уровня ($p < 0,05$). Наиболее эффективное влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК оказывает схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов, позволяющая снизить частоту минимальной остаточной болезни с 84,6% до 30,8% ($p = 0,006$). Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu в 29,6% случаев, а схема AC (EC) – в 26,6% ($p > 0,05$). Применение трастузумаба не привело к достоверному снижению ЦОК, экспрессирующих таргетный ген HER2-neu. Гормонотерапия не приводила к достоверному снижению таргетных ЦОК. Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения является независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания ($RR = 4,904$ (95% ДИ: 1,207–19,929)). Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после системной терапии также является независимым фактором прогрессирования РМЖ ($RR = 3,590$ (95% ДИ: 1,521–8,472)).

Закключение. Наиболее эффективной схемой терапии минимальной остаточной болезни при РМЖ является схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел).

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, рак молочной железы.

Abstract.

Objectives. To assess the effectiveness of adjuvant cytostatic breast cancer therapeutic regimens for eradication of CTCs and parameters of adjusted tumor-specific annual recurrence-free and overall survival.

Material and methods. The study involved 162 female patients with verified breast cancer of the I-IIIc stage at the age of 58.16 ± 9.98 years. All patients received adjuvant drug treatment in accordance with the available recommendations, taking into account risk groups stratification.

In all patients their peripheral blood was studied for the presence of CTCs. For the identification of CTCs the BIRC5 and HER2-neu genes expression was studied using real-time PCR.

Results. The therapy regimens CAF (CEF), AC (EC) AC-T lead to a significant decrease in the frequency of identification of CTCs expressing the BIRC5 and HER2-neu genes with regard to the baseline ($p < 0.05$). The most effective influence on the decrease in the frequency of CTCs detection is provided by the therapeutic scheme of combining anthracyclines with the subsequent administration of taxanes, which reduces the incidence of minimal residual disease from 84.6% up to 30.8% ($p = 0.006$). The most frequently used regimen of CAF (CEF) therapy was effective in eradicating CTCs expressing BIRC5 and HER2-neu genes in 29.6% of cases, and that of AC (EC) therapy – in 26.6% ($p > 0.05$). The use of trastuzumab did not result in a significant decrease in CTCs expressing the target HER2-neu gene. Hormonotherapy did not lead to a significant decrease of target CTCs. The presence of BIRC5 and HER2-neu mRNAs positive CTCs prior to the initiation of treatment is an independent prognostic factor of the disease progression ($RR = 4.904$ (95% CI: 1.207-19.929)). The preservation of BIRC5 and HER2-neu mRNA positive CTCs after systemic therapy is also an independent factor of the progression of breast cancer ($RR = 3.590$ (95% CI: 1.521-8.472)).

Conclusions. The most effective regimen for the treatment of minimal residual disease in breast cancer is the therapeutic scheme of combining anthracyclines with the subsequent administration of taxanes (paclitaxel, docetaxel).

Key words: *minimal residual disease, breast cancer.*

Решение о тактике проведения адъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) и, главным образом, системной терапии должно основываться на предсказании чувствительности к конкретному виду лечения, с оценкой пользы от его применения и индивидуальном риске рецидива.

Наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови пациенток после радикальной операции определяется понятием «минимальная остаточная болезнь» (МОБ). Доказано, что последовательная оценка количества и качества ЦОК в течение лечения при метастатическом РМЖ обеспечивает достоверную оценку клинических исходов и представляет собой более точный индикатор ответа на лечение по сравнению с существующими рентгенологическими методами визуализации [1-3]. Кроме того, было показано, что количество ЦОК превосходит по прогностической ценности метаболическую визуализацию ПЭТ/КТ с 2- [фтор-18] фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой [4]. Однако данный вопрос в контексте первичного неметастатического РМЖ и адъювантного лекарственного лечения остается открытым.

Цель работы – оценить эффективность адъювантных схем цитостатической терапии РМЖ в отношении эрадикации ЦОК и показателей скорректированной опухолеспецифической однолетней безрецидивной и общей выживаемости.

Материал и методы

В проспективном исследовании приняли участие 162 пациентки с верифицированным первичным неметастатическим РМЖ, которые получали лечение в период с 2015-2016 гг. в УЗ

«Витебский областной клинический онкологический диспансер». Средний возраст пациенток составил ($M \pm SD$) $58,16 \pm 9,98$ с индивидуальными колебаниями от 31 до 91 лет. Клиническая характеристика опухолевого процесса представлена в таблицах 1 и 2.

Все пациентки получали адъювантное лекарственное лечение в показанных дозах и режимах в соответствии с имеющимися рекомендациями (алгоритмами) [5] с учетом стратификации на группы риска. Были применены следующие схемы химиотерапии: AC (доксорубин, циклофосфан), EC (эпирубин, циклофосфан), CAF (циклофосфан, доксорубин, фторурацил), CEF (циклофосфан, эпирубин, фторурацил), AC-T (доксорубин, циклофосфан, паклитаксел), T-Траст (паклитаксел с трастузумабом) и гормонотерапия (ГТ).

У всех пациенток до начала лечения, после операции и после каждого двух курсов, а также после завершения химиотерапии исследовалась периферическая кровь на наличие ЦОК. У женщин забирался образец периферической крови из локтевой вены утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с K2ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК и хранился при 4°C до исследования. Образцы обрабатывались немедленно или не позднее, чем через четыре часа после забора крови.

Обогащение и выделение ЦОК проводились с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно-связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBead Maxi Reagent Kit and anti-

Таблица 1 – Клинико-анатомическая характеристика первичной опухоли (n=162)

Категория, значение		n	%
T	1	87	53,70
	2	70	43,21
	3	4	2,47
	4	1	0,62
N	0	78	48,15
	1	63	38,89
	2	7	4,32
	3	14	8,64
Стадия	I	54	33,33
	IIA	54	33,33
	IIB	28	17,28
	IIIA	8	4,94
	IIIB	1	0,62
	IIIC	15	9,26

Таблица 2 – Патоморфологическая характеристика первичной опухоли (n=162)

Категория, значение		n	%
Морфологическое строение карциномы	тубулярная	1	0,62
	медулярная	3	1,85
	муцинозная	3	1,85
	неспецифическая	22	13,58
	дольковая	34	20,99
	протоковая	99	61,11
Степень дифференцировки	G1	5	3,09
	G2	71	43,83
	G3	86	53,09
Лимфо-венозно-сосудистая инвазия	LVSI+	136	83,95
	LVSI-	26	16,05
Молекулярно-биологический подтип опухоли	люминальный A	79	48,77
	люминальный B HER2-	41	25,31
	люминальный B HER2+	9	5,56
	гипер HER2 экспрессирующий	11	6,79
	трижды негативный (базальный)	22	13,58

human CD326 S-pluriBead, Германия).

Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО СИВитал, Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии генов в режиме реального времени. Для анализа экспрессии генов HER2-neu и BIRC5 использовали оригинальные тест-системы для определения экспрессии Survivin и Her2-neu сДНК транскрипции методом REAL-TIME ПЦР (ООО СИВитал, Беларусь).

Статистическая обработка данных проводи-

лась в соответствии с современными требованиями к проведению медико-биологических исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными величинами.

При проверке распределения на нормальность количественных признаков по критериям Лиллиефорса и Шапиро-Уилка было установлено, что количественные признаки не подчиняются нормальному закону распределения. Характеристика данных количественных признаков представлена в виде медианы (Me), интерквартильного диапазона (LQ/UQ), минимального и максимального значений (min, max).

Сравнение двух групп по количественным

признакам, не соответствующим нормальному закону распределения, проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным порядковым признакам осуществлялось по критерию Манна-Уитни, качественным номинальным – по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона, по качественным бинарным – по критериям χ^2 с поправкой Йетса и точному критерию Фишера в соответствии с условиями их применимости.

Для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения и качественных порядковых признаков – ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двухсторонними. Статистическая обработка результатов произведена с использованием программы SPSS Statistics 10.0.

Результаты

При сравнении эффективности различных схем системной терапии РМЖ в отношении элиминации из периферического кровотока мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК установлено следующее. Системная терапия, а именно схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста относительно исходного уровня, полученного до начала специального противоопухолевого лечения ($p < 0,05$). Наиболее существенно влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК в периферической крови пациенток, страдающих РМЖ, оказывает схема терапии сочетания антрациклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел), позволяющая снизить частоту МОБ по сравнению с другими

Таблица 3 – Эффективность различных схем системной адъювантной терапии РМЖ в отношении элиминации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК

Схема адъювантной системной терапии РМЖ	Частота выявления мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК						p
	до операции		после операции		после системной терапии		
	абс	%	абс	%	абс	%	
AC/EC (n=45)	33	73,3	22	48,9	21	46,7	0,006
CAF/CEF (n=46)	37	80,4	21	45,7	23	50,0	
AC-T (n=16)	11	84,6	6	46,2	4	30,8	
T-Траст (n=20)	13	65,0	8	40,0	10	50,0	
ГТ (n=35)	22	62,9	21	60,0	15	42,9	

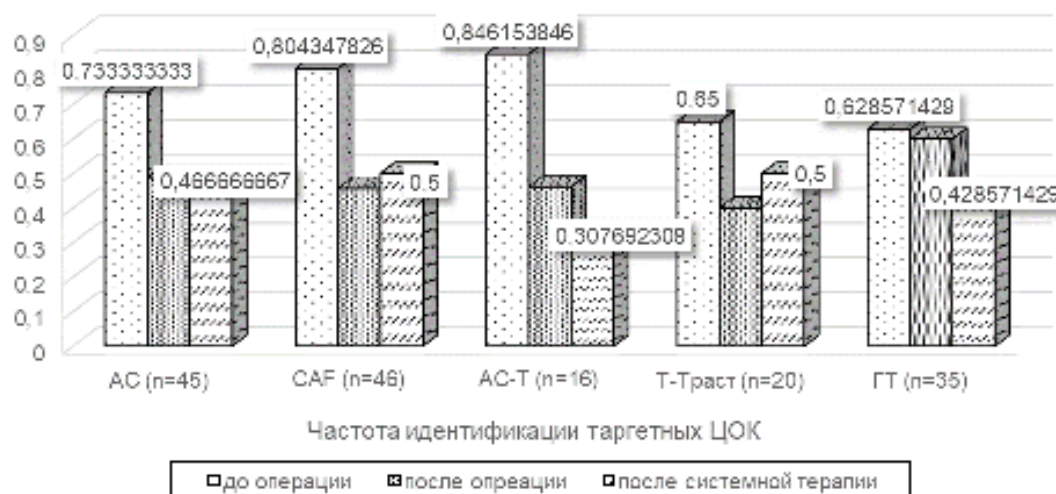


Рисунок 1 – Эффективность различных схем системной адъювантной терапии РМЖ в отношении эрадикации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных циркулирующих опухолевых клеток.

схемами с 84,6% до 30,8% ($p=0,006$) (табл. 3, рис. 1).

Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 HER2-neu, в 29,6% случаев, что было сопоставимо с результатами терапии по схеме AC (EC) – 26,6% ($p>0,05$). Как ни удивительно, но таргетное применение моноклонального антитела трастузумаба оказалось менее эффективным в отношении ЦОК, экспрессирующих таргетный для данного лекарственного средства ген рецептора эпидермального фактора роста HER2-neu. Гормонотерапия также не приводила к достоверному снижению таргетных ЦОК ($p>0,05$).

Важным знанием, полученным в ходе этого исследование, явились данные отражающие взаимосвязь наличия мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК до операции, сохранения их после операции и системной терапии с клинико-анатомическими характеристиками первичной опухоли, а также ее патологоанатомическими и молекулярно-биологическими особенностями.

Анализируя полученные данные, обращаем внимание на то, что имеет место достоверное изменение частоты идентификации мРНК BIRC5 и мРНК HER2-neu положительных ЦОК в периферической крови пациенток, страдающих РМЖ, от исходного уровня до начала лечения, т.е. до операции и после завершения системной терапии, которое достоверно сопряжено с размерами первичной опухоли Т ($p=0,042$), наличием пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов и их количеством N+ ($p=0,049$). Таким образом, согласно проведенному статисти-

стическому анализу, частота выявления МОБ по экспрессии гена BIRC5 и HER2-neu в контексте применения противоопухолевой терапии (операция, химиотерапия, гормонотерапия) зависит от стадии опухолевого процесса ($p=0,012$).

При анализе относительных рисков прогрессирования РМЖ в контексте наличия ЦОК, экспрессирующих таргетные гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста, до начала специальной противоопухолевой терапии, а также в контексте МОБ после завершения лечения получены следующие данные.

После завершения комплексного лечения в течение одного года прогрессирование заболевания было диагностировано у 29 пациенток, что составило 17,9%. Из них умерло в течение этого года 4 женщины. Таким образом, общая однолетняя скорректированная опухольспецифическая выживаемость составила 97,53%, скорректированная безрецидивная опухольспецифическая выживаемость составила 82,1%.

При анализе данных, представленных на рисунке 2, обращает на себя внимание, что более половины пациенток, у которых был диагностирован прогресс заболевания (59%), получили адъювантную ПХТ по схеме CAF, 28% получили схему AC. У 17% женщин прогрессирование развилось на фоне гормонотерапии. Лишь у одной пациентки (3%) возврат болезни произошел после таксансодержащей схемы ПХТ AC-T.

Следует отметить, что в данной группе пациенток у 24 из 29 (82,7%) имело место диссеминация опухолевых клеток до начала лечения, подтвержденная идентификацией мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК. Кроме того, по-

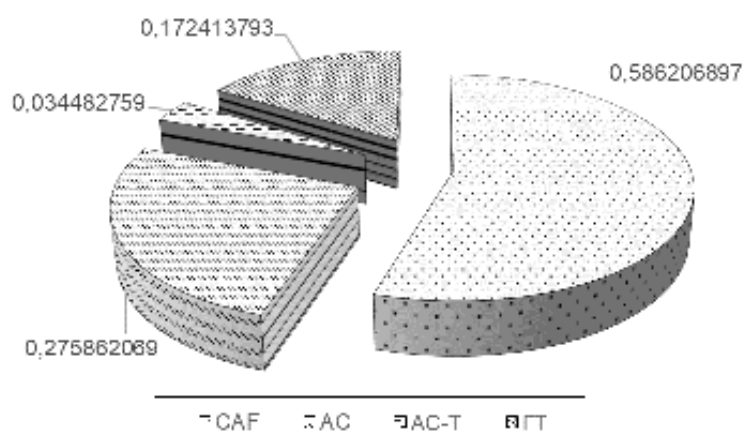


Рисунок 2 – Схемы адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы, проведенные пациенткам до прогрессирования заболевания (n=29).

сле завершения всей программы противоопухолевой терапии у 17 (58,6%) женщин данные опухолевые клетки сохранялись в периферической крови.

При расчете и анализе относительных рисков прогрессирования в зависимости от наличия и отсутствия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и после завершения были получены следующие данные (табл. 4).

Согласно представленным данным в таблице 4 относительный риск прогрессирования РМЖ при наличии ЦОК, экспрессирующих таргетные гены, составляет 4,904 (95% ДИ: 1,207–19,929), данные достоверны (нижняя граница 95% ДИ>1). Относительный риск прогрессирования РМЖ после завершения специального комплексного противоопухолевого лечения и с подтвержденной МОБ (мРНК BIRC5 и HER2-neu положительные ЦОК) несколько ниже и со-

ставляет 3,590 (95% ДИ: 1,521–8,472), но данные также достоверны (нижняя граница 95% ДИ>1). Однако достоверной разницы в относительных рисках не получено.

Показатели относительных шансов прогрессирования заболевания представлены в таблице 5.

Обсуждение

Данное исследование ставит перед собой цель предоставить ценную клиническую информацию для лечения пациенток, страдающих РМЖ, и главным образом рассматривает вопрос о том, следует ли изменить существующий протокол лечения женщин в соответствии с константным обнаружением функционально активных ЦОК в периферической крови после трех-шести недель терапии вместо того, чтобы ждать появле-

Таблица 4 – Показатели относительных рисков прогрессирования РМЖ после лечения в зависимости от наличия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и сохранения их после лечения

Показатели рисков	Значения	
	Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения	Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после лечения
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,209	0,256
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,043	0,071
Относительный риск (RR)	4,904	3,590
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,715	0,438
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,207	1,521
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	19,929	8,472
Снижение относительного риска (RRR)	3,904	2,590
Разность рисков (RD)	0,166	0,185
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	6,019	5,406
Чувствительность (Se)	0,923	0,769
Специфичность (Sp)	0,331	0,574

Таблица 5 – Показатели относительных шансов прогрессирования РМЖ после лечения в зависимости от наличия мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения и сохранения их после лечения

Показатели рисков	Значения	
	Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения	Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после лечения
Отношение шансов (OR)	5,934	4,483
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,758	0,497
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,343	1,693
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	26,227	11,868

ния клинических и рентгенологических доказательств прогрессирования опухолевого процесса.

22 из 29 пациенток были отнесены к группе промежуточного (9) и высокого (13) риска прогрессирования. Согласно данным экспертов St. Gallen 2015 [6], химиотерапия показана в абсолютном большинстве случаев при базальном РМЖ, HER-позитивном раке, а также при HER2-негативном люминальном Б раке [степень доказательности IA]. Абсолютная польза от применения химиотерапии более выражена у пациенток с эстроген-негативными опухолями. При гормонопозитивных опухолях химиотерапия оказывает свое действие, как считается, через подавление функции яичников [7]. Наиболее часто используемые режимы АПХТ содержат антрациклины и/или таксаны. Четыре цикла доксорубицина с циклофосфаном (АС) считаются эквивалентным шести курсам CMF. Важным моментом является тот факт, что не доказана [I, C] дополнительная польза от шести циклов трехкомпонентной антрациклин-содержащей схемы циклофосфан доксорубин (эпирубин) фторурацил (CAF/CEF) [8].

Добавление таксанов повышает эффективность химиотерапии вне зависимости от возраста, статуса лимфоузлов, размера и гистологической степени злокачественности опухоли, экспрессии рецепторов гормонов и использования тамоксифена [8]. Последовательное применение антрациклинов и таксанов обладает преимуществом перед их одновременным применением [I, B] [9.]. Имеются данные о том, что последовательность «таксаны-антрациклины» может быть более эффективной, чем традиционное применение антрациклинов с последующим переходом на таксаны [10]. В целом, режимы, содержащие антрациклины и таксаны, снижают смертность от РМЖ на треть [8].

Результаты данного исследования также подтверждают эффективность таксансодержащей схемы адъювантного системного лечения РМЖ в отношении эрадикации ЦОК и лечения МОБ.

Заключение

Наличие мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК до начала лечения является независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания (RR=4,904 (95% ДИ: 1,207-19,929)). Сохранение мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК после системной терапии также является независимым фактором прогрессирования РМЖ (RR=3,590 (95% ДИ:

1,521-8,472)). Системная терапия, а именно схемы терапии CAF (CEF), AC (EC) AC-T приводят к достоверному снижению частоты идентификации ЦОК, экспрессирующих гены сурвивина и рецептора эпидермального фактора роста относительно исходного уровня, полученного до начала специального противоопухолевого лечения ($p<0,05$). Наиболее существенное влияние на уменьшение частоты выявления ЦОК в периферической крови пациенток страдающих РМЖ, оказывает схема терапии сочетания антрициклинов с последующим назначением таксанов (паклитаксел, доцетаксел), позволяющая снизить частоту МОБ по сравнению с другими схемами с 84,6% до 30,8% ($p=0,006$). Наиболее часто применяемая схема терапии CAF (CEF) оказалась эффективной в отношении эрадикации ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 HER2-neu, в 29,6% случаев, что было сопоставимо с результатами терапии по схеме AC (EC) – 26,6% ($p>0,05$). Таргетное применение моноклонального антитела трастузумаба не привело к достоверному снижению ЦОК, экспрессирующих таргетный для данного лекарственного средства ген HER2-neu. Гормонотерапия также не приводило к достоверному снижению таргетных ЦОК ($p>0,05$). Критическим моментом для анализа эффективности адъювантной ПХТ по наличию мРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК является исследование периферической крови после завершения 2 курса ПХТ.

Литература

1. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival / D. F. Hayes [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2006 Jul. – Vol. 12, N 14, pt. 1. – P. 4218–4224.
2. Circulating tumor cells versus imaging- predicting overall survival in metastatic breast cancer / G. T. Budd [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2006 Nov. – Vol. 12, N 21. – P. 6403–6409.
3. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer / M. C. Liu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009 Nov. – Vol. 27, N 31. – P. 5153–5159.
4. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden / M. Cristofanilli [et al.] // Clin. Breast. Cancer. – 2007 Feb. – Vol. 7, N 6. – P. 471–479.
5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. : вып. 2 / под ред. О. Г. Суконо, С. А. Красного. – Минск : Проф. изд., 2012. – 508 с.
6. Руководство по лечению раннего рака молочной железы / В. Ф. Семглазов [и др.]. – СПб. : Книга по Требованию, 2016. – 154 с.
7. Swain, S. M. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose / S. M. Swain, J. H. Jeong, N. Wolmark // N.

- Engl. J. Med. – 2010 Dec. – Vol. 363, N 23. – P. 2268–2270.
8. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials / R. Peto [et al.] ; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // Lancet. – 2012 Feb. – Vol. 379, N 9814. – P. 432–444.
9. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative,

- HER2-positive breast cancer / S. M. Tolaney [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015 Jan. – Vol. 372, N 2. – P. 134–141.
10. Viale, G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response / G. Viale // Breast. – 2015 Nov. – Vol. 24, suppl. 2. – P. S23–S25.

Поступила 20.04.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. Clin Cancer Res. 2006 Jul;12(14 Pt 1):4218–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2821.
2. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, et al. Circulating tumor cells versus imaging-predicting overall survival in metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2006 Nov;12(21):6403–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1769.
3. Liu MC, Shields PG, Warren RD, Cohen P, Wilkinson M, Ottaviano YL, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(31):5153–9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6664.
4. Cristofanilli M, Broglio KR, Guarneri V, Jackson S, Fritsche HA, Islam R, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden. Clin Breast Cancer. 2007 Feb;7(6):471–9.
5. Sukonko OG, Krasnoy SA, red. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumors: sb nauch st: vyp 2. Minsk, RB:

- Prof izd; 2012. 508 p. (In Russ.)
6. Semeglazov VF, Semeglazov VV, Krivorot'ko PV, Paltuev RM, Dashyan GA, Semiglazova TYu, i dr. Guidelines for the treatment of early breast cancer. Saint-Petersburg, RF: Kniga po Trebovaniu; 2016. 154 p. (In Russ.)
7. Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose. N Engl J Med. 2010 Dec;363(23):2268–70. doi: 10.1056/NEJMc1009616.
8. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb;379(9814):432–44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
9. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan;372(2):134–41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281.
10. Viale G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response. Breast. 2015 Nov;24 Suppl 2:S23–5. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.007.

Submitted 20.04.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

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:

Shliakhtunou Y.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor 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;

<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

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, 210009, 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: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Шляхтунов Евгений Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, 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: Evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru – Yauheni A. Shliakhtunou.

ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИИЗОНОНИЛФТАЛАТА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

ГРЫНЧАК В.А., СЫЧИК С.И., ВЛАСЕНКО Е.К., ИЛЮКОВА И.И., АФОНИН В.Ю.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 72-77.

THE PECULIARITIES OF THE EMBRYOTOXIC ACTION OF DIISONONYL PHTHALATE IN EXPERIMENTS ON LABORATORY ANIMALS

GRYNCHAK V.A., SYCHIK S.I., VLASENKO E.K., IL'YUKOVA I.I., AFONIN V.Y.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):72-77.

Резюме.

Изучение особенностей токсического действия диизононилфталата на лабораторных животных показало иницирование тератогенных эффектов у крыс при внутрижелудочном введении самкам на протяжении периода беременности. Уровень воздействия 10000 мг/кг фталата характеризовался увеличением общей постимплантационной и эмбриональной смертности, наличием множественных (сочетанных) пороков развития эмбрионов. Постнатальное развитие потомства характеризовалось нарушением функции эндокринной системы: щитовидной и половых желез, приводящим к развитию первичной тестикулярной недостаточности и тиреотоксикозу. В эксперименте установлена максимально недействующая доза 10 мг/кг. Элементами механизма эмбриотоксического действия диизононилфталата являются нарушения процессов клеточной дифференцировки, ДНК-повреждающее действие и цитотоксические свойства фталата, которые приводили к образованию полиплоидных клеток в селезенке при однократном внутрибрюшинном воздействии фталата в опытах на белых мышах, и к накоплению лейкоцитов периферической крови с нарушениями генетического аппарата и дифференцировки (накопление сегментоядерных клеток, микроядер, клеток с признаками некроза) при субхроническом внутрижелудочном введении самкам белых крыс.

Ключевые слова: диизононилфталат (ДИНФ), эмбриотоксичность, эндокринная система, гормоны, клеточный цикл.

Abstract.

The study of the peculiarities of diisononyl phthalate toxic effects on laboratory animals showed the initiation of teratogenic effects in rats on intragastric administration to females during the gestation period. The exposure level of 10,000 mg/kg of phthalate was characterized by an increase in total postimplantation and embryonic mortality, the presence of multiple (combined) malformations of embryos. Postnatal development of the offspring was characterized by the disturbance of the endocrine system function: the thyroid and sex glands, leading to the development of primary testicular insufficiency and thyrotoxicosis. In the experiment, the most inactive dose was 10 mg/kg. Elements of the embryotoxic action mechanism of diisononyl phthalate are the disturbances in the processes of cell differentiation, DNA damaging effect and cytotoxic properties of phthalate, which led to the formation of polyploid cells in the spleen on single intraperitoneal impact of phthalate in experiments on white mice, and accumulation of peripheral blood leukocytes with disorders of the genetic apparatus and differentiation (accumulation of segmented cells, micronuclei, cells with the signs of necrosis) on subchronic intragastric introduction to male white rats.

Key words: diisononyl phthalate, DINP, embryotoxicity, endocrine system, hormones, cell cycle.

В настоящее время широкое применение для производства изделий на полимерной основе находит новое соединение – диизононилфталат (ДИНФ), химические свойства которого позволяют отказаться от существующих пластификаторов – дибутилфталата и диоктилфталата.

По данным Всемирной организации здравоохранения, фталаты оказывают негативное воздействие на эндокринную и нервную системы, обладают способностью индуцировать ряд отдаленных эффектов, включая канцерогенные. В частности, соединения с такими свойствами присутствуют в изделиях медицинского назначения, что требует проведения полной токсикологической оценки и гигиенического регламентирования ДИНФ в данном виде продукции.

Одним из компонентов изучения возможного отрицательного воздействия вредного химического фактора является идентификация опасности репродуктивной токсичности, что достигается путем экстраполяции на человека экспериментальных данных, полученных в опытах на целостном организме животного. Объектом исследования послужил диизононилфталат – сложный эфир фталевой кислоты, представляющий собой прозрачную бесцветную маслянистую жидкость, без запаха, практически нерастворимую в воде, регистрационный № CAS: 28553-12-0, эмпирическая формула $C_{26}H_{42}O_4$, молярная масса 418,62 г/моль, плотность 0,97 г/см³.

Целью настоящих исследований являлось изучение отдельных аспектов механизма влияния диизононилфталата на репродуктивную функцию белых крыс с учетом изменений, возникающих в постнатальном развитии.

Материал и методы

Изучение эмбриотоксичности проводили по методу, предложенному А.А. Динерман [1]. Суть данного метода заключается в комбинированной схеме постановки эксперимента по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия с учетом состояния потомства в постнатальном периоде при многократном внутрижелудочном введении изучаемого фталата в дозах 10, 100, 1000 и 10000 мг/кг самкам белых крыс на протяжении периода беременности. Наличие аномалий развития внутренних органов эмбрионов определяли с помощью метода сагиттальных срезов, предложенного W. Wilson в модификации [2]. Все срезы просматривали с помощью бино-

кулярной лупы МБС-1 (Россия). Изучение состояния потомства в постнатальном периоде проводили с использованием показателей физического развития (массы и длины тела), гормонального статуса (наборы ХЕМА, Россия, автоматический фотометр для микропланшетов ELX808 BioTek Instruments Inc, США), функциональных и морфометрических показателей гонад. Морфофункциональные показатели гонад изучали по показателям общей концентрации сперматозоидов, концентраций подвижных и неподвижных сперматозоидов, средней скорости подвижных сперматозоидов при помощи спермоанализатора БИОЛА АФС-500-2 (Россия).

Для более детального изучения механизмов (особенностей) токсического действия ДИНФ применяли цитогенетические методы исследования. При однократном внутрибрюшинном введении ДИНФ в концентрации 2000 мг/кг через 24 часа проведен метафазный анализ аберраций хромосом в клетках костного мозга и селезенки аутбредных белых мышей массой 18-20 грамм [3]. Контрольная и опытная группы содержали по 3 особи самцов, от каждого животного учитывали 100 метафаз в костном мозге и селезенке. Перед взятием костного мозга и селезенки животным за 1,5-2 часа для накопления метафаз вводили внутрибрюшинно 0,1% раствор колхицина в объеме 0,2 мл/мышь.

Цитогенетическое исследование мазков крови (по 300 лейкоцитов на каждый уровень доз) производили на светооптическом уровне при помощи микроскопа Zeiss (Германия) при субхроническом (5 дней в неделю в течение 2-месячного опыта) воздействии доз 100, 1000 и 10000 мг/кг ДИНФ на организм самцов белых крыс.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами. Различия между контрольными и опытными группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обращение с животными соответствовало основным этическим принципам надлежащей лабораторной практики [4].

Результаты и обсуждение

На протяжении эксперимента (период беременности и роды) гибель и клинические признаки интоксикации самок крыс в опытных группах и контроле отсутствовали. Изучение эмбрионального развития потомства крыс в дозе 10000 мг/кг достоверно показало снижение числа живых

эмбрионов и среднего числа особей в помете на одну самку по сравнению с контролем. Увеличилось число погибших эмбрионов, как следствие достоверно изменилась общая эмбриональная и постимплантационная смертность. В остальных опытных группах показатели оставались в пределах нормального эмбриогенеза.

При внешнем осмотре эмбрионов и при изучении состояния их внутренних органов методом сагиттальных срезов контрольной группы и группы при воздействии 10 мг/кг ДИНФ отклонений от анатомической нормы не обнаружено. В опытной группе при воздействии 100 мг/кг фталата установлено уменьшение размера глазных яблок у 5 эмбрионов (микрофтальмия, 4,8%). Эта же аномалия развития наблюдалась и в группах, получавших 1000 и 10000 мг/кг изучаемого соединения, при этом выявлен ряд аномалий развития плодов: частичное отсутствие свода черепа, черепно-мозговая грыжа, гидроцефалия, анэнцефалия, микрогнатия, гипоплазия нижней доли легкого, отсутствие межжелудочковой перегородки, эвентрация кишечника и/или печени. Доза 10000 мг/кг ДИНФ вызывала множественные пороки развития, которые характеризовались сочетанием эвентрации кишечника и/или печени, микрофтальмии, анэнцефалии, гидроцефалии, акронии, отсутствием межжелудочковой перегородки. Таким образом, морфологически были обнаружены признаки выраженного негативного (тератогенного) действия на плод.

Наблюдения за процессом постнатального развития крысят проводили, начиная со дня рождения до 60-дневного возраста. Установлено, что по параметрам физического развития подопытные крысята не отличались от контрольных. Так, независимо от групповой принадлежности, отлипание ушной раковины у крысят наступало на 2-3 день жизни, обрастание шерстью на 5-6 дни, прорезывание резцов на 8-9 день жизни, открытие глаз – на 13-16 день жизни.

При изучении показателей состояния репродуктивной системы потомства (самцы крыс) на 60-й день жизни произведено умерщвление животных подопытных групп методом мгновенной декапитации. Макроскопическое обследование семенников и придатков у животных всех групп не обнаружило видимой патологии. В подопытных группах не наблюдалось достоверных отклонений показателей, характеризующих генеративную функцию – ориентировочные коэффициенты масс семенников и придатков, общей

концентрации, концентрации подвижных и неподвижных сперматозоидов, средней скорости подвижных сперматозоидов.

Результаты исследования гормонального статуса потомства белых крыс свидетельствуют о том, что воздействие ДИНФ в дозах 100 и 1000 мг/кг вызывает у самцов достоверное повышение уровней общего тироксина в 2,3 и 2,0 раза, тиреотропного гормона – в 2,3 и 2,1 раза, снижение концентрации тестостерона в 2,9 и 2,3 раза по сравнению с контролем. В диапазоне изученных доз фталат не оказывал влияния на уровни свободного трийодтиронина и свободного тироксина, кортизола, дигидроэпиандростерона-сульфата, 17-ОН-прогестерона, прогестерона, эстрадиола, лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов, тиреоглобулина у животных в постнатальном периоде. Доза 10 мг/кг ДИНФ не приводила к сдвигам гормонального статуса самцов потомства и в условиях данного эксперимента является максимально недействующей.

Как следует из полученных данных, у животных в постнатальном периоде развития изучаемый фталат вызывает гиперфункцию щитовидной железы вторичного характера с локализацией патологического процесса в звене управления: гипоталамусе и/или гипофизе. На это прежде всего указывает увеличение уровня тиреотропного гормона на 134% и 108% с одновременным повышением количества общего тироксина на 127% и 102% в дозах 100 и 1000 мг/кг ДИНФ, соответственно. Указанные гормональные сдвиги свидетельствуют о развитии тиреотоксикоза [5], вызванного повреждающим действием ДИНФ в период эмбриогенеза.

Важной особенностью токсического действия ДИНФ является его антиандрогенная активность, которая проявляется у самцов потомства снижением уровня тестостерона на 66% и 56% при воздействии доз 100 и 1000 мг/кг, соответственно. Принимая во внимание тенденцию к увеличению продукции гонадотропинов (лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов) при воздействии указанных доз ДИНФ, такие нарушения в системе «гипоталамус-гипофиз-половые железы» указывают на наличие первичной тестикулярной недостаточности [5].

Таким образом, исследование гормонального статуса потомства белых крыс выявило сдвиги постнатального развития, вызываемого воздействием ДИНФ в период беременности, которые проявляются нарушением функции эн-

докринной системы: щитовидной и половых желез, затрагивая систему обратной регуляции «головной мозг-эндокринная железа». Изменение функционирования структур головного мозга у потомства может быть связано с наличием тератогенных эффектов изучаемого соединения – анэнцефалией, гидроцефалией, акранией, зарегистрированных в период эмбриогенеза.

Анализ цитогенетических препаратов костного мозга и селезенки показал, что ДИНФ в дозе 2000 мг/кг при однократном внутрибрюшинном введении белым крысам не вызывает через 24 часа достоверного увеличения аберраций хромосом ($p > 0,05$) в анализируемых органах. Так, на 100 учитываемых клеток процент аберрантных метафаз костного мозга составил в контроле – 1,0 [1,0;2,0], в опытной группе – 1,0 [1,0;3,0], в селезенке составил в контроле – 1,0 [0,0;1,0], в опытной группе – 0,0 [0,0;1,0]. При этом аберрации представлены одиночными фрагментами хромосом.

На цитогенетических препаратах также проведен анализ числа клеток с признаками карioreксиса (апоптоза) и полиплоидов на 100 учитываемых метафаз. Установлено отсутствие клеток с признаками апоптоза (интерфазный тип гибели) в костном мозге контрольной и опытной групп. В селезенке, для клеток которой характерна интерфазная гибель, обнаружено, что в опытной группе количество клеток с признаками апоптоза составило 1,0 [1,0;1,0], что оказалось в 5 раз меньше ($p < 0,05$) чем в контрольной – 5,0 [4,0;6,0].

Подсчет числа полиплоидов показал, что в костном мозге, где характерно присутствие большого числа таких клеток в норме, различий между контролем – 47,0 [41,0;50,0] и опытной группой – 45,0 [38,0;46,0] не обнаружено. В селезенке лабораторных животных опытной группы зарегистрировано увеличение числа полиплои-

дов в 4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$): в опыте – 8,0 [6,0;10,0], в контрольной группе – 2,0 [1,0;3,0] на 100 метафаз.

Следовательно, при однократном внутрибрюшинном введении белым мышам ДИНФ не проявляет мутагенных свойств (не увеличивает число хромосомных аберраций в костном мозге и селезенке), но приводит к изменению процессов деления, дифференцировки и гибели клеток селезенки, что может оказывать влияние на кроветворение и иммунитет. Образование полиплоидных клеток может считаться маркером токсического действия изучаемого фталата.

Цитогенетический анализ мазков крови показал, что внутрижелудочное введение ДИНФ в условиях субхронического опыта вызывало у самцов белых крыс увеличение количества лейкоцитов с нарушениями генетического аппарата (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, воздействие изучаемого фталата в дозах 100 мг/кг и 10000 мг/кг приводило к увеличению количества клеток с микроядрами 4 типа в 10,7 раза и 6,4 раза ($p < 0,05$), соответственно. Доза 100 мг/кг ДИНФ характеризуется достоверным увеличением количества сегментоядерных лейкоцитов в 3,2 раза по отношению к контролю. При воздействии доз 1000 мг/кг и 10000 мг/кг фталата зарегистрировано увеличение количества лейкоцитов с признаками некроза в 6,1 раза и 5,1 раза ($p < 0,05$), соответственно.

Таким образом, в диапазоне изученных доз ДИНФ способен вызывать различные повреждающие эффекты генетических структур: так, наименьшая испытанная доза 100 мг/кг усиливает процессы клеточной дифференцировки (пролиферации) с одновременным увеличением количества микроядер. Увеличение уровня воздействия до 1000 мг/кг приводит к реализации цитотоксического действия фталата – регистрируется повы-

Таблица 1 – Показатели состояния генетических структур лейкоцитов крови белых крыс при внутрижелудочном введении ДИНФ в субхроническом опыте, $M \pm m$

Доза ДИНФ, мг/кг	Количество клеток с микроядрами, %		Количество полиморфно-ядерных клеток, %		Количество клеток с признаками гибели, %	
	1-3 типа	4 типа	молодые формы	сегментоядерные	некроз	апоптоз
контроль	0,33±0,22	0,17±0,17	4,58±0,83	2,42±1,01	1,17±0,59	0,42±0,22
100	0,17±0,11	1,82±0,63*	6,89±1,08	7,64±2,02*	3,98±1,01	0,33±0,33
1000	0,38±0,20	0,33±0,28	7,24±1,47	4,67±1,03	7,14±1,21*	–
10000	0,25±0,12	1,08±0,42*	6,00±1,00	4,75±0,95	5,92±0,95*	0,50±0,24

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

шение количества клеток с признаками гибели по пути некроза, при этом не наблюдается усиления пролиферативной активности и увеличения количества микроядер. Максимальная испытанная доза 10000 мг/кг химического соединения характеризуется как увеличением количества клеток с признаками некроза, так и увеличением клеток с микроядрами. Т.е. в целом, ДИНФ оказывает влияние на процессы клеточной дифференцировки, обладает ДНК-повреждающим действием и цитотоксическими свойствами, что может являться одним из возможных механизмов его эмбриотоксического (тератогенного) действия.

Заключение

Как показали результаты экспериментов, ДИНФ способен инициировать выраженные тератогенные эффекты у крыс при внутрижелудочном введении самкам на протяжении периода беременности, такие как микрофтальмия, анэнцефалия, гидроцефалия, акрония, микрогнатия, гипоплазия легкого, отсутствие межжелудочковой перегородки, эвентрация кишечника и/или печени. Максимально испытанный уровень воздействия 10000 мг/кг фталата характеризуется увеличением общей постимплантационной и эмбриональной смертности, наличием множественных (сочетанных) пороков развития эмбрионов. При этом постнатальное развитие потомства характеризуется нарушением функции эндокринной системы: щитовидной и половых желез, приводящим к развитию первичной тестикулярной недостаточности и тиреотоксикозу. В эксперименте установлена максимально недействующая доза 10 мг/кг ДИНФ, при которой признаков тератогенного и эмбриотропного действия не выявлено.

References

1. Dinerman AA. The role of environmental pollutants in embryonic development: nauch izd. Moscow, RF; 1980. 192 p. (In Russ.)
2. Dyban AP, Baranov VS, Akimova IM. Basic methodological approaches to test the teratogenic activity of chemical substances. Arkh Anatomii Gistologii Embriologii. 1970;59(1):89-100. (In Russ.)
3. OECD Guidelines for Testing of Chemicals [Internet]: Mammalian bone marrow chromosome aberration test: 475 Adopted 21st July 1997 [cited 2018 Jul 17].

Важнейшими элементами механизма эмбриотоксического действия ДИНФ являются нарушения процессов клеточной дифференцировки, ДНК-повреждающее действие и цитотоксические свойства фталата, которые приводили к образованию полиплоидных клеток в селезенке при однократном внутрибрюшинном воздействии фталата в опытах на белых мышах, и к накоплению лейкоцитов периферической крови с нарушениями генетического аппарата и дифференцировки (накопление сегментоядерных клеток, микроядер, клеток с признаками некроза) при субхроническом внутрижелудочном введении самцам белых крыс.

Литература

1. Динерман, А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития : науч. изд. / А. А. Динерман. – М., 1980. – 192 с.
2. Дыбан, А. П. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ / А. П. Дыбан, В. С. Баранов, И. М. Акимова // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т. 59, № 10. – С. 89–100.
3. OECD Guidelines for Testing of Chemicals [Electronic resource] : Mammalian bone marrow chromosome aberration test : 475 Adopted 21st July 1997. – Mode of access: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948450.pdf>. – Date of access: 17.07.2018.
4. Guide for the care and use of laboratory animals / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. – 8th ed. – Washington, D.C. : The National academies press, 1996.
5. Камышников, В. С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней : учеб. пособие для слушателей системы дополн. образования взрослых по мед. специальностям / В. С. Камышников. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – 584 с.

Поступила 05.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

Available from: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948450.pdf>.

4. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington, D.C.: The National academies press; 1996.
5. Kamysnikov VS. Laboratory diagnostics of internal and surgical diseases: ucheb posobie dlia slushatelei sistemy dopoln obrazovaniia vzroslykh po med spetsial'nostiam. Minsk, RB: Adukatsiya i vykhavanne; 2012. 584 p. (In Russ.)

Submitted 05.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Грынчак В.А. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;

Сычик С.И. – к.м.н, доцент, директор Научно-практического центра гигиены;

Власенко Е.К. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;

Ильюкова И.И. – к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;

Афонин В.Ю. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, Научно-практический центр гигиены.

Information about authors:

Grynchak V.A. – postgraduate, associate research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Sychik S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, director of the Republican Unitary Enterprise, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Vlasenko E.K. – Candidate of Biological Sciences, research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Il'yukova I.I. – Candidate of Medical Sciences, head of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Afonin V.Yu. – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Industrial Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены, лаборатории профилактической и экологической токсикологии. E-mail: grinchakva@gmail.com – Грынчак Виталий Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene, Preventive & Ecological Toxicology Laboratory. E-mail: grinchakva@gmail.com – Vitaly A. Grynchak.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТВЕРДЫМИ ЧАСТИЦАМИ НА ПРИМЕРЕ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ СТРОИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

ПРОСВИРЯКОВА И.А., ШЕВЧУК Л.М.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 78-83.

HYGIENIC EVALUATION OF ATMOSPHERIC AIR POLLUTION BY SOLID PARTICLES ON THE EXAMPLE OF ENTERPRISES FOR MANUFACTURING BUILDING MATERIALS

PROSVIRYAKOVA I.A., SHEUCHUK L.M.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):78-83.

Резюме.

Цель – провести гигиеническую оценку загрязнения твердыми частицами атмосферного воздуха территорий жилой застройки, расположенных в зонах влияния стационарных источников промышленных предприятий по производству строительных материалов.

Материал и методы. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами выполнена на основании результатов расчетов рассеивания промышленных выбросов 30 предприятий по производству строительных материалов и результатов аналитического (лабораторного) контроля на территориях, непосредственно прилегающих к границам санитарно-защитных зон предприятий. Определена степень загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами в районе расположения предприятий по значению показателя «Р», установлена величина индекса качества атмосферного воздуха и уровень риска здоровью населения от воздействия промышленных выбросов твердых частиц.

Результаты. На территориях населенных пунктов, расположенных в зонах влияния промышленных предприятий, отмечаются случаи превышения установленного гигиенического норматива содержания твердых частиц в атмосферном воздухе. Загрязнение атмосферного воздуха твердыми частицами в 79,30% случаев характеризовалась «допустимой» степенью, в 13,80% случаев – «слабой» и в 6,90% случаев – «умеренной» степенью. Прогнозируемый уровень риска варьировал от «приемлемого» до «высокого», уровень прогнозируемой заболеваемости в популяции экспонируемого населения изменялся от фонового до превышающего фоновый в несколько раз.

Заключение. Полученные данные подтверждают актуальность определения дисперсного состава твердых частиц как для оценки качества атмосферного воздуха территорий жилой застройки, так и для оценки влияния мелкодисперсных твердых частиц на здоровье населения.

Ключевые слова: атмосферный воздух, мелкодисперсные твердые частицы, предприятие, риск здоровью, жилая зона.

Abstract.

Objectives. To make a hygienic assessment of the contamination by solid particles of the atmospheric air of residential areas, located in the zones of influence of stationary sources of industrial enterprises for the production of building materials.

Material and methods. The hygienic assessment of atmospheric air pollution by solid particles is based on the results of calculations of the dispersion of industrial emissions of 30 enterprises for the production of building materials and the results of analytical (laboratory) monitoring in the areas directly adjacent to the boundaries of the sanitary protection zones of enterprises. The degree of atmospheric air pollution by solid particles in the area of the location of enterprises has been determined by the «P» indicator value, the value of the air quality index and the level of the population's health

risk from industrial emissions of particulate matter have been also established.

Results. On the territories of settlements located in the zones of influence of industrial enterprises, there are cases of excess of the established hygienic norm of the content of particulate matter in the atmospheric air. Ambient air pollution by solid particles in 79.30% of cases was characterized by an «acceptable» degree, in 13.80% of cases – «weak» and in 6.90% of cases - by a «moderate» degree. The predicted level of risk varied from «acceptable» to «high», the level of predicted morbidity in the exposed population varied from background to exceeding background by several times.

Conclusions. The obtained data confirm the urgency of the determination of the particulates disperse composition, both for assessing the quality of the atmospheric air in the residential areas and the effect of fine-disperse solid particles on the health of the population.

Key words: ambient air, fine-disperse particulates, enterprise, health risk, residential area.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения мелкодисперсная пыль ежегодно обуславливает 3% случаев смерти от кардиопульмональной патологии и 5% от рака легких. По имеющимся оценкам мелкодисперсные частицы являются причиной воспалительных реакций в легких, развития респираторных симптомов, обострения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, увеличения приема лекарственных средств, а также роста госпитализации и смертности [1].

В Республике Беларусь вклад твердых частиц в уровень многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха составляет от 7 до 25%. Твердые частицы входят в пятерку загрязняющих веществ, которые формируют 70% технологических выбросов [2]. В то же время, в действующей на территории Республики Беларусь системе мониторинга уровней загрязнения атмосферного воздуха не предусмотрен производственный контроль технологических выбросов мелкодисперсных твердых частиц. На сегодняшний день недостаточно данных о дисперсности твердых частиц и характере их распространения в атмосфере. В существующей практике установления размеров санитарно-защитных зон не предусмотрен учет дисперсного состава твердых частиц. Не проводится учет выбросов различных фракций твердых частиц в атмосферу на стадии проектирования, что значительно снижает точность определения зон влияния производственных источников на прилегающие территории.

На промышленных предприятиях по производству строительных материалов большинство технологических процессов влечет за собой образование твердых частиц. С образованием полидисперсных твердых частиц связаны процессы дробления, помола, смешения, хранения и транспортировки сухих измельченных металлов, порошков с малой степенью дисперсности. Вы-

бросы промышленных предприятий содержат в себе твердые частицы размером от 0,5 до 200 микрон. Однако наибольший интерес представляют частицы аэродинамическим размером менее 10 микрон, так как они практически не улавливаются наиболее распространенными в промышленности пылеочистными установками, в отличие от более крупных частиц, улавливаемых до 90-95% [3].

Цель исследования – провести гигиеническую оценку загрязнения твердыми частицами атмосферного воздуха территорий жилой застройки, расположенных в зонах влияния стационарных источников промышленных предприятий по производству строительных материалов.

Материал и методы

В выполненных исследованиях проведена гигиеническая оценка стационарных источников выбросов твердых частиц в атмосферный воздух 30 промышленных предприятий по производству строительных материалов (табл. 1).

Изучены основные характеристики исследуемых предприятий: месторасположение, характер технологического процесса, качественный и количественный состав выбросов, содержание загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в районе расположения предприятий. Установлено процентное содержание в валовом выбросе и абсолютное значение промышленных выбросов твердых частиц.

На основании гигиенической оценки стационарных источников промышленных выбросов твердых частиц определено предприятие, репрезентативное по основным характеристикам исследуемых объектов. Проведен сравнительный анализ интегральных показателей, характеризующих воздействие твердых частиц на здоровье населения.

Таблица 1 – Распределение исследуемых промышленных предприятий по специализации выполняемых работ

Специализация исследуемых промышленных предприятий по производству строительных материалов	Количество предприятий	
	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Деревообработка, производство пиломатериалов	6	20,00
Производство строительных материалов из дерева, изготовление столярных изделий для строительных работ	6	20,00
Производство строительного бетона и железобетонных конструкций (в том числе железобетонных объемных блоков, товарных бетонов, микротоннельных железобетонных труб, тротуарной плитки, бортового камня и т.д.)	7	23,33
Производство цемента и строительных изделий из сыпучих материалов	4	13,33
Производство асфальтобетона и асфальтобетонных смесей	4	13,33
Производство строительных металлоконструкций	3	10,00

Концентрации суммы твердых частиц (недифференцированных по составу пыль/аэрозоль), твердых частиц размером фракции до 10 микрон (PM_{10}) и до 2,5 микрон ($PM_{2,5}$) в атмосферном воздухе на территориях, прилегающих к границам санитарно-защитных зон предприятий, определены на основании результатов математического моделирования рассеивания выбросов в приземном слое атмосферы, выполненного с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы УПРЗА «Эколог 3.0» (версия 3.0, регистрационный номер 01-18-0230). Для верификации результатов математического моделирования использованы данные производственного контроля предприятий и аналитического (лабораторного) контроля.

Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами проведена по значениям изолированных концентраций PM_{10} , $PM_{2,5}$ и суммы твердых частиц с учетом их дисперсного и компонентного состава. Определена степень загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами в районе расположения предприятий по значению показателя «Р», установлена величина индекса качества атмосферного воздуха и уровень риска здоровью от воздействия промышленных выбросов твердых частиц для населения, проживающего на территориях, прилегающих к границам санитарно-защитных зон исследуемых предприятий [4, 5].

Результаты

Среди исследуемых предприятий по произ-

водству строительных материалов преобладали предприятия, валовый выброс которых не превышал 100 т/год: $M_e=38,47$ т/год, $x_{25}-x_{75}=5,07-200,54$ т/год. Большинство исследуемых объектов (63,33%) по значению показателя относительной опасности (ОП) было отнесено к умеренно-опасным предприятиям: $Me=0,12$, $x_{25}-x_{75}=0,02-0,88$.

С технологическими процессами исследуемых предприятий связано поступление в атмосферный воздух от 4 до 21 ($Me=7$, $x_{25}-x_{75}=5-16$) наименования загрязняющих веществ, находящихся в твердом агрегатном состоянии. В целом на долю твердых частиц приходилось 21,73% ($M_e=21,73$, $x_{25}-x_{75}=13,46-38,35$) от валовых выбросов исследуемых предприятий. Наибольший удельный вес твердых частиц (38,34%) отмечался в составе валовых выбросов предприятий по производству строительного бетона и железобетонных конструкций. При этом следует отметить, что наибольшее количество твердых частиц ($Me=54,53$ т/год, $x_{25}-x_{75}=51,99-778,47$ т/год) поступило в атмосферный воздух при производстве цемента и строительных изделий из сыпучих материалов.

Подавляющее большинство в составе выбросов твердых частиц составляли выбросы твердых частиц, недифференцированных по составу пыль/аэрозоль – 40,25%, пыли древесной – 26,41% и пыли неорганической, содержащей двуокись кремния – 22,89%. На долю металлов и их соединений, среди которых наиболее распространены были соединения железа, марганца, алюминия, цинка и меди, приходилось 3,14%. Выбросы неметаллов и их соединений составили 0,3%.

Значения показателя «Р» варьировали от 0,48 до 5,36 ($M_e=1,42$, $x_{25}-x_{75}=0,87-1,86$). В 79,30% случаев уровень загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами по значению показателя «Р» соответствовал «допустимой» степени загрязнения, в 13,80% случаев – «слабой» и в 6,90% случаев – «умеренной». При таких значениях показателя «Р» прогнозируемый уровень риска варьировал от «приемлемого» до «высокого», уровень прогнозируемой заболеваемости в популяции экспонируемого населения – от фонового до превышающего фоновый в несколько раз.

Корреляционный анализ между выбросом твердых частиц (т/г) в атмосферный воздух и значением показателя «Р» на территориях, прилегающих к границам санитарно-защитных зон исследуемых предприятий, позволил установить наличие слабой положительной связи между данными показателями ($R_{\text{Спирмена}}=0,378$, $p=0,05$), что свидетельствует о влиянии величины выброса твердых частиц на загрязнение атмосферного воздуха.

Основные параметры предприятия, определенное как репрезентативное для дальнейшего исследования, соответствуют ведущим характеристикам исследуемых предприятий по производству строительных материалов: специализация – производство цемента и строительных изделий из сыпучих материалов, степень опасности по дифференцированной шкале с учетом величины валового выброса и показателя ОП – «умеренно-опасная», на долю твердых частиц в валовом выбросе предприятия приходилось от 14,5-13,7% до 8,7-7,6%. Качественный состав выброса твердых частиц представлен многокомпонентной смесью, содержащей 15 загрязняющих

веществ 1-3 класса опасности: 33,33% – 1 класс опасности, в 26,67% – 2 класс опасности и 40% – 3 класс опасности. В составе выбросов твердых частиц 99,67% приходится на твердые частицы недифференцированные по составу пыль/аэрозоль и 0,33% составили выбросы пыли древесной, соединений цинка, железа, свинца, марганца, кадмия, хрома, никеля.

При проведении гигиенической оценки загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами на территориях, прилегающих к границам санитарно-защитной зоны исследуемого предприятия, выявлено превышение значения гигиенического норматива на расстоянии до 1000 м от границы производственной площадки (табл. 2).

Наибольший удельный вес проб с превышениями максимальной разовой предельно допустимой концентрации (ПДКм.р.) отмечался на расстоянии 50 м (33,11%), 100 м (45,16%) и 200 м (33,87%) от границы производственной площадки предприятия, на этих же расстояниях фиксировались максимальные значения концентраций твердых частиц в 2,59 ПДКм.р., 2,51 ПДКм.р. и 1,83 ПДКм.р., соответственно. Степень загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами по значениям показателя «Р» варьировала от «слабой» до «допустимой», категория опасности загрязнения атмосферного воздуха по значению индекса качества изменялась от «неблагоприятной» до «умеренной».

Обсуждение

Из результатов моделирования рассеивания в атмосферном воздухе выбросов исследу-

Таблица 2 – Результаты исследования содержания твердых частиц в атмосферном воздухе в районе расположения промышленного предприятия по производству строительных материалов

Расстояние от границы территории предприятия, м	Концентрация твердых частиц, мкг/м ³		Удельный вес проб с превышением ПДКм.р. (300 мкг/м ³), %
	M_e	$X_{25}-X_{75}$	
1	2	3	4
50	245,5	165,5-354,5	33,11
100	293,00	195,50-380,00	45,16
200	226,00	135,50-322,5	33,87
300	249,00	165,00-307,50	25,97
400	130,50	104,00-226,50	16,67
500	204,00	111,00-261,00	7,79
800	165,00	113,00-220,00	4,35
1000	125,00	103,3-199,8	2,27

емого предприятия следует, что до реализации мероприятий по снижению выбросов, изолиния концентрации твердых частиц в 1,0 ПДКм.р. (300 мкг/м³) формировалась на расстоянии 300-450 м от источников выбросов. Максимальные приземные концентрации твердых частиц составили 1,56 ПДКм.р. на границе санитарно-защитной зоны (СЗЗ) и 1,13 ПДКм.р. на территории жилой застройки, прилегающей к границе СЗЗ предприятия. Реализация природоохранных мероприятий позволила снизить выброс твердых частиц на 312,85 т/год (с 778,47 до 465,62 т/год) и обеспечила соблюдение на территории жилой застройки гигиенического норматива содержания в атмосферном воздухе твердых частиц. Ситуация не требовала разработки и внедрения санитарно-гигиенических мероприятий.

Вместе с тем учет дисперсного состава по всей совокупности источников выбросов твердых частиц позволил по-новому оценить ситуацию по загрязнению атмосферного воздуха в зоне влияния предприятия. После реализации мероприятий по снижению выбросов твердых частиц изолиния концентрации РМ₁₀ в 1,0 ПДКм.р. (150 мкг/м³) формировалась на расстоянии 775-850 м от источников выбросов, концентрация РМ_{2,5} достигала гигиенического норматива (65 мкг/м³) на расстоянии 1000-1350 м. На границе СЗЗ максимальные концентрации РМ₁₀ и РМ_{2,5} достигали 2,63 ПДКм.р. и 2,85 ПДКм.р., соответственно, на территории жилой застройки – 1,83 ПДКм.р. и 2,75 ПДКм.р. И только реконструкция предприятия с переносом производства цемента на новую производственную площадку позволила снизить выброс твердых частиц на 455,81 т/год (с 465,62 т/год до 9,81 т/год), одновременно обеспечив снижение значений максимальных концентраций мелкодисперсных фракций (РМ₁₀, РМ_{2,5}) и соблюдение гигиенических нормативов. Результаты моделирования рассеивания выбросов твердых частиц подтверждают целесообразность учета дисперсного состава твердых частиц при оценке эффективности реализации предприятием мероприятий по снижению выбросов стационарных источников и при установлении (корректировке) размеров санитарно-защитных зон.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

- выбросы предприятий по производству строительных материалов являются весомым фактором формирования экспозиции населения загрязнением атмосферного воздуха мелкодисперсными твердыми частицами;

- зона загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами с учетом дисперсного состава характеризуется большей площадью, чем без учета фракционного деления частиц;

- определение дисперсного состава твердых частиц как для оценки качества атмосферного воздуха территорий жилой застройки, так и для оценки влияния мелкодисперсных твердых частиц на здоровье населения является актуальным;

- учет дисперсности состава твердых частиц позволяет выявить реальные уровни риска здоровью населения и обосновать планирование решений по оптимальному размещению жилой застройки.

Литература

1. Воздействие взвешенных частиц на здоровье. Значение для разработки политики в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии / Всемир. Орг. Здравоохранения. – Копенгаген, 2013. – 16 с.
2. Просвирякова, И. А. Методологические подходы к гигиенической оценке содержания мелкодисперсных твердых частиц в атмосферном воздухе / И. А. Просвирякова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. – Минск : РНМБ, 2015. – Т. 1, вып. 25. – С. 85–87.
3. О дисперсном составе пыли в воздушной среде в производстве строительных материалов / В. Н. Азаров [и др.] // Вестн. ВолГАСУ. Сер. Строительство и архитектура. – 2013. – Вып. 30. – С. 256–260.
4. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами / И. А. Просвирякова [и др.] // Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь: история, актуальные проблемы на современном этапе и перспективы развития : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 90-летию сан.-эпидемиол. службы Респ. Беларусь, Минск, 28 окт. 2016 г. : в 2 т. – Минск : БГМУ, 2016. – Т. 2. – С. 28–30.
5. Метод гигиенической оценки содержания твердых частиц общей фракции и аэродинамическим диаметром 10 мкм и 2,5 мкм в атмосферном воздухе населенных пунктов : инструкция по применению : утв. 20 марта 2015 г., № 002-0315 / Науч.-практ. центр гигиены ; разраб.: С. И. Сычик [и др.]. – Минск, 2015. – 10 с.

Поступила 20.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Vsemir Org Zdravookhraneniia. The effect of suspended particles on health. Importance for policy development in Eastern Europe, Caucasus and Central Asia. Copenhagen, Denmark; 2013. 16 p. (In Russ.)
2. Prosviryakova IA. Methodological approaches to hygienic assessment of fine particulate matter content in atmospheric air. V: Zdorov'e i okruzhaiushchaia sreda: sb nauch tr. Minsk, RB: RNMB; 2015. T 1, vyp 25. P. 85-7. (In Russ.)
3. Azarov VN, Marinin NA, Burkhanova RA, Azarov AV. On the dispersed composition of dust in the air in the production of building materials. Vestn VolgGASU Ser Stroitel'stvo Arkhitektura. 2013;Vyp 30:256-60. (In Russ.)
4. Prosviryakova IA, Shevchuk LM, Sokolov SM, Gritsenko TD, Gan'kin AN, Pshegroda AE. Hygienic assessment of air pollution by solid particles. V: Sanitarno-epidemiologicheskaya sluzhba Respubliki Belarus': istoriia, aktual'nye problemy na sovremennom etape i perspektivy razvitiia: sb nauch tr Mezhdunar nauch-prakt konf «Zdorov'e i okruzhaiushchaia sreda», posviashch 90-letiiu san-epidemiol sluzhby Resp Belarus', Minsk, 28 okt. 2016 g; v 2 t. Minsk, RB: BGMU; 2016. T 2. P. 28-30. (In Russ.)
5. Sychik SI, Shevchuk LM, Prosviryakova IA, Sokolov SM, Gritsenko TD, Gan'kin AN, i dr, razrab; Nauch-prakt tsentr gigeny. Method of hygienic assessment of the total fraction of solid particles and aerodynamic diameter of 10 μm and 2.5 μm in the atmospheric air of settlements: instruktsiia po primeneniiu: utv 20 marta 2015 g., № 002-0315. Minsk, RB; 2015. 10 p. (In Russ.)

Submitted 20.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Просвирыкова И.А. – старший научный сотрудник лаборатории факторов среды обитания и технологий анализа риска здоровью, Научно-практический центр гигиены;

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

Information about authors:

Prosviryakova I.A. – senior research officer of the Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Shevchuk L.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, deputy director for research work, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены, лаборатория факторов среды обитания и технологий анализа риска здоровью. E-mail: inna17-96@mail.ru – Просвирыкова Инна Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene, Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies. E-mail: inna17-96@mail.ru – Inna A. Prosviryakova.

УСТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МЕЖПРЕДМЕТНЫХ СВЯЗЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ КОМПЕТЕНЦИЙ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

САМСОНОВА И.В., БУРАК Г.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 84-89.

THE ESTABLISHMENT AND DEVELOPMENT OF INTERDISCIPLINARY RELATIONSHIPS IN THE CLINICAL THINKING FORMATION ON THE BASIS OF ACADEMIC COMPETENCES IN HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

SAMSONOVA I.V., BURAK G.G.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):84-89.

Резюме.

В статье обсуждаются вопросы подготовки врачей в высших медицинских заведениях. Показывается роль преподавания морфологических дисциплин в системе подготовки специалиста, а также значение установления и развития межпредметных связей в формировании клинического мышления на основе академических компетенций. Особый акцент делается на важности и развитии клинической направленности преподавания всех базовых дисциплин. На конкретных примерах из анатомии, гистологии, патологической анатомии демонстрируются возможности реализации данного направления, обозначаются позиции, по которым может осуществляться клиническая направленность преподавания морфологических дисциплин. На примере использования ситуационных задач по неврологии показывается, как знания гистоструктуры компонентов нервной системы оказываются востребованными для понимания изменений и механизме клинических проявлений, развивающихся в организме при их различного рода повреждениях или заболеваниях. В статье также поднимается проблема соответствия профиля образования преподавателей медицинского вуза профилю вуза.

Ключевые слова: академические компетенции, ситуационные задачи, клиническое мышление, практические навыки.

Abstract.

In the article the questions of doctors preparation in the institutions of higher medical education are discussed. The role of morphological disciplines teaching in the system of specialists preparation, and also the value of interdisciplinary relationships establishment and development in the clinical thinking formation on the basis of academic competences are shown. Special emphasis is placed on the importance and development of clinical orientation of all fundamental disciplines teaching. Using concrete examples from anatomy, histology, pathoanatomy the possibilities of this direction realization are demonstrated, the positions on which clinical orientation of morphological disciplines teaching can be realized are designated. By the example of using situational tasks in neurology the demand for knowledge of the nervous system components histostructure in order to understand the changes and the mechanism of clinical manifestations developing in the organism in case of different disorders or diseases is shown. The problem of educational profile conformity of the lecturers who work at the medical universities with the profile of higher medical educational institutions is also raised in this article.

Key words: academic competences, situational tasks, clinical thinking, practical skills.

*«Функция без структуры – немыслима,
структура без функции – бессмысленна»
Академик, терапевт В.Х.Василенко*

Подготовка врача является сложным и комплексным процессом, который включает теоретическую, практическую, психологическую, идеологическую составляющие. В условиях рынка врачей, развитии многоуровневого образования, внутригосударственной и международной аккредитации вузов и специалистов неизбежно возрастают и становятся более разносторонними требования к их подготовке [1-4].

Одной из основных задач, прописанных во всех учебных программах медицинского вуза по специальности 1 – 79 01 01 «Лечебное дело», является формирование у студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций. При этом важными и во многом определяющими факторами в обучении служат последовательность, системность и комплексность в передаче знаний и опыта студентам, с обязательной (!) интерпретацией изучаемого материала с клинических позиций и одновременным включением (!) как внутрипредметных, так и межпредметных связей. Именно обеспечение динамического равновесия фундаментальности медицинского образования и его клинической направленности в медицинском вузе являются залогом успешности в подготовке квалифицированных кадров [4, 5].

По нашему глубокому убеждению, клиническое направление в преподавании любого предмета должно стать основополагающим в подготовке будущих врачей с позиций потребностей медицинской науки и практического здравоохранения. Весьма демонстративными в этом плане являются морфологические дисциплины.

Во-первых, приобретенные студентами на первом-втором курсах знания морфологии структурных компонентов систем организма, особенностей их отделов, принципов функционирования в норме жизненно важных органов активно востребуются при изучении патологической анатомии и являются основой для понимания механизмов развития как общепатологических процессов в них, так и патоморфогенеза заболеваний, возможных осложнений и исходов. Знания гистологии, скелетотопии, синтопии, приобретенные студентами на кафедре анатомии, востребуются как при изучении патологической анатомии, так

и любой другой клинической дисциплины. Так, приступив к изучению пропедевтики внутренних болезней, в частности сердечно-сосудистой системы, студенты опираются на знания проекции границ сердца и клапанов на грудную клетку, знания хода сосудов и соответственно места прослушивания пульса и т.д. Буквально любой раздел морфологических дисциплин востребуется на хирургических кафедрах. На знаниях анатомии нервной системы базируется неврология, нейрохирургия, рефлексотерапия и др. Анатомо-топографическое, гистологическое, физиологическое объяснение возникновения и развития той или иной патологии развивают не только репродуктивную сферу будущих врачей, системность в изучении предмета, но и системность мышления, его клиническую направленность.

Во-вторых, изучение макро- и микроанатомии различных органов и систем организма при различных заболеваниях сопряжено как с овладением студентами морфологическими методами, так и востребованностью знаний гистологической техники, знакомством с клиническими диагностическими методами – пропедевтическими и инструментальными (перкуссия, пальпация, аускультация, рентгенологические методы, УЗИ, ЭКГ и др.). Так, например, при изучении патологической анатомии язвенной болезни на музейных макропрепаратах, иллюстрациях всегда оговариваются признаки заболевания, которые могут определяться на рентгенограммах, при фиброгастродуоденоскопии, УЗИ.

В-третьих, при разборе на кафедре патологической анатомии конкретных случаев летальных исходов на основе аутопсийных исследований и историй болезни студенты имеют возможность ознакомиться с разными подходами к лечению той или иной патологии, обосновать правильность выбранной тактики лечения (здесь задействуются знания фармакологии, терапии, хирургии и т.д.), прогнозировать варианты течения заболеваний и их исходы, что также способствует развитию клинического мышления.

Формирование клинического мышления у студентов при изучении морфологических дисциплин, по нашему мнению, должно осуществляться по следующим позициям.

1. Обучение студентов умению обоснованно выделять среди множества симптомов заболевания, являющихся следствием поражения конкретных макро- и микрообразований в организме человека, наиболее значимые, определяющие тяжесть состояния больного и требующие первоочередной корректировки.

2. При изучении закономерностей эмбрионального развития систем и органов человека особое внимание уделять стадиям онтогенеза, нарушение которых наиболее часто предопределяет развитие аномалий и врожденных пороков.

3. Изучение индивидуальной изменчивости строения и топографии органов, вариантной анатомии сосудов и нервов проводить с позиций их значения для клиники.

4. В процессе изучения структурной организации внутренних органов, опорно-двигательного аппарата целенаправленно обращать внимание студентов на естественные возрастные изменения их морфоструктуры, имеющие практическое значение.

5. Акцентировать внимание на анатомических предпосылках развития некоторых заболеваний, анатомическом обосновании правильности выполнения медицинских манипуляций (инструментальных исследований, пункций суставов и полостей, выполнения хирургических вмешательств).

6. Обязательный контроль усвоения студентами знаний и практических навыков, приобретаемых при изучении строения человека и востребуемых в последующем на других клинических кафедрах и в практической работе.

Таким образом, изучение строения человека с позиций потребностей клинических дисциплин – это не только основа профессиональной компетенции [6], но и форма развития логического (клинического) мышления, при отсутствии которого не может (!) состояться настоящий профессионал в любой из медицинских специальностей.

Однако на сегодняшний день сложилась серьезная, на наш взгляд, ситуация в возможности преподавания морфологических дисциплин в медицинском вузе с клинических позиций. Это обусловлено профильностью образования самих преподавателей (не все они, к сожалению, имеют медицинское образование). Именно врачебное медицинское образование может обеспечить реализацию данного направления. Только преподаватель, сам прошедший все этапы подготовки

врача, может объяснить студентам, для чего нужны знания остеологии, миологии, спланхнологии и т.д., почему важно знать, что такое хирургическая шейка плечевой кости, или для чего нужны знания микростроения плаценты, или почему злокачественные эпителиальные опухоли часто поражают желудок, но редки для тонкой кишки, или как объяснить развитие деформации грудной клетки у пациентов с эмфиземой легких, или как объяснить различие между периферическими и центральными параличами и т.д. Вопросы функционирования организма (физиология) и нарушения функций (патологическая физиология) в обязательном порядке должны трактоваться с позиций потребности клиники.

Естественно, что первоосновой овладения знаниями о строении и функционировании организма являются познания организации и функций составляющих его структур на макро-, микро- и ультраструктурных уровнях (академические компетенции). Немецкий философ и мыслитель А. Шопенгауэр, оценивая знания, писал: «Знания полезны, когда приобретаются умом, а не памятью», а великий Конфуций утверждал, что «учеба без ума – пустая трата времени». Основываясь на этих постулатах, можно утверждать, что формирование клинического мышления должно стать важной задачей при изучении всех разделов морфологических дисциплин с учетом возможностей, которые предоставляет структурная организация той или другой системы.

Важную роль в реализации этого направления играет использование в процессе преподавания ситуационных задач. Так, при составлении морфолого-клинических задач по неврологии нами учитывались три группы академических компетенций:

- 1) знание гистотопографии и строения;
- 2) знание топографии и состава сосудисто-нервных пучков с акцентом на их нервный компонент;
- 3) знание анатомических основ иннервации структур опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (регионарная анатомия) [6, 7].

Ситуационные задачи как форма адаптации студентов младших курсов к запросам клинических кафедр представляются важной частью учебного процесса при изучении анатомо-функциональной организации нервной системы с позиций потребностей клиники.

Предлагаемые нами ситуационные задачи по неврологии отражают условную патологию и

носят разноплановый характер. Однако в целом они направлены, с одной стороны, на понимание изменений, развивающихся в организме при повреждениях или заболеваниях нервных центров (чувствительных, соматически-двигательных, вегетативных), а также периферических структур нервной системы (академические компетенции по неврологии), и, с другой стороны, на понимание причин (анатомических основ) снижения (парезы) и потери (параличи) сократительной функции поперечно-исчерченных (скелетных) мышц, а также снижения (гипестезия) или потери (анестезия) кожной чувствительности. Особую группу (наиболее значимую) составляют ситуационные задачи, направленные на понимание сочетанных расстройств двигательной и чувствительной сфер. При решении ситуационных задач различной сложности и целевой установки обучающийся медицине (до или после решения задачи) должен знать и уметь показать на наглядных пособиях (натуральных либо искусственных) все морфологические образования, имеющие отношение к решению ситуационной задачи независимо от их принадлежности к системам организма человека.

Основополагающим в составлении и решении ситуационных задач по неврологии для нас было и остается осмысленное понимание волоконного состава черепных и спинномозговых нервов, соматических и автономных сплетений и отходящих от сплетений нервов и ветвей. Индивидуальная же характеристика волоконного состава нервных образований должна базироваться на знании общих закономерностей происхождения различных нервов.

Общая особенность волоконного состава всех образований периферической части нервной системы – наличие в их составе постганглионарных симпатических волокон, которые, в соответствии с учением академика Л. А. Орбели, через сосуды скелетных мышц и сумочно-связочных образований, через сосуды и железы кожи регулируют адаптационно – трофические процессы в аппарате движения и коже. Повреждение этих волокон лишает обозначенные выше структуры регулирующего влияния симпатической нервной системы, что усугубляет течение и осложняет лечение трофических язв (особенно в сочетании с варикозной болезнью).

На основе данных (в том числе собственных исследований) о строении нервной системы в здоровом и больном организме и ее функциях

на всех уровнях организации у человека, исходя из большого опыта преподавания, нами разработаны и используются в учебном процессе клинические компетенции, основанные на условной патологии всех составляющих – центральной, автономной и периферических частях раздела «Неврология» [7-11].

Детальный анализ всех компетенций по морфологическим дисциплинам человека однозначно свидетельствует о том, что в совокупности они формируют знания о строении тела человека, умения показать изученное на натуральных и искусственных препаратах и, в меньшей степени, о функциях изученных структур с позиций функциональной морфологии. Этот принцип обучения «узнай, покажи» полностью укладывается в содержание предмета «анатомия человека», соответствует цели и задачам системной (описательной) анатомии, однако приучает студентов к догмам, отрешает их от потребности мыслить. А ведь, в конечном итоге, главным принципом в работе будущих врачей должен быть «не навреди». И здесь опять мы обращаемся к клинической направленности преподавания и востребованности морфологических знаний в клинике.

Процесс обучения на морфологических кафедрах не может заключаться только в накоплении знаний о человеке. Целостность структуры занятия, единство целей и организационных принципов, а также разумное сочетание педагогического управления со стимуляцией собственной активности, инициативы и самостоятельности студентов являются залогом результативности и успешности процесса обучения. Важную роль при этом мы отводим мотивационной составляющей, ибо мотивация – это ключ к осознанному овладению (в нашем случае) искусством врачевания. И опять мы возвращаемся к тому, что формирование мотивации к изучению любой дисциплины в медицинском вузе – преподавание предмета с позиций потребностей медицинской науки и практического здравоохранения.

В каждой из программ по морфологическим дисциплинам наряду с академическими (знание предмета) обозначены профессиональные компетенции (определяют умения, основанные на академических компетенциях) и социально-личностные компетенции (определяют правовые и этические нормы, правила взаимоотношений). Их взаимодействие и рациональное соотношение определяет успешность учебного процесса и реализацию главной цели обучения.

В учебных заведениях медицинского (!) профиля результаты изучения строения тела человека в изложенном выше плане и объеме являются базой для последующего овладения другими медико-биологическими дисциплинами, и (что особенно значимо!) это основа для осмысленного изучения клинических дисциплин. Определение и оценка различных методов обследования пациентов, результатов выполненных исследований, планирование методов оказания помощи и лечения больных невозможно без знания строения тела человека, без знания морфофункциональных связей между системами органов, отдельными органами и составляющими их макро- и микроструктурами.

Заключение

1. Знание структурной организации человека (академические компетенции) на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях составляют основу клинического мышления и во многом профессионализм врача. Вместе с тем, врачебная тактика в диагностике, лечении и профилактике заболеваний базируется не только на специальных знаниях, но и на умении врача логически (клинически) мыслить.

2. Формирование клинического мышления, основанное на академических компетенциях с включением внутри- и межпредметных связей, должно стать системой обучения в медицинском вузе и осуществляться с первого дня овладения профессией врача и, прежде всего, на морфологических кафедрах медицинского вуза.

3. Именно целенаправленное и планомерное установление и развитие межпредметных связей между морфологическими и клиническими дисциплинами способствует реализации главной цели обучения в ВУЗе – качественной подготовке специалиста.

4. Соблюдение преемственности в преподавании является очень важным, поскольку позволяет обеспечить не только закрепление студентами уже усвоенных знаний и усвоение новых, но и дальнейшее их развитие как профессионалов.

Литература

1. Архангельский, С. И. Учебный процесс в высшей школе, его закономерные основы и методы : учеб.- метод. пособие / С. И. Архангельский. – М. : Высш. шк., 1980. – 368 с.
2. Бедрицкая, Л. В. Управление профессионально-ориентированной деятельностью студентов / Л. В. Бедрицкая, Л. И. Василевская // Весн. Бел. дзярж. эканам. ун-та. – 2007. – № 1. – С. 92–96.
3. Волюнец, И. Врачебное образование – вчера, сегодня, завтра / И. Волюнец // Мед. вестн. – 2007. – 25 окт. (№ 43). – С. 6.
4. Самсонова, И. В. Роль преподавания морфологических дисциплин в системе медицинского образования / И. В. Самсонова, М. Н. Медведев, Г. Г. Бурак // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 63-й науч. сес. ун-та, 26-27 марта 2008 г. – Витебск : ВГМУ, 2008. – С. 586–588.
5. Реализация клинической направленности преподавания морфологических дисциплин в медицинском вузе / И. В. Самсонова [и др.] // Образование XXI века : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 240–242.
6. Анатомия человека : типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальностей: 1-79 01 01 «Лечебное дело»; 1-79 01 02 «Педиатрия» / М-во образования Республики Беларусь, Учеб.-метод. об-ние по мед. образованию ; [сост.: П. Г. Пивченко, С. Д. Денисов, Л. Д. Чайка]. – Минск, 2014. – 20 с.
7. Бурак, Г. Г. Анатомия нервной системы : учеб. пособие : для студентов учреждений, обеспечивающих получение высш. образования по специальности «Лечебное дело» / Г. Г. Бурак, И. В. Самсонова. – Витебск, 2012. – 387 с.
8. Бурак, Г. Г. Вентрикуло-ликворная система: морфолого-клинические аспекты изучения и преподавания [Электронный ресурс] / Г. Г. Бурак, Т. И. Ким, А. А. Пашков // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-й науч. сес. сотр. ун-та, 25-26 янв. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 485–487. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/12104>.
9. Самсонова, И. В. Патологические и адаптивные изменения эфферентных нейроцитов мозжечка в динамике экспериментального нарушения мозгового кровообращения стволовой локализации / И. В. Самсонова // Здравоохранение. – 2000. – № 2. – С. 18–20.
10. Бурак, Г. Г. Морфометрическое исследование ядер вестибулярного комплекса при нарушениях кровотока в вертебрально-базилярной системе / Г. Г. Бурак, В. В. Ольшанникова // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1987. – № 5. – С. 31–37.
11. Ибрагимова, З. И. Морфология вестибулярного аппарата при острых нарушениях кровообращения и иннервации / З. И. Ибрагимова, Г. Г. Бурак // Labirint (unutrasnje uho) : prvi Jugoslovenski simpozijum, 10–12 okt. 1977. – Sarajevo, 1977. – S. 67–72.

Поступила 27.03.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Arkhangel'skiy SI. The educational process in the higher school, its natural bases and methods: ucheb- metod posobie. Moscow, RF: Vyssh shk, 1980. 368 p. (In Russ.)
2. Bedritskaya LV, Vasilevskaya LI. Management of professionally-oriented activities of students. Vesn Bel dzhazh ekanam un-ta. 2007;(1):92-6. (In Russ.)
3. Volynets I. Medical education - yesterday, today, tomorrow. Med Vestn. 2007; 25 okt (43):6. (In Russ.)
4. Samsonova IV, Medvedev MN, Burak GG. The role of teaching morphological disciplines in the system of medical education. V: Dostizheniia fundamental'noi, klini-cheskoi meditsiny i: materialy 63-i nauch ses un-ta 26-27 marta 2008 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2008. P. 586-8. (In Russ.)
5. Samsonova IV, Burak GG, Medvedev MN, Pchel'nikova EF, Tovstashev AL. Implementation of the clinical orientation of the teaching of morphological disciplines in medical school. V: Obrazovanie XXI veka: sb materialov Mezhdunar nauch-prakt konf. Vi-tebsk, RB: VGMU; 2014. P. 240-2. (In Russ.)
6. M-vo obrazovaniia Respubliki Belarus', Ucheb-metod ob-nie po med obrazova-niiu; Pivchenko PG, Denisov SD, Chayka LD, sost. Human anatomy: tipovaia ucheb program-ma po ucheb distsipline dlia spetsial'nostei: 1-79 01 01 «Lechebnoe delo»; 1-79 01 02 «Pediatriia». Minsk, RB; 2014. 20 p. (In Russ.)
7. Burak GG, Samsonova IV. Anatomy of the nervous system: ucheb posobie: dlia studentov uchrezhdenii, obespechivaiushchikh poluchenie vyssh obrazovaniia po spetsial'nosti «Lechebnoe delo». Vitebsk, RB; 2012. 387 p. (In Russ.)
8. Burak GG, Kim TI, Pashkov AA. Ventriculo-liquor system: morphological and clinical aspects of study and teaching [Elektronnyi resurs]. V: Dostizheniia fun-damental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 72-i nauch ses sotr un-ta, 25-26 ianv 2017 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. R. 485-7. Rezhim dostupa: <http://elib.vsmu.by/handle/123/12104>. (In Russ.)
9. Samsonova IV. Pathological and adaptive changes of afferent cerebellar neurocytes in the dynamics of experimental cerebrovascular disorders of stem localization. Zdravookhranenie. 2000;(2):18-20. (In Russ.)
10. Burak GG, Ol'shannikova VV. Morphometric study of vestibular complex nuclei in blood flow disorders in the vertebral-basilar system. Zhurn Ushnykh Nosovykh Gorlovykh Boleznei. 1987;(5):31-7. (In Russ.)
11. Ibragimova ZI, Burak GG. Morphology of the vestibular apparatus in acute circulatory disorders and innervation. V: Labirint (unutrasnje uho): prvi Jugoslovenski simpozijum 10-12 okt 1977. Sarajevo, Bosna i Hercegovina; 1977. S. 67-72. (In Russ.)

Submitted 27.03.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Самсонова И.В. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Бурак Г.Г. – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Samsonova I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Burak G.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. E-mail: samsonova_i@tut.by – Самсонова Инна Васильевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine. E-mail: samsonova_i@tut.by – Inna V. Samsonova.

СОВРЕМЕННЫЕ РИСКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ В АСПЕКТЕ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ВЫГОРАНИЯ

КУЛЬБАШНА Я.А.¹, КАБАНОВА С.А.², КАБАНОВА А.А.², ЛИТОВЧЕНКО Н.М.¹

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 90-95.

MODERN RISKS OF THE PROFESSIONAL ACTIVITY OF HIGHER MEDICAL SCHOOL TEACHERS IN THE ASPECT OF THE BURNOUT SYNDROME FORMATION

KULBASHNA Y.A.¹, KABANOVA S.A.², KABANOVA A.A.², LYTOVCHENKO N.M.¹

¹Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):90-95.

Резюме.

Цель работы – определить вероятность развития синдрома профессионального выгорания у преподавателей высших медицинских учебных заведений.

Материал и методы. Исследование проведено на базе стоматологических факультетов Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (НМУ, Киев, Украина) и Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ, Витебск, Беларусь). Лица, согласившиеся принять участие в исследовании, анонимно отвечали на вопросы анкеты, базовая часть которой представляет методику Бойко и дополнена авторами статьи с учетом социального и личностного статуса исследуемых. Ответам присваивалось определенное количество баллов соответственно фазам исследуемого феномена («Напряжение», «Резистентность», «Истощение»).

Результаты. Определено, что фаза «Напряжение» не сформирована у значительно большего (на 35%) числа преподавателей ВГМУ, и в 2 раза меньше белорусских коллег пребывают в процессе ее формирования. В фазе «Резистентность» наблюдается иное соотношение – у сотрудников НМУ эта фаза не сформирована более чем у половины исследуемых, и у каждого третьего преподавателя ВГМУ. В процессе формирования фазы «Истощение» пребывает почти в 5 раз больше преподавателей НМУ по сравнению с коллегами ВГМУ, т.е. примерно у половины исследованных сотрудников НМУ наблюдается активное развитие синдрома профессионального выгорания. Заключение. У преподавателей высших медицинских учебных заведений, независимо от региона профессиональной деятельности, существует высокая вероятность развития синдрома профессионального выгорания с незначительными отклонениями большинства показателей в исследуемых группах в различных фазах. Тенденция формирования синдрома профессионального выгорания характеризуется признаками деперсонализации, эмоционального истощения и нарушения сферы профессиональной деятельности. Отмечается обратно пропорциональная корреляция социальных аспектов жизнедеятельности исследуемых и степени выраженности синдрома профессионального выгорания.

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, преподаватели, высшее медицинское образование, компетентностный подход, эмоциональное истощение, деперсонализация.

Abstract.

Objectives. To determine the probability of the burnout syndrome development in teachers of higher medical educational institutions.

Material and methods. The study was conducted on the basis of dental faculties of the National Medical University named after A.A. Bogomolets (NMU, Kiev, Ukraine) and Vitebsk State Medical University (VSMU, Vitebsk, Belarus). The persons who agreed to take part in the study anonymously answered the questions of the questionnaire, the basic part of which represents Boyko's technique supplemented by the authors of this article, taking into account the social and personality status of the subjects. Their responses were assigned a certain number of points according to the phases of the studied phenomenon («Stress», «Resistance», «Exhaustion»).

Results. It has been determined that the «stress» phase is not formed in the significantly larger (by 35%) number of VSMU teachers, and Belarusian colleagues are in the process of its formation 2 times less than the teachers of NMU. In the «resistance» phase there is a different ratio – in the NMU staff this phase is not formed in more than half of the studied individuals and in every third teacher of the VSMU. There are almost 5 times more teachers of NMU in the process of the «exhaustion» phase formation as compared with their VSMU colleagues, i.e. an active development of the burnout syndrome is observed in approximately half of the investigated staff members of NMU.

Conclusions. Teachers of higher medical educational institutions, regardless of the region of their professional activity possess a high probability degree of developing the burnout syndrome with minor deviations of the majority of indices in the studied groups in different phases. This tendency to form the burnout syndrome is characterized by the signs of depersonalization, emotional exhaustion and disruption of professional activity sphere. An inversely proportional correlation between the social aspects of the vital activity of the subjects and the degree of severity of the burnout syndrome is noted.

Key words: burnout syndrome, teachers, higher medical education, competence approach, emotional exhaustion, depersonalization.

На фоне глобализации и интернационализации современного общества функции преподавателя высшего учебного заведения ВУЗа в условиях внедрения компетентностного подхода значительно изменились и расширились [1]. Важно учесть, что отличительной особенностью профессиональной деятельности научно-педагогических работников в высшей медицинской школе является совмещение сложной разнонаправленной работы в качестве врача, научного деятеля и педагога. Изменилась образовательная парадигма, трансформировав традиционную роль педагога из транслятора знаний в наставника, коуча, тьютора, менеджера и др. Это значительно повысило нагрузку на психоэмоциональную и физическую сферу личности преподавателя. В связи с вышесказанным, возникла необходимость выявлять новые риски в работе педагогов высшей медицинской школы и своевременно минимизировать их неблагоприятное влияние. К группе таких рисков целесообразно отнести и синдром профессионального выгорания.

Синдром профессионального выгорания, известный в научных источниках как «Burnout syndrome» (B.S.), возникает у миллионов специалистов различных отраслей во всем мире и существенно влияет на качество их личной жизни и профессиональной деятельности [2], приводя к эмоциональному истощению, деперсонализации и снижению трудоспособности [3].

Исследователи [4] рассматривают B.S как

психолого-социальный, многогранный поведенческий феномен, характеризующийся неадекватными индивидуальными ответами на продолжительные стрессовые ситуации. Его устранение требует сопровождения соответствующего специалиста. B.S формируется, преимущественно, у представителей профессий, задействованных в социальном поле, в частности врачей и преподавателей, в том числе и стоматологического профиля [4-6]. Его проявления наблюдаются даже у студентов медицинских образовательных учреждений [3]. Характерно, что тенденция к «выгоранию» усиливается на старших курсах.

В процессе изучения проблемы Efsthia M. и соавт. [2] определили, что у лиц с высоким уровнем эмоциональности, отзывчивости и эмпатии B.S формируется значительно реже. Кроме того, выявлена обратно пропорциональная зависимость между этими факторами. При этом исследователи утверждают, что B.S требует своевременной и эффективной коррекции, и предлагают ряд рекомендаций для упреждения таких состояний.

Цель работы – определить вероятность развития B.S у преподавателей высших медицинских учебных заведений.

Материал и методы

Исследование проводилось анонимно добровольно среди преподавателей клинических

Таблица 1 – сравнительная характеристика данных социального и личностного статуса преподавателей НМУ и ВГМУ

Показатели		НМУ (18 чел)	ВГМУ (20 чел)
1.	Пол: м/ж	6 / 12	7 / 13
2.	Средний возраст	39 лет	42 года
3.	Средний стаж работы врачом	16 лет	19 лет
4.	Средний стаж педагогической работы	16 лет	10 лет
5.	Сопутствующие заболевания выявлены	33%	35%
6.	Вредные привычки	5%	–
7.	Семейное положение: состоят в браке	61%	75%
	не состоят в браке	39%	15%
	не предоставили данных		10%
8.	Наличие детей в семье: один ребенок	22%	31,3%
	двое детей	38%	50%
	нет детей	40%	18,7%
9.	Дополнительная работа:	55%	40%
	связана со специальностью	84%	75%
	не связана со специальностью	16%	25%
10.	Питание: регулярное полноценное	5%	45%
	регулярное	7%	15%
	низкокалорийное	3%	10%
	нерегулярное	85%	30%

кафедр хирургического профиля (18 участников) Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (НМУ, Киев, Украина), преимущественно хирургической стоматологии (75%), и стоматологических кафедр (20 участников) Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ, г. Витебск, Республика Беларусь).

Лица, согласившиеся принять участие в исследовании, отвечали на вопросы анкеты, базовая часть которой представлена в методике Бойко и дополнена авторами статьи с учетом социального и личностного статуса исследуемых [1]. Ответам присваивалось определенное количество баллов соответственно фазам исследуемого феномена.

Результаты

В результате ответов на вопросы анкеты, характеризующие социальный и личностный статус, получено распределение исследуемых по показателям, что представлено в таблице 1.

Средний возраст, распределение по полу, а также стаж работы и наличие сопутствующей патологии, наличие дополнительной работы были сопоставимы в двух сравниваемых группах. При этом интересно отметить, что в 40% случаев анкетированные из Киева не имели детей, в то вре-

мя как преподаватели из ВГМУ только в 18,9% были бездетны на момент исследования. Также значительные отличия были отмечены в ответе на вопрос о питании преподавателей: лишь 5% опрошенных сотрудников НМУ и 45% преподавателей ВГМУ питаются регулярно.

Обработка результатов исследования позволила определить реальное состояние и представить процесс формирования В.С у исследуемых. Данные о степени выраженности его фаз представлены в таблице 2.

Обсуждение

Анализ данных таблицы 1 свидетельствует, что при достаточно близких значениях исходящих данных в п.п. 1-5 отмечаются существенные различия в п.п. 7-10, характеризующих социальный аспект. Так, не состоящих в браке лиц оказалось почти в 2,5 раза больше среди сотрудников НМУ. Среди них в семьях белорусских коллег в 1,5 раза чаще воспитывается двое детей и в два раза меньше семей, где детей нет. На дополнительную работу преимущественно по специальности устроилось несколько больше украинцев (85%), в то время как белорусов – 25%. Наиболее существенные отличия коснулись вопроса

Таблица 2 – характеристика процесса формирования фаз В.С у преподавателей НМУ и ВГМУ

Фаза (по нарастанию проявлений)	Выявлено лиц (%)					
	Фаза не сформировалась		Фаза в стадии формирова- ния		Фаза сформирована	
	НМУ	ВГМУ	НМУ	ВГМУ	НМУ	ВГМУ
I Напряжение	диапазон баллов 0-32		диапазон баллов 39-60		диапазон баллов 60-90	
	50%	85%	30%	15%	20%	0%
II Резистенции	диапазон баллов 19-35		диапазон баллов 45-62		диапазон баллов 62-90	
	55%	30%	35%	45%	10%	25%
III Истощение	диапазон баллов 0-34		диапазон баллов 45-65		диапазон баллов св. 66	
	50%	90%	27%	5%	23%	5%

о качестве и регулярности питания. Оказалось, что сотрудники НМУ пренебрегают регулярным полноценным приемом пищи в 85% случаев. Регулярно и полноценно принимают пищу в 9 раз больше белорусские коллеги. Нерегулярно питается подавляющее большинство украинских преподавателей и почти в 3 раза меньше – белорусских.

Данные, представленные в таблице 2, указывают, что фаза «Напряжение» не сформирована у значительно большего (на 35%) числа преподавателей ВГМУ и в 2 раза меньше белорусских коллег пребывают в процессе ее формирования.

В фазе «Резистентность» наблюдается иное соотношение: у сотрудников НМУ эта фаза не сформирована более, чем у половины исследуемых и у каждого третьего преподавателя ВГМУ.

В процессе формирования фазы «Истощение» пребывает почти в 5 раз больше преподавателей НМУ по сравнению с коллегами ВГМУ, т.е. примерно у половины исследованных сотрудников НМУ наблюдается активное развитие В.С.

Результаты исследования демонстрируют, что сформированным симптомом первой фазы «Напряжение» у преподавателей ВГМУ оказался «переживание психотравмирующих обстоятельств» – (20%), а доминирующими – «тревога и депрессия» – 5%, «переживание психотравмирующих обстоятельств» – 5%, который также проявился у 11% преподавателей НМУ.

Во второй фазе «Резистентность» сформированными оказались: «неадекватное эмоциональное избирательное реагирование» – у 30% сотрудников ВГМУ и 16% НМУ, «эмоционально-нравственная дезориентация» – у 10% белорусских преподавателей и 8% их украинских коллег. Кроме того, у педагогов НМУ отмечался в 13% симптом «расширение сферы экономии эмоций»

и в 24% – «редукция профессиональных обязанностей». Доминирующими в этой фазе оказались такие симптомы: «неадекватное эмоциональное избирательное реагирование» – 20% (ВГМУ) и 10% (НМУ); «расширение сферы экономии эмоций», показатель которого (40%) у белорусских педагогов оказался выше в четыре раза по сравнению с украинскими (10%); «редукция профессиональных обязанностей» наблюдалась в два раза реже (15%) у представителей Беларуси по сравнению с украинскими преподавателями (30%). Таким образом, в обеих исследованных группах педагогов определены, хотя и в разной степени выраженности (выше у сотрудников НМУ), нарушения сферы профессиональной деятельности.

В третьей фазе «Истощение» оказались сформированными такие симптомы: «психосоматические и психовегетативные нарушения» – у 10% исследованных в ВГМУ и 12% – в НМУ, «эмоциональная отстраненность» – у 5% белорусских коллег и 24% украинских (почти в 5 раз больше), «эмоциональный дефицит» – 5% педагогов ВГМУ и 15% НМУ (в 3 раза выше), уровень «деперсонализации» оказался в обеих группах равным – 5%. При этом доминирующий симптом не установлен ни у украинских, ни у белорусских педагогов.

Заключение

Исследование подтверждает высокую вероятность развития В.С у преподавателей высших медицинских учебных заведений независимо от региона профессиональной деятельности с незначительными отклонениями большинства показателей. Отмечается прямая корреляция социальных аспектов жизнедеятельности исследуемых и степени выраженности В.С. Углубленный

анализ причинно-следственных аспектов данной проблемы является предметом наших дальнейших исследований.

Авторы выражают благодарность всем преподавателям ВУЗов, которые приняли участие в анкетировании по вопросам эмоционального выгорания.

Литература

1. Кульбашна, Я. А. Нові завдання і функції сучасного викладача закладу вищої медичної освіти у підготовці компетентного лікаря [Електронний ресурс] / Я. А. Кульбашна, Е. Г. Ткачук, В. А. Захарова // Освіт. дискурс. – 2018. – Режим доступу: <http://od.kubg.edu.ua/index.php/journal/article/view/497>. – Дата доступу: 17.07.2018.
2. The Relationship between Burnout Syndrome and

- Emotional Intelligence in Healthcare Professionals / E. M. Vlachou [et al.] // Health Science J. – 2016. – Vol. 10, N 5. – P. 1–9.
3. The Association between burnout syndrome and personality in Japanese nursing students / K. Takemura [et al.] // Inter. J. Recent Sci. Res. – 2015. – Vol. 6, N 7. – C. 5545–5549.
4. Burnout syndrome in medical professionals: a manifestation of chronic stress with counterintuitive passive characteristics / R. Ptacek [et al.] // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2013. – Vol. 34, N 4. – C. 259–264.
5. Ткачук, Е. Г. Формирование здоровьесберегающей компетентности будущих врачей в профилактике синдрома профессионального выгорания [Электронный ресурс] / Е. Г. Ткачук, Я. А. Кульбашна // Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск, 2017. – С. 627–630. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
6. Burnout's Syndrome in Dentists / C. A. S. Garbin [et al.] // J. Depress Anxiety. – 2012. – Vol. 1. – P. 109.

Поступила 05.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Kul'bashna YaA, Tkachuk EG, Zakharova VA. New tasks and functions of a modern teacher of an institution of higher medical education in the training of a competent doctor [Elektronnyi resurs]. Osvitol Diskurs. 2018. Rezhim dostupu: <http://od.kubg.edu.ua/index.php/journal/article/view/497>. Data dostupu: 17.07.2018. (In Ukr.)
2. Vlachou EM, Damigos D, Lyrakos G, Chanopoulos K, Kosmidis G, Karavis M. The Relationship between Burnout Syndrome and Emotional Intelligence in Healthcare Professionals. Health Science J. 2016;10(5):1-9. doi: 10.4172/1791-809X.1000100502
3. Takemura K, Hasegawa M, Tamura S, Takishita Yu, Matsuoka T, Iwawaki Yo, Yamanaka R. The Association between burnout syndrome and personality in Japanese

- nursing students. Inter J Recent Sci Res. 2015;6(7):5545-9.
4. Ptacek R, Stefano GB, Kuzelova H, Raboch J, Harsa P, Kream RM. Burnout syndrome in medical professionals: a manifestation of chronic stress with counterintuitive passive characteristics. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(4):259-64.
5. Tkachuk EG, Kul'bashna YaA. Formation of health-saving competence of future doctors in the prevention of burnout syndrome [Elektronnyi resurs]. V: Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiia v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniia: sb materialov Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem. Vitebsk, RB; 2017. P. 627-30. 1 elektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)
6. Garbin CAS, Garbin AJI, dos Santos RR, Fagundes Freire ACG, Gonçalves PE. Burnout's Syndrome in Dentists. 2012;1:109. doi:10.4172/2167-1044.1000109.

Submitted 05.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Кульбашна Я.А. – д.пед.н., к.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г.Киев, Украина;

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Литовченко Н.М. – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г.Киев, Украина.

Information about authors:

Kulbashna Ya.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, Candidate of Medical Sciences, professor of the Chair of Surgical Dentistry & Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University;

Kabanova S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Maxillofacial Surgery with the courses of Pediatric Dentistry & Orthodontics and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk

State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kabanova A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery with the courses of Pediatric Dentistry & Orthodontics and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lytovchenko N. M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Surgical Dentistry & Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра челюстно-лицевой хирургии с курсами стоматологии детского возраста и ортодонтии, ФПК и ПК. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Кабанова Арина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Maxillofacial Surgery with the courses of Pediatric Dentistry & Orthodontics and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Arina A. Kabanova.

КОМПЕТЕНТНОСТЬ ЛИЧНОСТИ КАК СТРУКТУРНЫЙ КОМПОНЕНТ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ СТУДЕНТА ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ

**ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., БЛЕДНОВ А.В., ГАПОВА О.И., ПЕТРОВИЧ С.А., КАСЬЯН О.А.,
ВОЗМИТЕЛЬ И.И., СКОРИКОВА Е.А.**

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 96-104.

PERSONALITY COMPETENCE AS A STRUCTURAL COMPONENT OF THE VSMU MEDICAL STUDENT COMPETITIVENESS

**TSEKOVSKY A.L., BLEDNOV A.V., GAPOVA O.I., PETROVICH S.A., KAS'YAN O.A.,
VAZMITSEL I.I., SKORIKOVA E.A.**

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

Vestnik VGMU. 2018;17(4):96-104.

Резюме.

Цель исследования – изучить компетентность личности (КЛ) студента лечебного факультета ВГМУ как компонент его конкурентоспособности.

Методы. Нами было обследовано 432 студента 2 курса лечебного факультета ВГМУ. Для исследования профессионального интереса через предпочтения определённого типа профессии использовалась методика «Дифференциально-диагностический опросник» Е.А. Климова.

Изучение коммуникативных и организаторских особенностей личности студентов проводилось с помощью методики выявления «коммуникативных и организаторских склонностей» (КОС-1) Б.А. Федоришина и В.В. Синявского.

Для исследования предпочитаемого способа мышления использовался тест «Индивидуальные стили мышления» А.А. Алексеева, Л.А. Громовой.

Результаты. У студентов выявлено преобладание самостоятельного, осознанного характера выбора типа профессии, наличие у трети студентов низкого уровня развития коммуникативных и организаторских склонностей, а также обнаружен «маскулинный» характер мыслительной деятельности. Кроме этого, выявлены гендерные особенности компетентности личности студентов.

Закключение. Исследование компетентности личности студента лечебного факультета ВГМУ как структурного компонента его конкурентоспособности позволило выявить ряд особенностей, которые необходимо учитывать при создании программы формирования конкурентоспособности личности студента ВГМУ.

Ключевые слова: компетентность личности студента, конкурентоспособность.

Abstract.

Objectives. To study the personality competence (PC) of the VSMU medical student as a component of his / her competitiveness.

Material and methods. We examined 432 second-year students of the VSMU medical faculty. To study the professional interest through the preferences of a certain profession type the technique «The differential diagnostic questionnaire» of E.A. Klimov was used.

The communicative and organizational characteristic properties of the students' personality were studied using B.A. Fedorishin and V.V. Sinyavsky method of identifying «communicative and organizational inclinations» (CBS-1).

To investigate the preferred way of thinking we used the test «Individual styles of thinking» of A.A. Alekseyev, L.A. Gromova.

Results. The students demonstrated the predominance of an independent, conscious pattern of the choice of the profession type. We also revealed the presence of low level of communicative and organizational inclinations development in one third of students, as well as the «masculine» nature of their mental activity. In addition, gender specific features of the students' personality competence were determined.

Conclusions. The study of the competence personality of the VSMU medical student as a structural component of his / her competitiveness made it possible to identify a number of special features that must be taken into account when elaborating the program of the VSMU student's personality competitiveness formation.

Key words: competence of the student's personality; competitiveness.

В соответствии с моделью конкурентоспособности (КС) С.А. Хазовой [1] одним из компонентов КС является компетентность личности (КЛ). Этот компонент включает в себя социально и профессионально важные знания, умения, опыт поведения, деятельности и общения, а также характеристики мышления.

Выбор студентов 2-го курса лечебного факультета обусловлен рядом обстоятельств.

Во-первых, эти студенты в большинстве своём успешно прошли период социально-психологической адаптации к новым условиям жизнедеятельности. Начиная со 2-го курса, студенты вступают в период «интенсификации» своей профессиональной подготовки как будущих врачей [2]. Именно на этом этапе важно определить личностный потенциал студента и соотнести его с заинтересованностью в получении будущей профессии.

Во-вторых, все они «почувствовали» специфику образовательного и информационного пространства медицинского университета и своей новой социальной роли «студент». Поэтому теперь они могут сфокусировать своё внимание на собственно образовательном процессе с целью его оптимизации для себя.

В-третьих, второй курс можно рассматривать как переходный от общеобразовательных к специальным клиническим дисциплинам. Этим актуализируются такие составляющие компетентности личности студента, как коммуникативные и организаторские качества, а также стиль мышления. Эти личностные качества и свойства студента первично влияют на процесс формирования многочисленных академических, социально-личностных и профессиональных компетенций [3].

Цель исследования – изучить КЛ студента лечебного факультета ВГМУ как компонент его конкурентоспособности.

Материал и методы

Методологической основой выбора методов психологического исследования КЛ студента является необходимость изучения профессиональной направленности студентов и степени соответствия их способностей и наклонностей будущей профессиональной деятельности врача, то есть выбор студентами того или иного «типа профессии».

Изучение коммуникативных и организаторских склонностей студентов позволяет с перспективой посмотреть на процесс формирования у будущих врачей и организаторов здравоохранения коммуникативной компетентности как одной из важнейших составляющих профессиональной компетентности.

Исследование стилей мышления студентов позволяет не только иметь представление об особенностях мыслительной деятельности студентов, но и наметить возможные индивидуальные или коллективные траектории формирования клинического мышления будущих врачей.

Нами было обследовано 432 студента 2-го курса лечебного факультета ВГМУ, из них 110 юношей (25, 5%) и 322 девушки (74,5%).

Для оценки профессиональной направленности на основе предпочтений человеком различных по характеру видов деятельности использовалась методика «Дифференциально-диагностический опросник» Е.А. Климова [4].

Для выявления и оценки организаторских и коммуникативных качеств студентов использовалась методика выявления «коммуникативных и организаторских склонностей» (КОС–1) Б.А. Федоришина и В.В. Синявского [5].

Определение предпочитаемого способа мышления, а также манеры задавать вопросы и принимать решения проводилось с помощью теста «Индивидуальный стиль мышления» А.А. Алексеева и Л.А. Громовой [6].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования профессиональной направленности студентов отражены соответственно в таблицах 1, 2.

Анализ данных, полученных при изучении оценки профессиональной направленности студентов на основе их предпочтений различных по характеру видов деятельности, указывает на то, что 272 (63,0%) выделили один тип профессии. Среди них: 67 юношей (60,9% от их общего числа) и 205 девушек (63,7% от их общего количества). Среди типов профессий доминирует «Человек – человек» (46,3%). Наименьшее количество выборов приходится на «Человек – знак» (2,6%) и «Человек – техника» (4,1%). Промежуточное положение занимает «Человек – природа» (22,4%) и «Человек – художественный образ» (24,6%). Среди гендерных особенностей выбора одного типа профессии необходимо выделить преобладание у юношей «Человек – человек» (50,7% против 44,9% – у девушек). У девушек значительно преобладает «Человек – природа» (24,9% против 14,9% – у юношей) и «Человек – художественный образ» (28,2% против 13,5% – у юношей). Кроме этого, у них отсутствует выбор профессии типа «Человек – техника».

Анализ выбора типа профессии позволил выявить у 160 студентов (37,0%) его множествен-

ный характер. Среди них оказалось 43 юноши (39,1% от их общего числа) и 117 девушек (36,3% от их общего количества). При этом значительно чаще студенты выбирают два типа (70,6%). На три и четыре типа приходится соответственно 25,6% и 3,8% студентов.

Гендерные различия во множественности выбора типа профессии проявляются в более высоком показателе выбора двух типов у юношей (76,7% против 68,4% – у девушек). У девушек, по сравнению с юношами, выявлен более частый выбор трёх (27,4% против 20,9% – у юношей) и четырёх (4,2% против 2,4% – у юношей) типов профессии.

Результаты исследования коммуникативных и организаторских склонностей студентов отражены в таблицах 3 и 4.

Анализ коммуникативных склонностей студентов свидетельствуют о преобладании у них «низкого» и «среднего» уровней: соответственно 37,3% (161 студент) и 18,5% (80 студентов). Данная закономерность выявлена у девушек: «низкий» уровень у них составил 38,8%, а «средний» – 19,9%. У юношей преобладает «низкий» (32,7%) и «очень высокий» (22,8%) уровни коммуникативных склонностей.

Анализ организаторских склонностей студентов указывает на преобладание у них «низ-

Таблица 1 – Профессиональная направленность студентов (чел. /%)

Студенты	Типы профессий				
	«Человек – природа»	«Человек – техника»	«Человек – человек»	«Человек – знак»	«Человек – художественный образ»
Юноши	10 (14,9)	11 (16,4)	34 (50,7)	3 (4,5)	9 (13,5)
Девушки	51 (24,9)	–	92 (44,9)	4 (2,0)	58 (28,2)
Всего	61 (22,4)	11 (4,1)	126 (46,3)	7 (2,6)	67 (24,6)

Таблица 2 – Множественность выбора типов профессии (чел. /%)

Студенты	Общее количество студентов	Количество типов		
		Два типа	Три типа	Четыре типа
Юноши	43 (39,1)	33 (76,7)	9 (20,9)	1 (2,4)
Девушки	117 (36,3)	80 (68,4)	32 (27,4)	5 (4,2)
Всего	160 (37,0)	113 (70,6)	41 (25,6)	6 (3,8)

Таблица 3 – Коммуникативные склонности студентов (чел. /%)

Студенты	Уровни				
	Низкий	Ниже среднего	Средний	Высокий	Очень высокий
Юноши	36 (32,7)	13 (11,8)	16 (14,5)	20 (18,2)	25 (22,8)
Девушки	125 (38,8)	61 (18,9)	64 (19,9)	32 (9,9)	40 (12,5)
Всего	161 (37,3)	74 (17,1)	80 (18,5)	52 (12,0)	65 (15,1)

Таблица 4 – Организаторские склонности студентов (чел. /%)

Студенты	Уровни				
	Низкий	Ниже среднего	Средний	Высокий	Очень высокий
Юноши	33 (30,0)	14 (12,7)	16 (14,5)	30 (27,3)	17 (15,5)
Девушки	105 (32,6)	55 (17,1)	48 (14,9)	49 (15,2)	65 (20,2)
Всего	138 (31,9)	69 (16,0)	64 (14,8)	79 (18,3)	82 (19,0)

Таблица 5 – Стили мышления студентов (чел. /%)

Студенты	Стили				
	Синтетический	Идеалистический	Прагматический	Аналитический	Реалистический
Юноши	6 (7,0)	12 (14,0)	17 (19,8)	28 (32,6)	23 (26,6)
Девушки	21 (8,8)	25 (10,5)	36 (15,1)	76 (31,9)	80 (33,7)
Всего	27 (8,3)	37 (11,4)	53 (16,4)	104 (32,1)	103 (31,8)

Таблица 6 – Множественность и неопределённость стилей мышления (чел. /%)

Студенты	Общее количество студентов	Неопределённый стиль	Количество стилей	
			Два стиля	Три стиля
Юноши	26 (23,6)	6 (23,1)	14 (53,8)	6 (23,1)
Девушки	82 (25,5)	20 (24,4)	55 (67,1)	7 (8,5)
Всего	108 (25,0)	26 (24,1)	69 (63,9)	13 (12,0)

кого» (32,9%), «высокого» (18,3%) и «очень высокого» (19,0%) уровней. При этом у юношей доминирует «низкий» (30,0%) и «высокий» (27,3%), а у девушек – «низкий» (32,6%) и «очень высокий» (20,2%) уровни организаторских склонностей.

Результаты изучения предпочитаемого стиля мышления студентов отражены в таблицах 5 и 6.

Результаты определения предпочитаемого стиля мышления студентов (таблицы 5 и 6) указывают на преимущественный выбор студентами «аналитического» (32,1%) и «реалистического» (31,8%) стилей. «Прагматический», «идеалистический» и «синтетический» стили составили соответственно 16,4%, 11,4% и 8,3%. У юношей доминируют «аналитический» (32,6%) и «реалистический» (26,6%); у девушек – «реалистический» (33,7%) и «аналитический» (31,9%) стили мышления. Среди гендерных различий необходимо отметить относительное преобладание у юношей «прагматического» (19,8% против 15,1% – у девушек) и «идеалистического» (14,0% против 10,5% – у девушек) стилей, а у девушек – «синтетического» (8,8% против 7,0% – у юношей) стиля мышления.

Анализ стилей мышления позволил выявить у 108 студентов (25,0%) множественность и неопределённость выбора. У 24,1% этих студентов выявить стиль мышления не удалось. У

остальных студентов доминирует выбор двух стилей (63,9% против 12% – трёх стилей). К гендерным различиям необходимо отнести преобладание выбора у девушек «неопределённого» (24,4% против 23,1% – у юношей) и двух стилей (67,1% против 53,8% – у юношей), а у юношей – трёх стилей (23,1% против 8,5% – у девушек).

При обсуждении результатов исследования профессиональной направленности студентов на основе их предпочтений различных по характеру видов деятельности мы использовали психологическую классификацию профессий, разработанную Е.А. Климовым [7]. Согласно этой классификации все профессии делятся на типы по предмету труда: «человек-природа», «человек-техника», «человек-человек», «человек-знаковая система», «человек-художественный образ».

По нашему мнению, выбор студентами одного типа профессий (63,0%) может косвенно свидетельствовать об осознанном и самостоятельном характере выбора. Данная закономерность более выражена у девушек.

Мы разделяем точку зрения Е.А. Климова относительно конкретного выбора человеком той или иной профессии. В основе выбора лежит взаимное соответствие «личных качеств человека, с одной стороны, и требований, предъявляемых к нему обстоятельствами работы, деятельности – с другой» [7].

Так, 46,3% студентов выбрали тип профессии «человек – человек». Данный тип чаще выбирали юноши. К этому типу профессий относится, наряду с другими, и профессия врача. Данный выбор предполагает следующие личностные качества: коммуникабельность, чувство удовлетворения от общения с другими людьми, терпимое отношение к иной точке зрения, эмоциональная устойчивость, умение правильно воспринимать и понимать эмоциональные состояния других людей, владение навыком эмпатического слушания.

24,6% студентов выбрали тип «Человек – художественный образ». Этот выбор предполагает хорошо развитый эмоциональный интеллект (правильное восприятие и понимание собственных эмоций, а также эмоций другого человека), развитое образное мышление и воображение. Данный тип профессий значительно чаще выбирали девушки.

22,4% студентов выбрали тип «человек – природа». Предполагаемые личностные качества при данном выборе: самостоятельность при организации собственного поведения и деятельности, самодостаточность (вера в свои силы, отсутствие острой необходимости в межличностных отношениях), хорошие прогностические способности, неприхотливость, терпение. Девушки значительно чаще выбирали этот тип профессий.

Реже всего студенты выбирали оставшихся два типа профессий. Так, «человек – техника» выбрали всего 4,1% студентов. Причём все случаи выборов приходятся на юношей. При этом выборе в качестве предполагаемых рассматриваются следующие качества: высокий физический интеллект (координированность, точность выполнения физических движений и действий), развитость психических познавательных процессов (хорошо развитые различные виды внимания, восприятия, мышления, воображения).

Тип «Человек – знак» выбрали 2,6% студентов. Более чем в 2 раза чаще делали этот выбор юноши. В данном случае также предполагаются хорошо развитые внимание (устойчивость, распределяемость, переключаемость), восприятие, оперативная память, абстрактно-логическое мышление, а также усидчивость и терпение.

С.А. Афиногенова (2007) при изучении склонности к тому или иному типу профессий в связи с психологическим полом юношей и девушек выявила следующие тенденции: чем больше выявлена маскулинность у юношей и девушек, тем больше отдаётся предпочтение профессиям

типа «человек – техника» (а у юношей – профессиям типа «человек – знак»); чем больше выражена фемининность, тем больше юноши и девушки предпочитают профессии типа «человек – человек», «человек – природа» и «человек – художественный образ». Андрогинные по своему выбору занимают чаще всего промежуточное место [8].

Если воспользоваться этими закономерностями, то результаты выбора студентами одного типа профессий свидетельствуют об «андрогинном» (промежуточном между «маскулинным» и «фемининным») характере выбора у юношей и «фемининном» – у девушек.

Анализ выбора типа профессий выявил у 160 студентов (37,0%) множественный характер выбора: от двух до четырёх типов.

По нашему мнению, множественный характер выбора может указывать на недостаточную сформированность таких важных и необходимых качеств личности студента, как самодостаточность, самостоятельность, а также свобода выбора и совестьливость [9]. Данная закономерность более выражена у юношей.

При обсуждении результатов исследования коммуникативных и организаторских склонностей студентов необходимо основываться на положении о том, что эти личностные качества наиболее востребованы в профессиях, основанных, прежде всего, на межличностной коммуникации. К таким профессиям, несомненно, относится и профессия врача.

Выявленный у 37,3% студентов «низкий» уровень коммуникативных склонностей свидетельствует о том, что эти студенты испытывают определённые трудности в общении со своими сверстниками, преподавателями. Они склонны к уединению. У них, как правило, мало друзей. Они испытывают тревогу при ответах на занятиях, а также в ситуациях неопределённости. Данная особенность поведения в нашей выборке более характерна для девушек.

Студенты со «средним» уровнем коммуникативных склонностей (18,5%), умеренной общительностью не испытывают трудностей в установлении психологического контакта с другими людьми, но потенциал их склонностей не отличается высокой устойчивостью.

Юноши с «очень высоким» уровнем коммуникативных склонностей (22,8%) быстро ориентируются в трудных ситуациях, непринужденно ведут себя в новом коллективе, могут внести

оживление в незнакомую компанию.

Более высокие показатели коммуникативных склонностей у юношей подтверждают имеющиеся данные. Так, А.Н. Фиц (2008) выявлены статистически достоверные различия между девушками и юношами по показателю контактности (шкала контактности САТ); этот показатель характеризует способность личности к быстрому установлению глубоких контактов с людьми. Юноши показали более высокие значения, нежели девушки. Автор полагает, что это отражает тот факт, что более уважающие и принимающие себя юноши действительно могут устанавливать контакты быстрее, чем девушки, которые относятся к себе более негативно [10].

Исследование организаторских склонностей студентов выявило у 31,9% «низкий» уровень. Это может указывать на низкую инициативность, определённую зависимость от точки зрения других людей.

У 18,3% студентов был определён «высокий» уровень организаторских склонностей. Таких студентов отличает инициативность в общении, активное участие в общественной жизни университета.

Студентам с «очень высоким» уровнем организаторских склонностей (19,0%) свойственна инициативность, постоянное стремление к организации различных мероприятий, к принятию самостоятельных решений в самых сложных жизненных ситуациях.

При обсуждении коммуникативных и организаторских склонностей важно отметить, что полученные результаты – это лишь уровень развития этих склонностей студентов на данный период времени. Создание в ВГМУ творческого информационно-образовательного пространства, успешное формирование благоприятного психологического климата, а также приоритетное использование в образовательном процессе демократического стиля управления и модели сотрудничества в диаде «преподаватель–студент» – всё это является благоприятными условиями для дальнейшего развития личности студента и реализации в его жизни коммуникативных и организаторских склонностей.

Преобладание у 32,1% студентов «аналитического» стиля мышления указывает на то, что эти студенты преимущественно ориентированы на всесторонний анализ деталей многочисленных ситуаций и процессов; обращают внимание, прежде всего, на объективные критерии проблем;

перед принятием решения стремятся собрать как можно больше информации по интересующему вопросу; при обосновании чего-либо используют рациональный подход, опираясь на систему взглядов и представлений.

Студенты с «реалистическим» стилем мышления (31,8%) предпочитают ориентироваться на фактическую информацию, которую можно проверить. Они, как правило, мыслят конкретно и стремятся к достижению конкретного результата.

Для студентов с «прагматическим» стилем мышления (16,4%) характерно стремление опираться на свои личностные ресурсы и опыт. При этом приоритетными для них является лёгкость доступа к информации, а также быстрота и полезность получаемого результата.

Студенты с «идеалистическим» стилем мышления (11,4%) при анализе той или иной проблемы часто используют интуицию без подробного разбора самой ситуации. Проявляя особый интерес к социальным аспектам жизни и деятельности, они стараются занимать «миролюбивую» точку зрения. В конфликтных ситуациях чаще других идут на компромисс.

В основе деятельности студентов с «синтетическим» стилем мышления (8,3%) лежит стремление к созданию чего-то нового и оригинального, а также к неожиданному комбинированию уже имеющихся фактов. Для этих студентов характерно «теоретизирование» в рамках обозначенной проблемы, а также умелое манипулирование противоречивой информацией. Эти особенности мыслительной деятельности позволяют студентам находить неожиданные и принципиально новые решения.

В нашей выборке каждый четвёртый студент не смог выделить какой-либо стиль («плоский» профиль) или выделил два и три преобладающих стиля («комбинированный»: «двугорбый» и «трёхглавый») [11].

Представляет определённый интерес данные, полученные А. Харрисоном и Р. Брэмсоном [11]. Они обнаружили преобладание одного стиля мышления («одногогорбый» профиль) у 50% испытуемых; двух стилей («двугорбый» профиль) – в 35% случаев; трёх стилей – только у 2% испытуемых.

При «плоском» профиле все оценки попадают в зону неопределённости. В таком случае студент не отдаёт сколько-нибудь выраженного предпочтения ни одному из пяти стилей мышле-

ния. При «двугорбом» и «трёхглавом» профиле студент использует соответственно два и три стиля мышления. Вопрос о психологической значимости «плоского» и «комбинированного» стилей мышления в организации студентом своей учебной деятельности остаётся открытым, так как требует длительного наблюдения за студентом и обязательного учёта его личности и контекста учебной ситуации.

Доминирование у юношей «аналитического» стиля мышления подтверждают их «маскулинный» характер мышления: постоянное стремление рассмотреть вопрос со всех сторон; опора на объективные критерии и стройную концепцию [11].

Преобладание «реалистического» стиля мышления у девушек указывает на «маскулинный» характер их мыслительной деятельности: антипатия ко всему субъективному и «иррациональному», потребность контролировать ресурсы, людей и результаты, конкретный характер мышления; стремление к достижению конкретного результата [11]. Подобный «маскулинный» характер не познавательных психических процессов (в данном случае мыслительного), а личностных качеств был выявлен нами у девушек при изучении уровня и системообразующих качеств конкурентоспособности студентов 5 курса фармацевтического факультета ВГМУ [12].

С нашей точки зрения, низкая представленность «идеалистического» (интуиция, человеческие ценности, нравственность) и «синтетического» (поиск новых решений, интеграция противоположных взглядов) стилем мышления указывает на необходимость широкого использования активных методов обучения в образовательном процессе ВГМУ с целью формирования у студентов системного клинического мышления.

Заключение

На основании проведённого исследования можно сделать ряд выводов:

1. Выбор студентами типа профессии в 63,0% случаев носит самостоятельный, осознанный характер и более выражен у девушек.

2. Выбор студентами одного типа професий указывает на «андрогинный» (промежуточный между «маскулинным» и «фемининным») характер выбора у юношей и «фемининный» — у девушек.

3. Множественный характер выбора может

указывать на недостаточную сформированность таких необходимых качеств личности студента, как самодостаточность, самостоятельность, а также свобода выбора и совестьливость [9]. Данная закономерность более выражена у юношей.

4. Наличие у трети студентов низкого уровня развития коммуникативных и организаторских склонностей указывает на необходимость целенаправленного психологического сопровождения данной категории студентов с целью создания благоприятных условий для их дальнейшего развития и личностного роста.

5. Доминирование у юношей «аналитического», а у девушек «реалистического» стилей мышления указывает на «маскулинный» характер мыслительной деятельности студентов.

6. Низкая представленность «идеалистического» (интуиция, человеческие ценности, нравственность) и «синтетического» (поиск новых решений, интеграция противоположных взглядов) стилем мышления указывает на необходимость широкого использования активных методов обучения в образовательном процессе ВГМУ с целью формирования у студентов системного клинического мышления.

7. Исследование компетентности личности как структурного компонента конкурентоспособности студента лечебного факультета ВГМУ позволило выявить ряд особенностей, которые необходимо учитывать при создании программы формирования конкурентоспособности студента ВГМУ.

Литература

1. Хазова, С. А. Конкурентоспособность специалистов как акмеологическая категория / С. А. Хазова // Вестн. Адыгей. гос. ун-та. Сер. 3 : Педагогика и психология. — 2009. — № 3. — С. 255–262.
2. Файзуллина, К. М. Научное обоснование профессионального отбора при поступлении в медицинские вузы : дис. ... д-ра философ. наук : 6D110200 / К. М. Файзуллина. — Алматы, 2013. — 141 с.
3. О компетентности личности как структурном компоненте конкурентоспособности студента-медика [Электронный ресурс] / А. Л. Церковский [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г. : в 2 ч. — Витебск : ВГМУ, 2018. — Ч. 2. — С. 621–625. — Режим доступа: http://elib.vsmu.by/bitstream/123/15169/1/dos_73_2018_621-625.pdf.
4. Диагностика профессионального самоопределения : учеб.-метод. пособие / сост. Я. С. Сунцова. — Ижевск, 2009. — 112 с.
5. Батаршев, А. В. Психодиагностика в управлении :

- практ. рук. / А. В. Батаршев. – М. : Дело, 2005. – 496 с.
6. Истратова, О. Н. Психодиагностика: коллекция лучших тестов / О. Н. Истратова, Т. В. Эксакусто. – Ростов н/Д. : Феникс, 2016. – 376 с.
 7. Климов, Е. А. Психология профессионального самоопределения : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / Е. А. Климов. – 4-е изд., стер. – М. : Академия, 2004. – 304 с.
 8. Афиногенова, С. В. Выбор вида профессиональной деятельности подростками и юношами разного биологического и психологического пола / С. В. Афиногенова // Вестн. Костром. гос. ун-та им. Н. А. Некрасова. Гендер. психология. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 112–115.
 9. Церковский, А. Л. Культурологическая доктрина развития высшего медицинского образования [Электронный ресурс] / А. Л. Церковский // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й науч. сес. сотр. ун-та, 27–28 янв. 2016 г. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 363–365. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/2450>.
 10. Фиц, А. Н. Изучение гендерных особенностей самоактуализации / А. Н. Фиц // Психология XXI века : тез. Междунар. межвуз. науч.-практ. студен. конф. – СПб., 2008. – С. 94–95.
 11. Алексеев, А. А. Поймите меня правильно или книга о том, как найти свой стиль мышления, эффективно использовать интеллектуальные ресурсы и обрести взаимопонимание с людьми / А. А. Алексеев, Л. А. Громова. – СПб. : Эконом. шк., 1993. – 352 с.
 12. Сравнительная характеристика уровня и системообразующих качеств конкурентоспособности студентов фармацевтического факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармации. – 2017. – № 4. – С. 105–109.

Поступила 21.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Khazova SA. Competitiveness of specialists as an acmeological category. Vestn Adygei Gos Un-ta Ser 3: Pedagogika Psikhologiya. 2009;(3):255-62. (In Russ.)
2. Fayzullina KM. Scientific justification of professional selection for admission to medical schools: dis ... d-ra filosof nauk: 6D110200. Almaty, Republic Of Kazakhstan; 2013. 141 p. (In Russ.)
3. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Petrovich SA, Kas'yan OA, Vozmitel' II, Blednov AV, i dr. About competence of the personality as a structural component of competitiveness of the student-the physician [Elektronnyi resurs]. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 71-i nauch ses VGMU, 29–30 ianv 2016 g; v 2 ch. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. Ch 2. R. 621-25. Rezhim dostupa: http://elib.vsmu.by/bitstream/123/15169/1/dos_73_2016_621-625.pdf. (In Russ.)
4. Suntsova YaS, sost. Diagnostics of professional self-determination: ucheb-metod posobie. Izhevsk, RF; 2009. 112 p. (In Russ.)
5. Batarshv AV. Diagnostics in the management of: prakt ruk. Moscow, RF: Delo; 2005. 496 p. (In Russ.)
6. Istratova ON, Eksakusto TV. Psychodiagnostics: a collection of the best tests. Rostov-on-Don, RF: Feniks; 2016. 376 p. (In Russ.)
7. Klimov EA. Psychology of professional self-determination: ucheb posobie dlia studentov vyssh ucheb zavedenii. 4-e izd ster. Moscow, RF: Akademiia; 2004. 304 p. (In Russ.)
8. Afinogenova SV. The choice of the type of professional activity for adolescents and young men of different biological and psychological sex. Vestn Kostrom Gos Un-ta NA Nekrasova Gender Psikhologiya. 2006;12(1):112-5. (In Russ.)
9. Tserkovskiy AL. Cultural doctrine of higher medical education development [Elektronnyi resurs]. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 71-i nauch ses sotr un-ta 27–28 ianv 2016 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. R. 363-5. Rezhim dostupa: <http://elib.vsmu.by/handle/123/2450>. (In Russ.)
10. Fits AN. Study of gender features of self-actualization. V: Psikhologiya XXI veka: tez Mezhdunar mezhvuz nauch-prakt studen konf. Saint-Petersburg, RF; 2008. P. 94-5. (In Russ.)
11. Alekseev AA, Gromova LA. Understand me correctly or a book about how to find your own style of thinking, use intellectual resources effectively and find mutual understanding with people. Saint-Petersburg, RF: Ekonom shk; 1993. 352 p. (In Russ.)
12. Tserkovskiy AL, Skorikova EA, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel' II, Kas'yan OA, i dr. Comparative characteristics of the level and the strategic qualities of the competitiveness of the students of pharmaceutical faculty of Vitebsk state medical University. Vestn Farmatsii. 2017;(4):105-9. (In Russ.)

Submitted 21.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Бледнов А.В. – к.м.н. доцент, кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Гапова О.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Петрович С.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Касьян О.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Возмитель И.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Скорикова Е.А. – преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tserkovsky A.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Blednov A. V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Gapova O. I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Petrovich S. A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kas'yan O. A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Vazmitsel I. I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Skorikova E. A. – lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психологии и педагогики. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze Avenue, 27, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychology and Pedagogics. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky.

125 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ОСНОВАТЕЛЯ ВИТЕБСКОЙ ШКОЛЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ, ПРОФЕССОРА И.И. БОГДАНОВИЧА

АДАСКЕВИЧ В.П.

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



Иван Илларионович Богданович родился 5 сентября 1893 года в местечке Копыль Слуцкого уезда Минской губернии в крестьянской семье. Необычайное трудолюбие, упорство, настойчивость и жажду знаний юный Иван унаследовал от отца. Этот простой белорусский крестьянин виртуозно владел ремеслом гончара, которому посвящал все свое свободное от тяжелой крестьянской работы время. Изделия мастера охотно раскупали крестьяне и жители окрестных местечек, а скромный дополнительный доход позволил отправить сына на учебу в Могилевскую фельдшерскую школу, которую Иван Илларионович окончил в 1912 году. Молодого фельдшера направляют на работу в Барановичскую больницу

Новогрудского земства. Но работать под контролем более опытных коллег ему пришлось недолго, и вскоре он начинает самостоятельную работу в селе Ручальск Речицкого земства. Неизвестно, как сложилась бы дальше судьба молодого сельского фельдшера, если бы не первая мировая война. В 1914 году Иван Богданович призывается на военную службу и назначается младшим медицинским фельдшером в Бобруйский военный госпиталь, в котором он служил до сентября 1918 года. Напряженная работа в военном госпитале позволила приобрести незаменимый практический опыт и вместе с тем осознать ограниченность приобретенных знаний. Талантливому молодому фельдшеру направляют на учебу, и он становится студентом медицинского факультета 1-го Московского университета. Выжить в голодной, разоренной гражданской войной Москве студенту Богдановичу помогали страстная любовь к медицине и избранной профессии и, как раньше, материальная поддержка отца. Москва стала для него счастливым городом, здесь он встретил свою будущую жену и, хотя костюм для свадебной церемонии пришлось занять у друга, брак оказался прочным и счастливым и положил начало медицинской династии Богдановичей.

Университет окончен в 1921 году, и молодая семья переезжает в Минск, где Иван Илларионович становится ординатором Минской кожно-венерологической больницы. Именно здесь он выбирает дерматовенерологию как приоритетную для себя практическую и научную дисциплину, которая в то время была как никогда актуальной и практически востребованной. Достаточно вспомнить, что только что закончилась гражданская война и неудачный польский поход армии Тухачевского, бушевали эпидемии педикулеза, чесотки и венерических заболеваний, а в городе Минске в это время было всего два врача-венеролога. При активном участии И.И. Богдановича в 1923 году в Минске был организован первый в Беларуси кожно-венерологический диспансер.

С 1921 по 1935 годы Иван Илларионович совмещает практическую работу с преподавательской и научной и становится ассистентом, а потом доцентом кафедры кожно-венерических болезней Минского медицинского института. 28 ноября 1934 года Ивану Илларионовичу Богдановичу квалификационной комиссией Наркомздрава БССР по совокупности работ присвоена ученая степень кандидата медицинских наук (второй раз она присуждена решением ВАК Министерства высшего образования в

1951 году). Этой же комиссией 24 декабря 1934 года он утвержден в звании профессора.

К тому времени в республике стала ощущаться острая нехватка квалифицированных медицинских кадров, и назрела настоятельная необходимость создания еще одного медицинского вуза. 1 ноября 1934 года стало датой основания медицинского института в Витебске. К работе в новом вузе были привлечены известные в СССР и за рубежом профессора и ученые, в их числе был и Иван Илларионович Богданович, которому поручили создать и возглавить кафедру кожных и венерических болезней с сентября 1935 года. Эта напряженная, но плодотворная работа была прервана началом Великой Отечественной войны. Иван Илларионович Богданович стал одним из организаторов эвакуации вуза в тыл страны, а с 25 июня 1941 года по 1 сентября 1943 года возглавлял кожно-венерическую больницу и диспансер в Челябинске. Самоотверженный труд Ивана Илларионовича в 1943 году был отмечен присвоением ему знака «Отличник здравоохранения СССР». В сентябре 1943 года он был вновь привлечен к преподавательской деятельности, когда было принято решение восстановить в Ярославле Белорусский медицинский институт, объединив научно-педагогические силы Минского и Витебского медицинских вузов. В июле 1944 года состоялся выпуск 47 молодых врачей, а уже в октябре этого же года институт вернулся в освобожденный Минск. С 1944 по 1946 год Иван Илларионович Богданович, в должности профессора кафедры кожных и венерических болезней, активно участвует в восстановлении медицинского института в Минске. В 1945 году он был награжден медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» и орденом Красной Звезды.

В марте 1946 года было принято решение о восстановлении Витебского медицинского института и Министерство здравоохранения республики направляет профессора И.И. Богдановича в Витебск, где он плодотворно работает заместителем по учебной и научной работе и возглавляет кафедру кожных и венерических болезней. Его активная деятельность на этом поприще в 1948 году была отмечена орденом Ленина и присвоением почетного звания «Заслуженный врач БССР».

С апреля 1950 года Иван Илларионович Богданович исполняет обязанности директора, а с 1951 по 1961 год – ректора Витебского государственного медицинского института. В этот период раскрылась еще одна грань таланта этого удивительного человека – его замечательные способности организатора и администратора. За время пребывания Ивана Илларионовича в должностях вначале директора, а затем ректора Витебский медицинский институт вырос в учебное заведение с двухтысячным коллективом. Иван Илларионович Богданович активно работает над расширением материально-технической базы института. В немалой степени благодаря его настойчивости и энергии вступает в строй главный корпус института, где разместились теоретические кафедры лечебного факультета, ректорат, библиотека, спортивный зал, а в 1961 году построено новое здание 4-этажного общежития на 645 мест. Расширение учебной клинической базы позволило увеличить прием студентов, что обусловило значительный рост профессорско-преподавательского состава. С 1948 по 1961 г. сотрудниками института защищено 27 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

По инициативе Ивана Илларионовича Богдановича в 1959 году был создан фармацевтический факультет, и для подготовки провизоров открыты кафедры аналитической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, технологии лекарственных форм, фармацевтической химии, организации и экономики фармации. Кроме того, в 1960 году была открыта аспирантура, куда поступали практические врачи, в основном выпускники института. Работа Ивана Илларионовича Богдановича как опытного и энергичного руководителя, а также вдумчивого и внимательного педагога, много сил и знаний отдававшего совершенствованию учебного процесса, дважды в 1953 и 1961 годах была отмечена орденами Трудового Красного Знамени.

Иваном Илларионовичем Богдановичем написано свыше 40 научных работ, посвященных различным аспектам профилактики и лечения кожных болезней. В течение 20 лет он был бессменным председателем Витебского научного общества врачей-дерматовенерологов. Именно Иван Илларионович Богданович заложил основы Витебской школы дерматовенерологии, которая продолжает успешно развивать заложенные им традиции.

С 1958 по 1996 год кафедру кожных и венерических болезней, а затем и областное общество врачей-дерматовенерологов возглавлял сын Ивана Илларионовича – доктор медицинских наук, профессор Леонид Иванович Богданович, блестящий ученый и педагог, который, продолжая дело отца, внес значительный вклад в развитие отечественной дерматовенерологии и в 1986 году за цикл работ

по применению ультразвука в медицине был удостоен Государственной премии БССР. Под его руководством подготовлено 7 кандидатов медицинских наук, 2 доктора медицинских наук, опубликовано более 100 научных работ и 3 монографии. В настоящее время на кафедре дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета работают ученики Леонида Ивановича Богдановича: профессора В.П. Адашкевич и В.М. Козин, которые вместе со своими учениками продолжают традиции дерматологической школы и её основателя - Ивана Илларионовича Богдановича.

Литература

1. Богданович, Иван Илларионович [Электронный ресурс] // Большая биографическая энциклопедия. – Режим доступа: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc-biography/Богданович>. – Дата доступа: 16.08.2018
2. Богданович Иван Илларионович // Витебский государственный медицинский университет (1934–2004) / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Н. Косинца. – Витебск : ВГМУ, 2004. – С. 27–28.
3. Иван Илларионович Богданович: (к 80-летию со дня рождения) // Здравоохранение Белоруссии. – 1974. – № 2. – С. 84.

Сведения об авторах:

Адашкевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Adaskevich U.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Адашкевич Владимир Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Uladzimir P. Adaskevich.

К ЮБИЛЕЮ ЮРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА АЛЕКСЕЕНКО

60 лет со дня рождения



Юрий Владимирович Алексеенко закончил с отличием лечебный факультет Витебского государственного медицинского университета в 1981 году. Еще в студенческие годы он заинтересовался клинической неврологией и пробовал свои силы в научных исследованиях. После прохождения подготовки в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре по неврологии под руководством профессора А.П. Бурлуцкого в 1988 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. На кафедре неврологии и нейрохирургии ВГМУ работал ассистентом, с 1996 года - доцентом кафедры. В 2001 году был избран заведующим кафедрой.

Ю.В. Алексеенко известен как грамотный и эрудированный специалист, опытный исследователь и талантливый преподаватель, который постоянно совершенствует свои знания и навыки. На формирование врача, ученого и педагога оказали большое влияние его учителя и старшие коллеги – профессор А.П. Бурлуцкий, доценты З.В. Свирская и Г.И. Сосновик, Р.Н. Протас, многие другие сотрудники клиники и университета. Ю.В. Алексеенко много раз проходил усовершенствование в Минске и Москве, участвовал в Международных образовательных семинарах по неврологии Американо-Австрийского фонда (Зальцбург, Австрия, 1996-1997), образовательных семинарах Европейской Академии Неврологии, в 2003 году выполнял исследовательский проект в Оксфордском университете (Великобритания), ежегодно участвовал в международных неврологических конгрессах и конференциях, посещал европейские неврологические клиники.

Ю.В. Алексеенко имеет широкую сферу научных интересов: нейротравматология, цереброваскулярные расстройства, головные боли, нарушения вегетативной регуляции, нейропротекция, клиническая нейрофизиология, психофизиология, компьютерные технологии, развитие медицинского образования. Он много лет является председателем Витебского областного общества неврологов, членом Правления Белорусского общества неврологов, представителем Белорусского общества неврологов в Европейской Академии Неврологии (EAN), членом экспертной группы по нейротравматологии EAN, участвовал в работе экспертной группы EAN по додипломному образованию. Входит в состав научного совета Международного общества по изучению нейропротекции и нейропластичности. Ю.В. Алексеенко входит в редакционные советы нескольких международных журналов и является редактором некоторых известных переводных международных изданий по клинической неврологии. Автор 270 публикаций, в том числе монографий и 6 учебно-методических пособий (в том числе на английском языке для студентов факультета подготовки иностранных граждан), практических руководств, глав в англоязычных международных руководствах, статей в рецензируемых журналах за рубежом, инструкций и др. Ю.В. Алексеенко активно поддерживает международные контакты, ежегодно выступает с

докладами и лекциями на международных и республиканских конференциях, конгрессах Европейской Академии Неврологии, несколько раз проводил международные образовательные семинары по неврологии с приглашением ведущих европейских специалистов. В 2011 году был удостоен премии Европейской Федерации Неврологических Обществ за лучшую научную работу.

Юрий Владимирович Алексеенко активно участвует в жизни университета, является членом Совета лечебного факультета, клинического Совета, проблемных комиссий ВГМУ, исполнял обязанности начальника международного отдела ВГМУ, участвовал в организации набора абитуриентов в Шри-Ланке. Награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», почетными грамотами Витебского областного и городского исполнительных комитетов и ВГМУ.

*Коллектив кафедры неврологии
и нейрохирургии ВГМУ*

К ЮБИЛЕЮ ЛЕОНИДА МИХАЙЛОВИЧА НЕМЦОВА 60 лет со дня рождения



24 июля 2018 года исполнилось 60 лет со дня рождения и 37 лет врачебной и научно-педагогической деятельности профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Витебского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Немцова Леонида Михайловича.

Л.М. Немцов родился в д. Мазолово Витебского района Витебской области в семье учителей. В 1975 году поступил в Витебский государственный медицинский институт, который успешно закончил в 1981 г. После окончания интернатуры по специальности «терапия» работал главным врачом Ходцевской участковой больницы Сенненского района с 1982 г. по 1986 г. С 1986 г. по 1988 г. – врач гастроэнтерологического отделения Витебской городской больницы №3, с 1988 г. по 1999 г. – заведующий этим же отделением.

Еще в студенческие годы Л.М. Немцов проявил интерес к научно-исследовательской работе, активно участвовал в работе СНО. Будучи студентом-субординатором, а затем врачом-интерном Витебской областной клинической больницы, под руководством профессора А.Н. Окорокова в соавторстве выполнил исследование «Функциональное состояние лейкоцитов у больных сахарным диабетом», результаты которого в 1982 г. были опубликованы в виде научной статьи в журнале «Терапевтический архив».

Профессор Н.Е. Федоров, в то время заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, обратил внимание на Л.М. Немцова как на вдумчивого и целеустремленного практического врача-гастроэнтеролога и привлек его к научно-исследовательской работе кафедры по актуальным проблемам билиарной патологии. Без отрыва от основной работы в качестве соискателя кафедры пропедевтики внутренних болезней под руководством профессора Н.Е. Федорова были выполнены научные исследования по теме «Лечение заболеваний желчевыводящих путей методом форсированного дуоденального зондирования», по материалам которой в 1997 г. была защищена кандидатская диссертация по специальности «внутренние болезни».

С 1999 г. по 2002 г. продолжил работу в ВГМУ в качестве ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней Витебского государственного медицинского университета. С 2002 г. по 2007 г. – доцент этой же кафедры. В 2007-2008 гг. – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. С 2008 г. по настоящее время – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Докторская диссертация на тему «Клинико-патофизиологическое обоснование особенностей формирования вариантности дисмоторики желчного пузыря при билиарной патологии» была защище-

на в 2005 г. в диссертационном совете БелМАПО. В результате докторской диссертации впервые была обоснована клиничко-функциональная вариантность патологии билиарной системы с учетом особенностей показателей секреции холецистокинина и психовегетативных характеристик пациентов, с разработкой индивидуальных алгоритмов диагностики, лечения и реабилитации.

Л.М. Немцов является автором более 200 научных публикации, включая 2 монографии, утвержденные Советом ВГМУ, и 40 статей в научных рецензируемых журналах. По материалам научных исследований подготовлено 5 инструкций на метод, 2 методические рекомендации.

Л.М. Немцов регулярно участвует с докладами в научных сессиях университета, республиканских и международных научных конференциях и съездах. Под руководством Л.М. Немцова подготовлена и успешно защищена кандидатская диссертация соискателя кафедры пропедевтики внутренних болезней В.Н. Гирсы. Участвует в работе студенческого научного кружка, подготовленные под его руководством работы ежегодно представлены на университетских и международных студенческих научных конференциях, дважды отмечены дипломами Республиканского конкурса.

За время работы в университете на кафедре пропедевтики внутренних болезней Л.М. Немцов проявил себя высококвалифицированным педагогом, отличается доброжелательным и справедливым отношением к студентам. Приобрел большой опыт преподавания клинических дисциплин на английском языке. На высоком научно-педагогическом уровне читает курсы лекций на английском языке с использованием мультимедийных технологий для студентов факультета подготовки иностранных граждан по дисциплинам «пропедевтика внутренних болезней» и «основы общего ухода».

Разработал учебно-методические комплексы для преподавания на английском языке пропедевтики внутренних болезней и основ общего ухода в терапевтической клинике для студентов ФПИГ по специальности «лечебное дело». Подготовил более 40 учебно-методических публикаций, в том числе, 2 курса лекций на английском языке, утвержденные Центральным учебно-методическим советом ВГМУ, и 5 учебных пособий с грифом Министерства образования РБ.

Л.М. Немцов является опытным, вдумчивым врачом-клиницистом, имеет высшую квалификационную категорию по терапии, пользуется авторитетом среди практических врачей и пациентов. Отвечает за организацию клинической работы на кафедре пропедевтики внутренних болезней. Ведет клиническую работу на базе терапевтических и гастроэнтерологического отделений учреждений здравоохранения г. Витебска ВГКБСМП и ВОСКЦ, ведет гастроэнтерологический прием пациентов в профессорском Центре клиники ВГМУ. Регулярно выступает с докладами и лекциями на клинических конференциях в лечебных учреждениях. Участвовал в работе комиссии по демографической безопасности УЗО Витебского облисполкома. Неоднократно участвовал в выездах сотрудников ВГМУ для оказания лечебной и методической помощи в лечебных учреждениях Витебской и Могилевской областей. Неоднократно публиковал в местной печати материалы на темы медицинского просвещения и охраны здоровья.

В 2006 г. награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», неоднократно награждался почетными грамотами ВГМУ, Витебского облисполкома, горисполкома и районных исполкомов г. Витебска.

*Коллектив кафедры пропедевтики
внутренних болезней ВГМУ*

К ЮБИЛЕЮ ГАЛИНЫ КОНСТАНТИНОВНЫ БАРКУН 60 лет со дня рождения



В этом году, а точнее, летом, в июле, на нашей кафедре случился праздник: у нашего бессменного завуча, доцента кафедры педиатрии Баркун Галины Константиновны – юбилей! И неважно, сколько ей исполнилось лет, важен тот факт, что благодаря своей работе она всегда молода – и душой, и физически.

Трудовая деятельность Галины Константиновны началась очень рано, когда она после восьмого класса поступила в медицинское училище, где обучилась профессии зубного врача и стала работать зубным врачом. С тех пор появились первые друзья и коллеги, первые любимые педагоги, с которыми она поддерживает связь и по сей день, только роли, в некотором роде, частично поменялись: теперь она помогает своим педагогам и членам их семей! Отработав положенный срок, она поступила в Витебский государственный медицинский институт, который в 1983 году окончила с отличием, уже имея семью, ребенка. Выбрала нелегкую специальность врача-микрорепедиатра (теперь это врач-неонатолог) и работала в качестве ординатора, а затем заведующего отделением в роддоме №1.

В 1988 году Галина Константиновна была приглашена на кафедру детских болезней ВГМИ, в 1992 году успешно защитила кандидатскую диссертацию «Функциональное состояние желчевыводящей системы у недоношенных новорожденных и характер их вскармливания». Уход за пациентами и помощь тяжелобольным постигала не теоретически, а сама – на практике. Ее никто не «натаскивал» – она постигала это сама, пытаясь облегчить жизнь пациентам и дать возможность правильно развиваться здоровым. Наверно, поэтому оказание неотложной помощи, которую мы стали преподавать года четыре назад, она начала первой. Потом было написание методических рекомендаций для студентов и преподавателей, а теперь ждет очереди в РИПЦ издание учебного пособия по неотложной помощи в педиатрии. Но это сейчас. А тогда ... Проработав на кафедре более десяти лет, она уезжает с мужем в Африку, в Гвинею, где приобретает новые знания, постигает новые разделы медицины, которые использует в своей работе и сейчас.

В 2005 году Галина Константиновна возвращается в Витебск и продолжает работать на кафедре педиатрии, которая на тот момент разделилась на кафедру педиатрии и педиатрии ФПК и ПК, выполняя обязанности завуча.

Любовь к детям она пронесла через всю жизнь, а род деятельности откладывает отпечаток на образ жизни, характер. Галина Константиновна быстро находит общий язык со студентами, они понимают друг друга. Она по-прежнему молода душой! Выросли дети, появились и подросли внуки, теперь она помогает растить детей и внуков родственникам, друзьям, студентам.

Баркун Галина Константиновна читает лекции на лечебном и стоматологическом факультетах, готовит студентов к предметным олимпиадам, ведет элективы по педиатрии. Являясь врачом высшей

квалификационной категории по педиатрии и неонатологии, она активно помогает молодым коллегам, консультирует врачей роддомов города и врачей области, выезжает с бригадами ВУЗа для оказания помощи врачам подшефных районов Витебской и Могилевской областей.

А еще есть воспитательная, общественная работа, много дел и просто желаний, на которые даже иногда не хватает времени, семья и ... дача! Она любитель природы, велосипедного спорта.

Сотрудники кафедры от всей души желают Галине Константиновне здоровья, всяческого благополучия, желания жить и трудиться в нашем коллективе, любви близких, мира и спокойствия в душе, а мы ей будем помогать!

Коллектив кафедры педиатрии ВГМУ

БУРАК ГРИГОРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ

(13.07.1939 г. – 03.08.2018 г.)



3 августа 2018 г. на 80-м году жизни скоропостижно скончался доцент кафедры анатомии человека Григорий Григорьевич Бурак.

Григорий Григорьевич родился 13 июля 1939 года в д. Шевели Ляховичского района Брестской области в крестьянской семье. Окончил с золотой медалью среднюю школу и 2 года отработал по комсомольской путевке на освоении целинных земель в зерносовхозе Кустанайской области Казахстана. За этот период его деятельности Г.Г. Бурак награжден знаком ЦК ВЛКСМ «За освоение новых земель». С раннего детства Г.Г. Бурак мечтал о профессии врача и в 1958 году поступил в Витебский медицинский институт.

60 лет, с 1958 года, трудовая книжка Г.Г. Бурака находится в отделе кадров ВГМУ (ВГМИ). Здесь он прошел путь от студента до заведующего кафедрой анатомии человека, а в последние 16 лет – доцента кафедры. В студенческие годы он активно занимался спортом (имел 1-й разряд по вольной и 2-й по греко-римской борьбе), общественной работой (на старших курсах был секретарем комитета комсомола института). Все годы обучения в институте активно занимался в студенческих научных кружках на кафедрах анатомии человека, общей и госпитальной хирургии. Его научные доклады на научных конференциях ежегодно поощрялись грамотами и дипломами.

В течение 54 лет, с 1964 года, Григорий Григорьевич обучал анатомии студентов ВГМИ (ВГМУ). С первых дней работы на кафедре анатомии человека ВГМИ область его научных интересов была связана с отоневрологией. В 1972 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Структурные и гистохимические нарушения в вестибулярной части внутреннего уха при экспериментальных лабиринтопатиях, вызванных верхнешейными ганглиоэктомиями». Более полувека Г.Г. Бурак выполнял научные исследования особенностей строения, кровоснабжения и иннервации внутреннего уха, морфологических и функциональных основ вестибулярной и слуховой дисфункций при различных по генезу нарушениях вертебрально-базилярного кровообращения, морфогенеза ототоксикоза аминогликозидными антибиотиками в условиях нарушенной мозговой и лабиринтной гемодинамики, а также описанию аномалий строения и топографии магистральных артерий головы. Результаты этих исследований опубликованы в монографии, 200 научных статьях и тезисах, 1 изобретении, внедрены в научную и клиническую работу научных и лечебных учреждений Беларуси, России, Латвии, Украины, Узбекистана.

С 1975 года Г.Г. Бурак работал доцентом кафедры анатомии человека. В 1983-1987 и 1997-2002 годах был заведующим кафедрой. Григорий Григорьевич – «преподаватель от бога». С первых дней педагогической деятельности он преподавал студентам клинически ориентированную анатомию чело-

века. По результатам анкетирования студентов и выпускников доцент Г.Г. Бурак ежегодно был в числе лучших преподавателей университета. Свой богатый педагогический опыт он постоянно передавал молодым преподавателям, представлял на научно-методических конференциях, изложил в виде более 100 опубликованных работ. Он автор учебного пособия с грифом Министерства образования по анатомии нервной системы. Интересовался историей белорусской морфологии, является соавтором монографии по этому вопросу.

Под руководством Г.Г. Бурака были выполнены 1 кандидатская и 1 магистерская диссертации, более 150 студенческих работ, в т.ч. получивших медаль на всесоюзном, дипломы лауреатов и I категорию на всесоюзных и республиканских смотрах студенческих научных работ.

Доцент Григорий Григорьевич пользовался авторитетом у сотрудников и студентов университета. Он был скромным и доброжелательным человеком, компетентным и требовательным преподавателем. Постоянно являлся куратором студенческих групп.

Григорий Григорьевич Бурак награжден значком «Отличнику здравоохранения». Неоднократно поощрялся многочисленными грамотами, благодарностями и денежными премиями.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Бурака Григория Григорьевича и выражает свои соболезнования родным и близким покойного.

Светлая память о Григории Григорьевиче сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

X МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

1 июня 2018 г. в нашем университете состоялась X Международная научно-практическая конференция «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет собрал исследователей из Республики Беларусь, Российской Федерации, США, Польши, посвятивших свою научную жизнь изучению структурных и функциональных особенностей эндотелиоцитов, количество которых в организме человека составляет около 10 триллионов, что в 100 раз превышает количество нейронов в головном мозге. Клеток уникальных, воспринимающих механические, биохимические и электрические сигналы; клеток, способных быстро взаимодействовать между собой таким образом, что их взаимодействия, как и поведение организованных в сообщества насекомых, подчиняются законам кибернетики и сравниваются с проявлениями «коллективного разума»; клеток, нормальное функционирование которых необходимо для регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, гемостаза, неоангиогенеза, регуляции накопления различных популяций лейкоцитов в сосудистой стенке; клеток, причины, механизмы и следствия дисфункции которых описаны более чем в 75000 научных публикаций, размещенных в базе данных PubMed. Цикл научных встреч, начавшихся в стенах нашего университета 20 лет назад, способствовал реализации основного принципа трансляционной медицины – From bench to bedside («Из лаборатории к постели пациента»): то, что ранее было возможным лишь в условиях лаборатории, постепенно стало рутинным в клинической практике. И сегодня уже никого не удивляет широкое использование инвазивных и неинвазивных методов оценки функции эндотелия в различных сосудистых областях, клинические протоколы с включением в них стратегий, направленных на коррекцию дисфункции эндотелия. Кажется бы, многое сделано, и научные аспекты проблемы дисфункции эндотелия мало-помалу начинают терять актуальность. Однако, рассматривая особенности функционирования одной-единственной клетки при различных формах патологии, мы сталкиваемся с философской проблемой степени познаваемости мира. Уильям Томсон, британский физик, известный как лорд Кельвин, писал: «Ученый подобен первопроходцу, взбирающемуся на гору: его голова кружится от высоты и разреженного воздуха, он испытывает преждевременный восторг и ему кажется, что стоит протянуть руку – и можно достать до звезд. А затем он добирается до вершины и видит, что еще более высокие пики ждут его вдали, а звезды настолько далеки и недостижимы, что им никогда не стать светом под ногтями его пальцев, царапающих небеса». Эпигенетические механизмы регуляции активности генов эндотелиоцитов, механизмы восприятия и переработки этими клетками различных сигналов, характер функционирования «clock genes» эндотелиоцитов, поведение циркулирующих ангиогенных клеток и





др. – далеко не полный список «белых пятен» в вопросах изучения дисфункции эндотелия, возможное поле деятельности для будущих Нобелевских лауреатов в области биологии и медицины.

Нынешняя юбилейной встреча была данью памяти инициаторов проведения конференции, заложивших основы подобных научных встреч своими исследованиями – профессора Александра Петровича Солодкова и доктора медицинских наук Владимира Ивановича Шебеко, ушедших из жизни. Именно их исследования заложили основу для изучения дисфункции эндотелия в нашей стране и стали стартом для исследователей, защитивших под их руководством кандидатские и докторские диссертации. Не случайно академик Георгий Иванович Сидоренко назвал Витебск «столицей белорусских эндотелиологов». В ходе конференции было принято решение будущие встречи посвящать памяти ее организаторов – А.П. Солодкова и В.И. Шебеко.

В ходе пленарного и секционных заседаний были заслушаны и всесторонне обсуждены научные доклады, содержащие результаты оригинальных фундаментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов и проявлений дисфункции эндотелия, а также подходов к ее диагностике и лечению. Конференция собрала исследователей различных специальностей, а также клиницистов – кардиологов, неврологов, хирургов, гинекологов, терапевтов. Отрадно, что в работе конференции приняли участие молодые ученые, и результаты их исследований вызвали неподдельный интерес аудитории. Надеемся, что следующая встреча ученых и практиков, занимающихся проблемами дисфункции эндотелия, будет столь же интересной и плодотворной.

ОБМЕН СТУДЕНТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ С СЕЧЕНОВСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ

С 14.05.2018 г. по 25.05.2018 г. студентки 5 курса фармацевтического факультета ВГМУ, в рамках академической мобильности выполнили программу производственной практики «Контроль качества и сертификация лекарственных средств» на базе Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова.

Все практические занятия проводились на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации и трансляционной медицины. Куратором практики была доцент данной кафедры Рыженкова А.П.



За время практики ими были освоены практические навыки по тонкослойной хроматографии, поляриметрии, рефрактометрии. Был также проведен анализ качества лекарственных средств по разделам растворимость, прозрачность, цветность, примеси, количественное определение. На одном из практических занятий провели контроль качества предложенного экстенпорального лекарственного средства. Были прослушаны лекции о спектральных и хроматографических методах анализа, основных положениях и изменениях в ГФ XIII Российской Федерации, современных подходах к стандартизации атипичных нейрореплетиков, процессе создания оригинальных лекарственных средств в Российской Федерации, а также контролю их качества. Лекции читали научные сотрудники Института фармации и трансляционной медицины.

В последний день практики девушки посетили международный форум «Биотехнология: состояние и перспективы развития. Наука о жизни», который проходил в выставочном центре «Гостиный двор».

КОНГРЕСС В МЮНХЕНЕ В РАМКАХ TRAVEL-ГРАНТА ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

25-30 мая 2018 г. в Мюнхене состоялся Международный конгресс EAACI 2018 «Новейшие достижения в аллергологии». В работе конгресса приняла участие обладатель Travel-гранта ВГМУ для молодых ученых, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Щурук Ирина Николаевна. На конгрессе Ирина Николаевна представила доклад от Витебского государственного медицинского университета на тему «Идентификация медиаторов специфической и неспецифической гиперчувствительности верхних дыхательных путей с помощью провокационных тестов», который вызвал большой интерес у участников.

Конгресс EAACI 2018, организованный Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), крупнейшей медицинской ассоциацией Европы в области аллергологии и клинической иммунологии, предлагает уникальную возможность узнать о последних достижениях в этом

направлении. Благодаря тому, что специалисты в области здравоохранения и общественные лидеры со всего мира принимают участие в конгрессе, эта встреча является платформой для обмена знаниями, обучения и создания сетей. Большое внимание уделяется молодым участникам конгресса до 35 лет, предоставлена уникальная возможность обсудить результаты собственных исследований, встретиться и поучиться у экспертов.

Учитывая, что Мюнхен является культурным и историческим центром Германии и одним из интереснейших городов Европы, конгресс предоставил участникам форума насладиться великолепной культурной программой.

Сегодня у молодых ученых ВГМУ есть уникальная возможность получить Travel-грант для участия в международных конгрессах, стажировках в ведущих научных центрах и клиниках мира. Победителем конкурса на получение гранта может стать сотрудник ВГМУ в возрасте до 35 лет, который стремится к совершенствованию теоретических знаний и профессиональных навыков.

Совет молодых ученых ВГМУ

ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КЛИНИКИ САН-РАФАЭЛЬ, ГРУППЫ УНИВЕРСИТЕТСКИХ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ БОЛЬНИЦ САН-ДОНАТО (ИТАЛИЯ) И КОМПАНИИ «ИНФАРМАТИС» (ЛАТВИЯ) В ВГМУ



11 июня 2018 г. ВГМУ посетила делегация в составе профессора Джермано Мелиссано – руководителя Клиники сосудистой хирургии больницы Сан-Рафаэль в Милане, члена Международного общества сердечно-сосудистой хирургии, Международного общества хирургов, Европейского общества сосудистой хирургии; Джеймса Джоржеса, вице-президента по развитию международных отношений группы больниц Сан-Донато (Италия), и Полины Домбуре, члена Правления компании «Инфарматис» (Латвия).

Гости имели возможность познакомиться с устройством ВГМУ, его материально-техниче-

ской базой, посетить анатомический музей, а также классы для практических занятий студентов на кафедрах анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, клинической микробиологии.

Во время посещения ВГМУ уважаемые гости познакомились с молодыми учеными нашего университета, сделали презентацию собственных клиник, наглядно продемонстрировали последние научные достижения в области сосудистой хирургии. Состоялся открытый диалог, в ходе которого молодые ученые ВГМУ задали членам делегации множество интересующих вопросов на разные темы медицины и организации здравоохранения.

На встрече с руководством ВГМУ обсуждались перспективы двухстороннего сотрудничества в области образования, науки, повышения квалификации специалистов. В ходе беседы значимый акцент был сделан на практическую подготовку студентов медицинского вуза, а также на возможности для обучения практикующих докторов из Республики Беларусь новым хирургическим техникам, применяемым в клиниках Италии.

Обе стороны выразили заинтересованность в развитии международного сотрудничества, в том числе по линии академической мобильности преподавателей и студентов.

ON-LINE-КРУГЛЫЙ СТОЛ «ПРОБЛЕМЫ ПРЕПОДАВАНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН В МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ»

14 июня 2018 г. состоялся on-line-круглый стол «Проблемы преподавания анатомических дисциплин в медицинских университетах Республики Беларусь». Организатором мероприятия выступило Министерство здравоохранения Республики Беларусь, а модератором – УО ВГМУ. Цель проведения круглого стола – определение мероприятий, способствующих улучшению обеспечения наглядности и практикоориентированной направленности преподавания анатомических дисциплин в медицинских университетах Республики Беларусь.

Общепризнано, что анатомию человека будущему врачу необходимо изучать на объемных, лучше натуральных препаратах частей тела человека. Но в Республике Беларусь, несмотря на внесение изменений в законы и нормативно-правовые акты, ухудшилась ситуация с обеспечением учебного процесса и научных исследований анатомическим материалом. Изменился контингент студентов. Реформы в образовании привели к тому, что в медуниверситеты поступают абитуриенты профессионально неориентированные и неподготовленные к обучению профессии врача.

Сотрудники 8-ми кафедр 4-х медицинских университетов страны в on-line-режиме заслушали сообщения модератора, зав. кафедрой анатомии человека УО ВГМУ, профессора А.К. Усовича «Проблемы обеспечения наглядности и практикоориентированной направленности преподавания анатомических дисциплин в медицинских университетах Республики Беларусь и мировые тенденции решения этой проблемы», зав. кафедрой нормальной анатомии УО БГМУ, профессора Н.А. Трушель «Изменения в законодательство и нормативно-правовые акты Республики Беларусь, которые могут способствовать улучшению обеспечения анатомическими препаратами учебного процесса на анатомических кафедрах», зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии УО БГМУ, профессора С.Д. Денисова «Пути преодоления нравственно-этических аспектов в передаче тел и отдельных органов умерших людей для учебного процесса и научных исследований в медицинских университетах Республики Беларусь», зав. кафедрой нормальной анатомии УО ГрГМУ, доцента Ф.Г. Гаджиевой «Реализация практикоориентированной модели обучения в преподавании анатомии человека в медицинских университетах Республики Беларусь», зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии УО ВГМУ, доцента В.В. Становенко «Улучшение возможностей применения симуляционных технологий в отработке практических навыков по оперативной хирургии в медицинских университетах Республики Беларусь».

По всем этим вопросам проводилась активная дискуссия. По результатам проведения круглого стола подготовлена резолюция, направленная в Министерство здравоохранения. Предложения об изменениях в законодательство переданы в Палату Представителей Республики Беларусь.



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 06.08.2018 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.
