



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

**2020**

**Том 19**

**№2**

**(март-апрель)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 19 №2 (март-апрель) 2020

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](mailto: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. 19**

**No. 2 (March-April)**

**2020**

**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;  
Tsyrukunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;  
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

**Secretariate:**

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;  
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

**Editorial office:** 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto: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, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

**Лясников К.А., Шляхтунов Е.А.**  
Клиническая значимость молекулярно-генетических маркеров при диагностике и персонализации терапии рака легкого

**Кветень А.Г., Ниткин Д.М.**  
Алгоритм выбора способа хирургического лечения стриктур уретры у мужчин

### Биохимия

**Ткаченко А.С.**  
Влияние пищевой добавки E407a на интенсивность апоптоза гранулоцитов в эксперименте in vitro

### Патологическая физиология

**Павлюкевич А.Н., Беляева Л.Е.**  
Система образования оксида азота у крыс, перенесших пренатальный стресс

### Внутренние болезни

**Рахманова О.В., Подкопаева Д.С.,  
Бартенева А.А., Чурилова М.О.**  
Приверженность студентов Курского государственного медицинского университета к профилактике гриппа и ОРВИ

### Кожные и венерические болезни

**Катина М.А., Лесничая О.В.**  
Крупнобляшечный параспориоз: клинико-гистологические параллели

### Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Жерко О.М.**  
Комплексная диагностика глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции левого желудочка

**Жерко О.М., Шкребнева Э.И.**  
Ультразвуковая визуализация ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

### Стоматология

**Карпук Н.А., Рубникович С.П., Богинский О.Ю.**  
Возможности цитологической диагностики в диспансеризации пациентов с предопухолевыми

## CONTENTS

### Review

**7 Liasnikau K.A., Shliakhtunou Y.A.**  
Clinical significance of molecular-genetic markers in the diagnosis and personalization of lung cancer therapy

**19 Kveten A.G., Nitkin D.M.**  
Algorithm for choosing the method of surgical treatment for urethral strictures in males

### Biochemistry

**28 Tkachenko A.S.**  
The influence of E407a food additive on granulocyte apoptosis intensity in an experiment in vitro

### Pathologic physiology

**35 Pauliukevich A.N., Belyaeva L.Eu.**  
The system of nitric oxide production in rats which have undergone prenatal stress

### Internal medicine

**44 Rakhmanova O.V., Podkopaeva D.S.,  
Barteneva A.A., Churilova M.O.**  
The adherence of students of the Kursk State Medical University to influenza and ARVI prevention

### Skin and venereal diseases

**51 Katina M.A., Lesnichaya O.V.**  
Large plaque parapsoriasis: clinicohistological parallels

### Radiodiagnosis and radiotherapy

**63 Zherko O.M.**  
Integrated diagnosis of global remodelling of the heart in diastolic dysfunction of the left ventricle

**70 Zherko O.M., Shkrebnaya E.I.**  
Ultrasonic diagnosing of the left ventricle remodelling in chronic heart failure with preserved ejection fraction

### Dentistry

**78 Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Boginskiy O.Y.**  
The possibilities of cytologic diagnosis in prophylactic medical examination of patients with

заболеваниями слизистой оболочки рта с учетом их распространенности в Витебской области с 2014 по 2019 гг.

**Технология получения лекарств.  
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.  
Организация фармацевтического дела**

**Адаменко Г.В., Марцинкевич А.Ф.**

Валидация методик количественного определения бриллиантового зеленого и йода кристаллического в спиртосодержащих антисептических лекарственных средствах

**Случай из практики**

**Байтус Н.А., Чернявский Ю.П.**

Клинический случай лечения хронического апикального периодонтита, осложненного одонтогенным гайморитом

**История ВГМУ**

**Усович А.К., Макеенко В.В.**

125 лет со дня рождения профессора Василия Ивановича Ошкадерова – первого штатного заведующего кафедрой анатомии ВГМУ

**Новости**

**Правила для авторов**

precancerous diseases of the oral mucosa taking into account their prevalence in Vitebsk Region from 2014 to 2019

**Technology of drugs production.  
Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.  
Organization of pharmacy**

**89 Adamenko G.V., Martsinkevich A.F.**

Validation of quantitative determination methods of brilliant green and crystalline iodine in alcohol-containing antiseptic medicinal agents

**Case from practice**

**96 Baitus N.A., Chernyavski Y.P.**

Clinical case of chronic apical periodontitis treatment, complicated by odontogenic maxillary sinusitis

**History of VSMU**

**103 Usovich A.K., Makeenko V.V.**

To the 125th anniversary of Professor Oshkaderov V.I. – the first staff head of the Anatomy Chair of VSMU

**105 News**

**108 Instructions for authors**

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

ЛЯСНИКОВ К.А., ШЛЯХТУНОВ Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 7-18.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PERSONALIZATION OF LUNG CANCER THERAPY

LIASNIKAU K.A., SHLIAKHTUNOU Y.A.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):7-18.

### Резюме.

В статье представлен обзор современной литературы по вопросам молекулярно-генетической диагностики рака легкого. Представлена характеристика мутаций в онкогенах семейств рецептора эпидермального фактора роста EGFR, сурвивина (BIRC5), KRAS (EML4-ALK), Herceptin 2 (HER2), P53, v-raf murine sarcoma (BRAF) и др. Определено их клиническое значение, прогностическая и предиктивная значимость при раке легкого. С помощью современных методов диагностики возможно определение экспрессии указанных генов как непосредственно в опухолевой ткани, полученной при биопсии, так и в циркулирующих опухолевых клетках периферической крови. Молекулярный подход к диагностике рака легких путем анализа биомаркеров, полученных неинвазивным способом, является перспективным и актуальным в целях индивидуализации лечебной (хирургической, нео- и адъювантной лекарственной) тактики в отношении пациентов, страдающих раком легкого.

*Ключевые слова:* рак, мутация, опухолевый маркер, генетическая диагностика.

### Abstract.

The article presents a review of the modern literature concerning the molecular-genetic diagnosis of lung cancer. The characteristics of mutations in the family oncogenes, such as epidermal growth factor receptor EGFR, survivin (BIRC5), KRAS (EML4-ALK), Herceptin 2 (HER2), P53, v-raf murine sarcoma (BRAF), etc. are presented. Their clinical significance, prognostic and predictive value in lung cancer have been established. With the help of modern diagnostic methods, it is possible to determine the expression of the indicated genes both directly in the tumor tissue obtained by biopsy and in circulating tumor cells of the peripheral blood. The molecular approach to the diagnosis of lung cancer by analyzing biomarkers obtained with the help of a non-invasive way is promising and relevant in order to individualize the treatment (surgical, neo- and adjuvant drug) tactics for patients suffering from lung cancer.

*Key words:* cancer, mutation, tumor marker, genetic diagnosis.

Рак легких является основной причиной смертности, связанной с онкологическими заболеваниями как у мужчин, так и у женщин во всем мире. Тенденция увеличения смертности от рака легких объясняется, с одной стороны, широким

распространением курения среди населения и загрязнением атмосферы, а также действием других экзогенных и эндогенных факторов, с другой стороны, отсутствием надёжных маркеров для раннего выявления и лечения заболевания. Еже-

годно выявляется около 1,2 млн. новых случаев и регистрируется около 1 млн смертей от этого заболевания.

В структуре онкологической заболеваемости на рак легких приходится 12,8%. Показатели выживаемости даже в странах с высокими стандартами здравоохранения составляют не более 15%. В общей структуре смертности от злокачественных заболеваний в Беларуси рак легкого занимает наибольший по частоте удельный вес – 18,3% [1].

Низкая 5-летняя выживаемость объясняется, главным образом, тем, что рак легкого выявляется при значительном местном или метастатическом распространении. Достижения в области молекулярной биологии увеличили возможности выявления молекулярных маркеров рака легких, имеющих важное предиктивное и прогностическое значение.

Установлено, что к моменту, когда опухоль легкого становится клинически определяемой, происходят около 10-20 генетических событий, включая изменения в онкогенах и генах супрессорах [2]. Эти изменения, систематизированные и изученные с использованием современных передовых методов молекулярного анализа, могут быть использованы в качестве потенциальных прогностических и предиктивных маркеров. Кроме того, понимание молекулярных механизмов заболевания позволит применять стратегии молекулярно-направленного лечения. До сих пор, несмотря на многочисленные попытки ученых со всего мира, определить универсальный биомаркер для рака легких не удалось.

### Жидкостная биопсия

Не вызывает сомнения тот факт, что обнаружение молекулярных биомаркеров в различных средах, полученных неинвазивным способом, может значительно улучшить результаты диагностики и лечения в нынешнюю эру персонализированной медицины.

В данном контексте перспективным направлением является так называемая жидкостная биопсия (liquid biopsy), которая представляет собой процесс обнаружения в образцах крови различных молекулярных маркеров, происходящих из опухоли. Информацию об опухоли можно получить из циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК), циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), экзосом, тромбоцитов и микроРНК. ЦОК

и цОДНК являются наиболее широко изученными маркерами в жидких биоптатах больных раком, что позволяет считать их перспективными для определения статуса конкретного пациента [3]. Однако чувствительность жидкостных биопсий является серьезной проблемой, поскольку ДНК опухоли может представлять собой менее 1% ДНК, присутствующей в образце плазмы крови пациента [3].

В исследованиях продемонстрировано, что цОДНК вскоре после радикальной операции практически полностью исчезает. Среднее время между обнаружением рецидивов и метастазов по достоверному количеству вновь появляющейся цОДНК и визуализацией их на компьютерной томографии составляет около 70 дней [4].

Учитывая тот факт, что ЦОК являются основным субстратом отдаленных метастазов, определение их как одного из компонентов жидкостной биопсии позволит получить информацию о более полной гетерогенности опухоли, улучшить результаты лечения рака, обеспечить лучший контроль терапии, изменить тактику лечения в зависимости от данных молекулярного анализа. Высокий интерес к ЦОК может означать, что в будущем они будут играть большую роль в выявлении рака легких, принятии решения о лечении и последующем наблюдении, чем в настоящее время. Это может привести к созданию сверхчувствительного метода обнаружения и культивирования циркулирующих опухолевых клеток в крови или в клеточных блоках, который в дальнейшем может быть использован для иммуногистохимического анализа биомаркеров рака легких, таких как p40, TTF1, ALK, ROS1 и PD-L1.

Таким образом, развитие данного направления может привести к тому, что жидкостная биопсия может стать полноценной альтернативой гистологическому исследованию.

### Молекулярные маркеры рака легкого

Молекулярный маркер рака может быть определен как молекулярная субстанция (ДНК, РНК или белок), которая может быть выделена из биологических материалов и способна отразить количественные изменения гомеостаза, специфичные для опухолевой клетки.

В настоящий момент идентифицировано большое количество клеточных мишеней, на которые направлено воздействие синтезированных противоопухолевых препаратов. Эти мише-

ни называются биомаркерами и используются в клинической практике для выбора оптимального таргетного препарата для конкретного пациента. Биомаркеры можно идентифицировать различными методами (ИГХ, ПЦР, FISH, секвенирование нового поколения (NGS) и др.) и оценить их роль в нормальных биологических и патологических процессах в клетке. Выявление и идентификация биомаркеров очень важны для предсказания эффективности последующей таргетной терапии, которая коррелирует с противоопухолевым ответом, временем до прогрессирования заболевания и общей выживаемостью.

А.В. Снеговой разделяет биомаркеры на 2 большие группы: 1) диагностические (прогностические) – позволяют предсказывать характер течения болезни, выживаемость, но никак не связаны с проводимым противоопухолевым лечением; 2) «клинические» (предиктивные), которые позволяют предсказывать клинический эффект, безрецидивный период, выживаемость, а также токсичность различных видов планируемого лекарственного лечения. Предиктивные маркеры напрямую связаны с молекулярной мишенью для таргетного препарата, каскадом внутриклеточных сигналов [5].

Определение этих маркеров является основной целью трансляционных исследований и составляет основу персонализированной медицины, поскольку эти маркеры говорят о том, насколько эффективным будет лечение у конкретного пациента.

Генетическая нестабильность занимает лидирующее место в канцерогенезе. Однако, кроме структурных изменений генов, могут происходить обратимые изменения в экспрессии генов, не связанные с изменением первичной последовательности ДНК. Эти так называемые эпигенетические изменения включают три основных механизма: метилирование ДНК, модификацию гистонов и аномальную экспрессию некодирующих РНК, включая микроРНК. Генетические и эпигенетические изменения взаимодействуют на всех стадиях развития рака, приводя, в конечном итоге, к прогрессированию заболевания [6].

Молекулярные изменения, которые происходят во время канцерогенеза легких или любого другого рака, приводят к дисрегуляции сигнальных путей, имеющих критическое значение для роста клеток и их гибели.

Все чаще при секвенировании генов опухолевых клеток человека выявляются мутации в

генах, кодирующих белки, регулирующие эпигенетический процесс.

Традиционно и до настоящего времени лечение рака легких проводилось на основе определения гистологического подтипа, в частности немелкоклеточного (НМРЛ) и мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). В связи с быстрым развитием методов молекулярной биологии появилась возможность углубиться в молекулярную природу заболевания. Выявляются клинически значимые молекулярные подтипы, являющиеся следствием мутаций в генах, имеющих решающее значение для пролиферации и выживания клеток.

Исходя из вышеизложенного, НМРЛ может быть разделён на различные молекулярно-биологические подтипы. Данное деление основано на обнаружении у пациентов мутаций в онкогенах, таких как семейство рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), киназы анапластической лимфомы (EML4-ALK), эпидермального фактора роста (HER2), вирусного онкогена мышиной саркомы (BRAF), онкогена мышиной саркомы Kirsten (KRAS), мезенхимального эпителиального транскрипционного фактора (Met) и др. [7].

Расширение представлений о данных молекулярных подтипах будет способствовать дальнейшему развитию персонализированной медицины, которая фокусируется на предоставлении «правильного лекарства для правильного пациента в нужное время».

## EGFR

Мутации тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) наблюдаются примерно в 15% аденокарцином НМРЛ в США и чаще встречаются у некурящих пациентов [8]. В азиатских популяциях частота мутаций EGFR существенно выше, составляя до 62% [9]. При распространенном НМРЛ обнаружение данной мутации ассоциируется с более благоприятным прогнозом заболевания и коррелирует с чувствительностью опухолевых клеток к ингибиторам тирозинкиназы EGFR (ИТК), таким как эрлотиниб, gefitinib и осимертиниб, что позволяет применять таргетную терапию перед традиционной химиотерапией [10]. Лечение данными препаратами назначается после обнаружения указанной мутации либо в биоптатах опухоли, либо посредством жидкостной биопсии [11].

Soria et al. [12] на основе имеющихся данных предлагают жидкостную биопсию для опре-



деления категории пациентов EGFR+ НМРЛ, опухоли которых прогрессировали при приёме эрлотиниба, гефитиниба или афатиниба, чтобы обнаружить мутацию Т790М, отвечающую за резистентность к ИТК 1-го поколения. При положительном результате такие пациенты могут получать осимертиниб. Однако применение данного препарата в первой линии терапии может в значительной степени предотвратить развитие резистентности к ИТК 1-го поколения [12].

Yi-Long Wu et al. [13] в своём исследовании продемонстрировали частоту выявления мутаций EGFR в циркулирующей опухолевой ДНК – 28,6% (сыворотка) и 60,5% (плазма). Обнаружение мутаций в крови было связано с более поздней стадией заболевания, большим количеством регионарных и отдаленных метастазов и, в целом, с плохим прогнозом.

Циркулирующая опухолевая ДНК плазмы является перспективной альтернативой биопсии для тестирования опухоли на наличие в её клетках мутации в EGFR, особенно у той категории пациентов, состояние которых не позволяет выполнить биопсию опухоли [13].

## KRAS

Гены RAS (KRAS, NRAS, и HRAS) кодируют семейство мембранных протеинов 21 KD GTP, которые регулируют рост клетки, дифференцировку и апоптоз путем взаимодействия с сигнальными путями MAPK, STAT, и PI3K. Активирующие мутации KRAS наблюдаются примерно в 20-25% случаев аденокарциномы легких и обычно ассоциируются с курением [14].

Многочисленные предыдущие попытки выявить специфические ингибиторы KRAS, которые клинически эффективны против KRAS+ рака легких, не увенчались успехом. Имеется связь курения и наличия мутаций KRAS, и частота определения их увеличивается вместе с увеличением стажа курения [15]. Несмотря на связь данной мутации с курением сигарет, отмечается, что она имеет место и у некурящих. KRAS-мутации являются прогностическим маркером для низкой общей выживаемости у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [15].

## P53

Белок P53 является продуктом гена TP53. Он участвует в регуляции основных функций

клетки, таких как движение клетки по клеточному циклу, гибель клетки, дифференцировка, репарация ДНК, а также образование кровеносных сосудов. За свои многочисленные важные функции он был назван «стражем генома».

P53 активирует ген P21 TS, препятствующий переходу от фазы G1 к фазе S клеточного цикла. Имеется множество сообщений о мутациях TP53 при раке легких. Примерно в 50% случаев на ранней стадии развития опухоли легких из-за точковых мутаций, которые вызывают изменения в ДНК-связывающем домене белка, происходит потеря функции гена TP53 [16]. Вследствие нарушения механизмов апоптоза, который контролируется белком P53, создаются условия для злокачественной трансформации клетки.

Генетическая нестабильность из-за нарушения P53-опосредованной репарации ДНК способствует возникновению генетических аномалий, ведущих к злокачественной прогрессии. Профили мутаций TP53 имеют отличия в зависимости от гистологического типа рака легких и стажа курения. Мутации TP53 у никогда не куривших пациентов отличаются от таковых у курильщиков [17].

Мутации TP53 были выявлены в 47,2% образцов опухолевых клеток, причем наиболее часто (65%) они встречались среди плоскоклеточных карцином. Среди тех пациентов, кто никогда не курил, 36% имели данную мутацию, что позволило идентифицировать мутацию TP53 как значимый независимый негативный прогностический фактор в этой подгруппе [17]. Cherneva et al. [18] сообщили о высокой распространенности гиперэкспрессии P53 в опухолевых тканях и пораженных регионарных лимфатических узлах пациентов с НМРЛ.

## Сурвивин

Сурвивин впервые был идентифицирован в 1997 году как член семейства антиапоптотических белков (IAP), который содержит специфичный бакуловирусный IAP-повтор (BIR). Сурвивин экспрессируется в ядре и цитоплазме различных злокачественных опухолевых клеток, а также в фетальных и некоторых пролиферирующих тканях взрослого организма, хотя не определяется в дифференцированных клетках [19]. В цитоплазме сурвивин действует как ингибитор апоптоза, в то время как в ядре он регулирует пролиферацию клетки.

Различные виды клеток злокачественных опухолей экспрессируют сурвивин. Так как он играет двойную роль в качестве ингибитора апоптоза и митотического эффектора, экспрессия его в опухолевых клетках может защитить их от лекарственно-индуцированного апоптоза и стимулировать их пролиферацию. При многочисленных видах рака исследована связь между агрессивностью раковых клеток и экспрессией сурвивина [20]. Имеются сообщения, что при раке легких экспрессия сурвивина в ядре клетки является позитивным прогностическим фактором для пациентов с распространенным немелкоклеточным раком (III и IV стадии), и, в то же время, негативным прогностическим фактором для пациентов с немелкоклеточным раком на более ранних стадиях (I и II стадии) [20]. Hiroshi et al. [19] в своем исследовании продемонстрировали, что при аденокарциномах на стадии I у курильщиков экспрессия сурвивина в ядре клетки была достоверно выше, чем при аденокарциномах у некурящих.

Примечательно, что экспрессия ядерного сурвивина при аденокарциномах на II и III стадиях у некурящих и курильщиков была аналогична таковой при аденокарциномах I стадии у курильщиков. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия сурвивина и пролиферативная активность повышаются при прогрессировании заболевания на ранних стадиях развития аденокарциномы [21].

Экспрессия сурвивина в клетках аденокарциномы курильщиков на I стадии была достоверно ниже, по сравнению с таковой, при плоскоклеточном раке, крупноклеточном нейроэндокринном раке и мелкоклеточном раке у курильщиков на той же стадии. Эти результаты позволили предположить, что экспрессия сурвивина может зависеть от гистологического типа рака легких, по крайней мере, на I стадии. Было продемонстрировано, что выживаемость курильщиков с I стадией при аденокарциноме была выше, чем у курильщиков с другими гистологическими типами рака легких. Также было продемонстрировано, что экспрессия цитоплазматического сурвивина мало влияет на прогрессирование или прогноз при раке легких.

Таким образом, результаты исследования Hiroshi et al. [21] свидетельствуют о том, что экспрессия сурвивина в ядре клетки при аденокарциноме I стадии ниже, чем при других гистологических типах рака легких на такой же стадии, что

позволяет рассматривать аденокарциному как более благоприятный гистологический тип опухоли в плане прогноза заболевания.

## BRCA1

Гены семейства BRCA (BRest CAncer) BRCA1 и BRCA2 раньше определялись как гены предрасположенности к раку молочной железы и яичников, но недавно они вызвали научный интерес как прогностические маркеры для различных опухолей, в том числе немелкоклеточного рака легкого.

BRCA1 является многофункциональным белком-супрессором, который играет ключевую роль в важных клеточных процессах, таких как регуляция клеточного цикла, репликация, регуляция транскрипции и устранение повреждений ДНК. Также продукт гена BRCA1 модулирует клеточный ответ на цитотоксическую химиотерапию. Поскольку лекарственная резистентность является основным препятствием в успешном лечении НМРЛ, BRCA1 активно исследуется в качестве прогностического маркера у пациентов с данным заболеванием [22].

Низкая экспрессия генов BRCA1 является предиктором благоприятного исхода местнораспространенного НМРЛ у пациентов, получавших цисплатин/гемицитабин, с последующим хирургическим лечением. Сверхэкспрессия генов BRCA1 определяет худший прогноз у нелеченых пациентов и предрасполагает к резистентности к препаратам на основе цисплатина [23].

## АКТ1

Киназа АКТ1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/АКТ и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток. Исследованию функций этого фермента уделяется большое внимание из-за того, что он выступает в роли онкопротеина при многих злокачественных заболеваниях. Соматические мутации в гене АКТ1 были найдены в  $\approx 1\%$  при всех НМРЛ в случаях аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Активация данного фермента повышает резистентность опухолевых клеток к стандартным схемам химиотерапии и радиотерапии, тогда как ингибирование его индуцирует апоптоз и уменьшает рост клеток опухоли, опосредуемый АКТ1. При раке легких повышенная экспрессия данного гена не коррелирует со стадией опухоли.

левого процесса и степени дифференцировки опухоли. Имеются сообщения о повышенной экспрессии гена АКТ1 при предопухолевых заболеваниях, таких как бронхиальная дисплазия. Предполагается, что его активация может быть ранним событием в прогрессии опухоли [24].

В настоящее время роль мутаций АКТ1 для выбора противоопухолевого лечения не определена. Однако следует отметить, что мутации АКТ1 обычно встречаются при опухолях с мутациями EGFR, ALK.

## HER2

HER2 (Neu, ErbB-2, CD340) – мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека ERBB2. Мутации HER2 были обнаружены в 3,6% случаев НМРЛ, причем они присутствовали только в аденокарциномах. Мутационный статус HER2 коррелировал с отсутствием курения в анамнезе, а также с меньшим размером опухоли. Амплификации HER2 были выявлены примерно в половине опухолей с мутациями HER2. Общая выживаемость достоверно не зависела от наличия либо отсутствия данной мутации. При анализе только инвазивных аденокарцином HER2 мутационный статус был независимым фактором неблагоприятного исхода [25].

## BRAF

BRAF – серин/треонин киназа, которая работает в сигнальном пути Ras-Raf-МЕК-MARK. При НМРЛ мутации BRAF встречаются в 1-3% опухолей, почти всегда при аденокарциномах. Данные мутации характерны для женщин и некурящих пациентов. Продемонстрировано, что мутации EGFR, KRAS, BRAF предсказывают клинический ответ на применение ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с НМРЛ [26].

Kinno et al. в своем исследовании обнаружили мутацию BRAF в 26 (1,3%) из 2001 случая НМРЛ (25 аденокарцином и 1 плоскоклеточный рак). В 26 случаях было выявлено 13 мутационных генотипов, в том числе V600E (8 из 26; 30,8%), G469A (6 из 26; 23,1%), K601E (4 из 26; 15,4%) и другие мутации (1 из 26; 0,04%). Общая выживаемость достоверно не отличалась между пациентами с «диким» типом BRAF и пациентами с мутациями V600E. Во всех опухолях с мута-

цией V600E BRAF не было обнаружено других генетических изменений. Было установлено, что частота мутаций BRAF при раке легких была низкой в азиатской когорте пациентов [27].

Мутация BRAF является мощным предиктивным фактором и выделяется как прогностический маркер, который может идентифицировать определённые подтипы опухолей, чувствительных к таргетной терапии.

## ALK

Ген ALK («дикий») в нормальных условиях кодирует соответствующий трансмембранный тирозинкиназный рецептор ALK, передающий внутрь клетки активирующий сигнал через ряд других ферментов, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и Янус (Janus)-киназу (JAK) [28]. Уже в 1990 г. было показано, что ген ALK участвует в канцерогенезе. Свое название он получил от заболевания – анапластической лимфомы, при которой в клетках опухоли был впервые выявлен этот вариант генетического нарушения – соответственно киназа анапластической лимфомы [29]. В 2007 г. при исследовании культуры опухолевых клеток, полученных из аденокарциномы легкого японского мужчины (курильщика), была обнаружена онкогенная перестройка гена ALK, вовлекавшая ген EML4 [30].

Liang et al. [31] в своем метаанализе продемонстрировали, что перегруппировки ALK имеют тенденцию происходить у более молодых пациентов, никогда не куривших или имеющих малый стаж курения пациентов с аденокарциномой. Кроме того, были получены доказательства наличия взаимоисключающих условий между перегруппировками ALK и мутациями EGFR или KRAS [31].

На основании анализа 50 статей было продемонстрировано, что частота перестроек ALK варьировала соответственно от 0% до 30,65% у мужчин и от 2,63% до 37,04% у женщин, страдающих НМРЛ. В подгруппе анализа по расовой принадлежности наблюдалась более низкая частота данной мутации у мужчин азиатского происхождения [31].

## ROS1

Онкоген ROS1 кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластиче-

ской лимфомы (ALK), а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов. ALK и ROS1 отвечают за синтез взаимосвязанных тирозинкиназ. Мутации в данном онкогене обнаруживают приблизительно у 1% пациентов с НМРЛ [32].

Как и в случае перестройки ALK, перестройки ROS1 чаще встречаются у пациентов с аденокарциномой, которые никогда не курили или имеют в анамнезе малый стаж курения. На генетическом уровне перестройки ALK и ROS1 редко происходят в одной и той же опухоли, поэтому каждая из них определяет уникальную молекулярную подгруппу НМРЛ [33].

Пациенты с ALK-реорганизованным НМРЛ и пациенты с ROS1-реорганизованным НМРЛ имеют сходные клинико-патологические особенности. Кроме того, подтипы ALK-перестроенного и ROS1-перестроенного НМРЛ высоко чувствительны к кризотинибу [33].

## FGFR1

Ген FGFR1 кодирует рецептор фактора роста фибробластов, который входит в семейство рецепторных тирозинкиназ FGFR. Активация FGFR влияет на рост, выживание, миграцию клеток и ангиогенез. Ген FGFR1 амплифицирован в 3–11% случаев аденокарцином, в 20–24% случаев плоскоклеточного и 25% – крупноклеточного рака легких [34].

FGFR1 является фактором прогноза для пациентов с плоскоклеточным и крупноклеточным раком легкого: у пациентов с гиперэкспрессией FGFR1 отмечена тенденция к лучшей выживаемости и значительно уменьшен риск смерти [34].

## Циклин-зависимые киназы

Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK). Эти ферменты активируются в присутствии соответствующей субъединицы – белка циклина. Уровень циклинов меняется в ходе клеточного цикла, в основном за счет контроля транскрипции. Таким образом, в каждой стадии клеточного цикла активен определенный комплекс циклин-CDK. Комплекс циклин D – CDK4/6 фосфорилирует белки, необходимые для прохождения клеткой пресинтетического периода (G1) и перехода из фазы G1 в S фазу. Также эти белки обеспечивают

«возврат» клетки к клеточному циклу из G0 фазы [35].

Поскольку циклин D-CDK4/6 осуществляет ключевую роль в фосфорилировании, ингибирование именно этого белка признано одним из основных механизмов, останавливающих деление клетки, что способствует апоптозу клеток с нестабильным геномом [35].

Дисрегуляция пути циклина D-CDK4/6-INK4-Rb приводит к повышенной клеточной пролиферации и часто наблюдается при многих типах рака. Активация пути может происходить с помощью различных механизмов, включая амплификацию или перестройку генов, эпигенетические изменения и точковые мутации в ключевых компонентах пути.

Aibing Wu et al. [36] в своем исследовании продемонстрировали, что уровень экспрессии белка CDK4 был достоверно повышен в клетках рака легкого, по сравнению с нормальными клетками. Кроме того, высокие уровни белка CDK4 положительно коррелировали с метастатическим поражением лимфатических узлов и клинической стадией заболевания. Пациенты с более высокой экспрессией CDK4 имели заметно более низкую общую выживаемость, чем пациенты с низкой экспрессией CDK4. Многомерный анализ показал, что уровень экспрессии CDK4 является независимым прогностическим показателем для выживания пациентов с раком легких [36].

Из-за важности активности CDK4/6 в раковых клетках, в качестве перспективных кандидатов для лечения рака появились ингибиторы CDK4/6. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Добавление ингибиторов CDK4/6 к различным уже разработанным методам лечения является перспективным направлением для улучшения ответов на лечение и может помочь преодолеть резистентность к лечению [37].

## МикроРНК

МикроРНК (miRNA) – это короткие (20-24 нуклеотида) некодирующие РНК, которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах. МикроРНК кодируются ядерной ДНК.

В настоящее время большое количество

исследований показали, что уровни экспрессии определенных miRNA связаны с метастазированием и инвазией злокачественных опухолей, в том числе и рака легких. Уровни экспрессии некоторых miRNA увеличиваются при развитии опухоли, таким образом, miRNA играет роль, аналогичную онкогенам. Тем не менее, образование некоторых miRNA подавляется при развитии опухоли. Следовательно, miRNA играет важную роль в возникновении, развитии и прогрессировании опухолей [38].

В последние годы микроРНК рассматриваются в качестве класса молекулярных мишеней, которые потенциально могут быть использованы для диагностики, прогноза, а также терапии рака легких [39].

Профилирование экспрессии микроРНК уже внедрено в онкологические клиники в качестве диагностических и прогностических биомаркеров для оценки инициации опухоли, прогрессирования и ответа на лечение у онкологических пациентов [40].

Было получено несколько сообщений, указывающих на то, что более половины генов микроРНК расположено в ассоциированных с раком геномных областях.

Zhang et al. [41] в своем исследовании продемонстрировали, что уровень экспрессии miRNA-520b был значительно снижен в ткани опухоли, по сравнению с соседними интактными тканями, отрицательно коррелировал с метастазированием в лимфатические узлы и стадией по классификации TNM. Также наблюдалось снижение экспрессии miRNA-520b в группах с низко- и умеренно-дифференцированным раком легкого. Таким образом, эти результаты демонстрируют, что экспрессия miRNA-520b снижена в ткани HMPJ, что может быть тесно связано с инвазией опухоли и метастазированием. Также было продемонстрировано, что miRNA-520b ингибировала распространение опухолевых клеток *in vitro* и что дефицит этой miRNA может быть одной из причин рецидива и метастазирования. Отмечалась способность данной микроРНК блокировать инвазивные и метастатические способности клеток HMPJ. Было высказано предположение, что miRNA-520b может ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход [41].

Hayashita et al. было отмечено, что miRNA-17-92 чрезмерно экспрессируется при раке легких и усиливает пролиферацию клеток и развитие опухоли [42]. Xi et al. отмечено, что

сигаретный дым подавлял экспрессию miRNA-487b в культивируемых эпителиальных клетках дыхательных путей и опухолевых клетках при раке легких [43].

## Метилирование ДНК

Данные многочисленных исследований показывают, что для HMPJ характерно метилирование промоторов большого числа генов, таких как p16, RASSF1A, APC, RARb-2, CDH1, CDH13, DAPK, MGMT, ASC/TMS1, FHIT, hSRBC, TSLC1, DAL-1, PTEN. Эти гены отвечают за регуляцию клеточного цикла опухолевой клетки, пролиферацию, апоптоз, клеточную адгезию, подвижность опухолевой клетки и репарацию ДНК. Наряду с генетическими механизмами, аномальное метилирование ДНК приводит к возникновению и прогрессированию рака легкого [44].

Было продемонстрировано, что различные экзогенные и эндогенные факторы, такие как старение, хроническое воспаление и курение сигарет, приводят к гиперметилированию ДНК при раке легкого [45]. Метилированная циркулирующая опухолевая ДНК в настоящее время рассматривается как перспективный биомаркер рака легких, который может быть использован для определения риска рецидива рака после проведенного специального лечения. Благодаря своему короткому периоду полураспада, метилированная цодНК может более точно отражать опухолевую нагрузку и позволяет в режиме реального времени контролировать динамику опухолевого процесса [46].

Персистенция цодНК в крови после операции ассоциирована с плохим прогнозом. Таким образом, мониторинг метилирования цодНК после операции может играть важную роль при выявлении раннего рецидива [47].

## Заключение

Несмотря на активные поиски новых универсальных диагностических или прогностических маркеров рака легкого в последние годы, данная проблема до сих пор не решена. Однако исследование молекулярной биологии HMPJ открывает пути к пониманию генетических нарушений и даёт возможность применять полученную информацию в клинической практике. Изучение молекулярно-генетических нарушений позволит разработать новые таргетные препараты, что

будет способствовать дальнейшему развитию индивидуализации терапии каждого пациента. Основой для принятия решений о лечебной тактике будет являться молекулярная диагностика. Жидкостная биопсия может стать полноценной альтернативой гистологическому исследованию, способствуя ранней диагностике и мониторингу заболевания, а также улучшению результатов лечения.

## Литература

1. Матусевич, В. А. Предсказательная ценность молекулярно-биологических маркеров при НМРЛ 1-2 стадии / В. А. Матусевич // Онкол. журн. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 46–53.
2. Novel regions of allelic deletion on chromosome 18p in tumors of the lung, brain and breast / Y. Tran [et al.] // *Oncogene*. – 1998 Dec. – Vol. 17, N 26. – P. 3499–3505.
3. Diaz, L. A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA / L. A. Diaz, A. Bardelli // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 32, N 6. – P. 579–586. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011
4. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution / C. Abbosh [et al.] // *Nature*. – 2017 Apr. – Vol. 545, N 7655. – P. 446–451.
5. Снеговой, А. В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей / А. В. Снеговой, Л. В. Манзюк // *Практ. онкология*. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 166–170.
6. Targeting the epigenome in lung cancer: expanding approaches to epigenetic therapy / M. Jakopovic [et al.] // *Front. Oncol.* – 2013 Oct. – Vol. 3. – P. 261.
7. Pao, W. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer / W. Pao, J. Chmielecki // *Nat. Rev. Cancer*. – 2010 Nov. – Vol. 10, N 11. – P. 760–774.
8. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study / T. Kawaguchi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016 Jul. – Vol 34, N 19. – P. 2247–2257.
9. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) / Y. Shi [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. 154–162.
10. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib / T. J. Lynch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 May. – Vol. 350, N 21. – P. 2129–2139.
11. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review / J. D. Merker [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018 Jun. – Vol. 36, N 16. – P. 1631–1641.
12. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / J. C. Soria [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018 Jan. – Vol. 378, N 2. – P. 113–125.
13. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6 / Y. L. Wu [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2017 Jan. – Vol. 116, N 2. – P. 175–185.
14. Bacus, S. KRAS mutation and amplification status predicts sensitivity to antifolate therapies in non-small cell lung cancer / S. Bacus // *Mol. Cancer Ther.* – 2011 Nov. – Vol. 10, N 2, suppl.
15. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma / T. Kosaka [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2009 Jan. – Vol. 41, N 1. – P. 22–29.
16. Molecular and genetic aspects of lung cancer / W. N. Rom [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000 Apr. – Vol. 161, N 4, pt. 1. – P. 1355–1367.
17. TP53 Mutation Spectrum in Smokers and Never Smoking Lung Cancer Patients / A. Halvorsen [et al.] // *Front Genet.* – 2016 May. – Vol. 7. – P. 85.
18. Expression levels of p53 messenger RNA detected by real time PCR in tumor tissue, lymph nodes and peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer-new perspectives for clinicopathological application / R. V. Cherneva [et al.] // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 1247–1249.
19. Salvesen, G. S. IAP proteins: Blocking the road to death's door / G. S. Salvesen, C. S. Duckett // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002 Jun. – Vol. 3, N 6. – P. 401–410.
20. Nuclear survivin expression is associated with a poor prognosis in Caucasian non-small cell lung cancer patients / Y. L. Xie [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2012 Dec. – Vol. 414. – P. 41–43.
21. Survivin expression in lung cancer: Association with smoking, histological types and pathological stages / H. Hiroshi [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2015 Sep. – Vol. 10, N 3. – P. 1456–1462.
22. Gachechiladze, M. The role of BRCA1 in non-small cell lung cancer / M. Gachechiladze, J. Skarda // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* – 2012 Sep. – Vol. 156, N 3. – P. 200–203.
23. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib / E. Giovannetti [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 581–593.
24. Increased phospho-AKT (Ser(473)) expression in bronchial dysplasia: implications for lung cancer prevention studies / A. S. Tsao [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2003 Jul. – Vol. 12, N 7. – P. 660–664.
25. HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas: concurrence with Her2 gene amplification and Her2 protein expression and phosphorylation / M. Suzuki [et al.] // *Lung Cancer*. – 2015 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. 14–22.
26. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts / S. Li [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014 May. – Vol. 110, N 11. – P. 2812–2820.
27. Clinicopathological features of non-small cell lung carcinomas with BRAF mutations / T. Kinno [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 138–142.
28. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy / T. R. Webb [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009 Mar. – Vol. 9, N 3. – P. 331–356.
29. The t(2;5) (p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma / M. M. Le Beau [et al.] // *Leukemia*. – 1989 Dec. – Vol. 3, N 12. – P. 866–870.

30. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer / M. Soda [et al.] // *Nature*. – 2007 Aug. – Vol. 448, N 7153. – P. 561–566.
31. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Fan [et al.] // *PLoS One*. – 2014 Jun. – Vol. 9, N 6. – e100866.
32. Gainor, J. F. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions / J. F. Gainor, A. T. Shaw // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18, N 7. – P. 865–875.
33. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study / D. R. Camidge [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012 Oct. – Vol. 13, N 10. – P. 1011–1019.
34. Мазуренко, Н. Н. Молекулярно-генетические маркеры немелкоклеточного рака легкого / Н. Н. Мазуренко, Н. Е. Кушлинский // *Молекуляр. медицина*. – 2014. – № 4. – С. 4–13.
35. Кононенко, И. Б. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность / И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой, В. Ю. Сельчук // *Мед. совет*. – 2019. – № 10. – С. 42–55.
36. Elevated expression of CDK4 in lung cancer / A. Wu [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019 Apr. – Vol. 9. – P. 38.
37. Hamilton, E. Targeting CDK4/6 in patients with cancer / E. Hamilton, J. R. Infante // *Cancer Treat. Rev.* – 2016 Apr. – Vol. 45. – P. 129–138.
38. Two lung development-related microRNAs, miR-134 and miR187, are differentially expressed in lung tumors / A. F. Mirzadeh [et al.] // *Gene*. – 2016 Feb. – Vol. 577, N 2. – P. 221–226.
39. miRNA Targeted Therapy in Lung Cancer / A. Ahmad [et al.] // *MicroRNA Targeted Cancer Therapy* / eds. F. Sarkar. – Switzerland : Springer, 2014.
40. Reddy, K. B. MicroRNA (miRNA) in cancer / K. B. Reddy // *Cancer Cell. Int.* – 2015 Apr. – Vol. 15. – P. 38.
41. Zhang, L. Role of miR-520b in non-small cell lung cancer / L. Zhang, S. Yu // *Exp. Ther. Med.* – 2018 Nov. – Vol. 16, N 5. – P. 3987–3995.
42. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation / Y. Hayashita [et al.] // *Cancer Res.* – 2005 Nov. – Vol. 65, N 21. – P. 9628–9632. doi:10.1158/0008-5472.
43. Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-487b during pulmonary carcinogenesis / S. Xi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013 Mar. – Vol. 123, N 3. – P. 1241–1261.
44. Молекулярно-генетические изменения немелкоклеточного рака легкого / А. А. Шикеева [и др.] // *Онкология*. – 2013. – № 5. – С. 56–61.
45. Omics for Prediction of Environmental Health Effects: Blood Leukocyte-based Cross-omic Profiling Reliably Predicts Diseases Associated with Tobacco Smoking / P. Georgiadis [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016 Feb. – Vol. 6. – 20544.
46. Methylated DNA/RNA in Body Fluids as Biomarkers for Lung Cancer / Y. Lu [et al.] // *Biol. Proced. Online*. – 2017 Mar. – Vol. 19. – P. 2.
47. Breast Cancer Metastasis Suppressor-1 Promoter Methylation in Cell-free DNA Provides Prognostic Information in Nonsmall Cell Lung Cancer / I. Balgouranidou [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014 Apr. – Vol. 110, N 8. – P. 2054–2062.

Поступила 04.12.2019 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Matusevich VA. Predictive value of molecular biological markers in NSCLC stage 1-2. *Onkol Zhurn.* 2014;8(3):46-53. (In Russ.)
2. Tran Y, Benbatoul K, Gorse K, Rempel S, Futreal A, Green M, et al. Novel regions of allelic deletion on chromosome 18p in tumors of the lung, brain and breast. *Oncogene*. 1998 Dec;17(26):3499-505. doi: 10.1038/sj.onc.1202258
3. Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014 Feb;32(6):579-86. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011
4. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017 Apr;545(7655):446-451. doi: 10.1038/nature22364
5. Snegovoy AV, Manzyuk LV. The importance of biomarkers for determining treatment tactics and prognosis of malignant tumors. *Prakt Onkologii*. 2011;12(4):166-70. (In Russ.)
6. Jakopovic M, Thomas A, Balasubramaniam S, Schrupp D, Giaccone G, Bates SE. Targeting the epigenome in lung cancer: expanding approaches to epigenetic therapy. *Front Oncol.* 2013 Oct;3:261. doi: 10.3389/fonc.2013.00261
7. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Nov;10(11):760-74. doi: 10.1038/nrc2947
8. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, Ito N, Takeo S, Adachi H, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol.* 2016 Jul;34(19):2247-57. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2322
9. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* 2014 Feb;9(2):154-62. doi: 10.1097/JTO.0000000000000033
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May;350(21):2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938
11. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol.* 2018 Jun;36(16):1631-1641. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8671
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T,

- Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137
13. Wu YL, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer*. 2017 Jan;116(2):175-185. doi: 10.1038/bjc.2016.420
14. Bacus S. KRAS mutation and amplification status predicts sensitivity to antifolate therapies in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011 Nov;10(2 suppl). doi: 10.1158/1535-7163.TARG-11-PR-2
15. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009 Jan;4(1):22-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181914111
16. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1355-67. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9908012
17. Halvorsen AR, Silwal-Pandit L, Meza-Zepeda LA, Vodak D, Vu P, Sagerup C, et al. TP53 Mutation Spectrum in Smokers and Never Smoking Lung Cancer Patients. *Front Genet*. 2016 May;7:85. doi: 10.3389/fgene.2016.00085
18. Cherneva RV, Georgiev OB, Petrov DB, Dimova II, Toncheva D. Expression levels of p53 messenger RNA detected by real time PCR in tumor tissue, lymph nodes and peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer—new perspectives for clinicopathological application. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2009;23(2):1247-9.
19. Salvesen GS, Duckett CS. IAP proteins: Blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Jun;3(6):401-10. doi: 10.1038/nrm830
20. Xie YL, An L, Jiang H, Wang J. Nuclear survivin expression is associated with a poor prognosis in Caucasian non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec;414:41-3. doi: 10.1016/j.cca.2012.08.012
21. Hirano H, Maeda H, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M, Sakoda S. Survivin expression in lung cancer: Association with smoking, histological types and pathological stages. *Oncol Lett*. 2015 Sep;10(3):1456-1462. doi: 10.3892/ol.2015.3374
22. Gachechiladze M, Skarda J. The role of BRCA1 in non-small cell lung cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Sep;156(3):200-3. doi: 10.5507/bp.2012.049
23. Giovannetti E, Zucali PA, Peters GJ, Cortesi F, D'Incecco A, Smit EF, et al. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Mol Cancer Ther*. 2010 Mar;9(3):581-93. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0665
24. Tsao AS, McDonnell T, Lam S, Putnam JB, Bekele N, Hong WK, et al. Increased phospho-AKT (Ser(473)) expression in bronchial dysplasia: implications for lung cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jul;12(7):660-4.
25. Suzuki M, Shiraishi K, Yoshida A, Shimada Y, Suzuki K, Asamura H, et al. HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas: concurrence with Her2 gene amplification and Her2 protein expression and phosphorylation. *Lung Cancer*. 2015 Jan;87(1):14-22. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.10.014
26. Li S, Li L, Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *Br J Cancer*. 2014 May;110(11):2812-20. doi: 10.1038/bjc.2014.210
27. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of non-small cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):138-42. doi: 10.1093/annonc/mdt495
28. Webb TR, Slavish J, George RE, Look AT, Xue L, Jiang Q, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Mar;9(3):331-56. doi: 10.1586/14737140.9.3.331
29. Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, Doane LA, Ellis ED, Franklin WA, et al. The t(2;5) (p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 1989 Dec;3(12):866-70.
30. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug;448(7153):561-6. doi: 10.1038/nature05945
31. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Jun;9(6):e100866. doi: 10.1371/journal.pone.0100866
32. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865-75. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095
33. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1011-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3
34. Mazurenko NN, Kushlinskiy NE. Molecular genetic markers of non-small cell lung cancer. *Molekuliarnaya Meditsina*. 2014;(4):4-13. (In Russ.)
35. Kononenko IB, Snegovoy AV, Sel'chuk VYu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Med Sovet*. 2019;(10):42-55. (In Russ.)
36. Wu A, Wu B, Guo J, Luo W, Wu D, Yang H, et al. Elevated expression of CDK4 in lung cancer. *J Transl Med*. 2011 Apr;9:38. doi: 10.1186/1479-5876-9-38
37. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:129-38. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.002
38. Mirzadeh Azad F, Naeli P, Malakootian M, Baradaran A, Tavallaei M, Ghanei M, et al. Two lung development-related microRNAs, miR-134 and miR187, are differentially expressed in lung tumors. *Gene*. 2016 Feb;577(2):221-6. doi: 10.1016/j.gene.2015.11.040
39. Ahmad A, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgil SM, Sarkar FH. miRNA Targeted Therapy in Lung Cancer. In: Sarkar F, eds. *MicroRNA Targeted Cancer Therapy*. Switzerland: Springer; 2014.
40. Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. *Cancer Cell Int*. 2015 Apr;15:38. doi: 10.1186/s12935-015-0185-1
41. Zhang L, Yu S. Role of miR-520b in non-small cell lung



- cancer. *Exp Ther Med*. 2018 Nov;16(5):3987-3995. doi: 10.3892/etm.2018.6732
42. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res*. 2005 Nov;65(21):9628-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2352
  43. Xi S, Xu H, Shan J, Tao Y, Hong JA, Inchauste S, et al. Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-487b during pulmonary carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):1241-61. doi: 10.1172/JCI61271
  44. Shikeeva AA, Kekeeva TV, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Frank GA. Molecular genetic changes in non-small cell lung cancer. *Onkologiya*. 2013;(5):56-61. (In Russ.)
  45. Georgiadis P, Hebels DG, Valavanis I, Liampa I, Bergdahl IA, Johansson A, et al. Omics for Prediction of Environmental Health Effects: Blood Leukocyte-based Cross-omic Profiling Reliably Predicts Diseases Associated with Tobacco Smoking. *Sci Rep*. 2016 Feb;6:20544. doi: 10.1038/srep20544
  46. Lu Y, Li S, Zhu S, Gong Y, Shi J, Xu L. Methylated DNA/RNA in Body Fluids as Biomarkers for Lung Cancer. *Biol Proced Online*. 2017 Mar;19:2. doi: 10.1186/s12575-017-0051-8
  47. Balgkouranidou I, Chimonidou M, Milaki G, Tsarouxa EG, Kakolyris S, Welch DR, et al. Breast Cancer Metastasis Suppressor-1 Promoter Methylation in Cell-free DNA Provides Prognostic Information in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Br J Cancer*. 2014 Apr;110(8):2054-62. doi: 10.1038/bjc.2014.104

Submitted 04.12.2019

Accepted 25.03.2020

# **Сведения об авторах:**

Лясников К.А. – аспирант кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5649-4044>;  
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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>.

# **Information about authors:**

Liasnikau K.A. – postgraduate 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, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5649-4044>;  
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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>.

**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: [Hitman7506@yandex.ru](mailto:Hitman7506@yandex.ru) – Лясников Константин 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: [Hitman7506@yandex.ru](mailto:Hitman7506@yandex.ru) – Kanstantsin A. Liasnikau.

## АЛГОРИТМ ВЫБОРА СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР УРЕТРЫ У МУЖЧИН

КВЕТЕНЬ А.Г.<sup>1,2</sup>, НИТКИН Д.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Минская областная клиническая больница, Минский район, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 19-27.

## ALGORITHM FOR CHOOSING THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT FOR URETHRAL STRICTURES IN MALES

KVETEN A.G.<sup>1,2</sup>, NITKIN D.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk district, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(2):19-27.

### Резюме.

В данном обзоре литературы представлены сведения о существующих подходах к хирургическому лечению стриктур уретры у мужчин. Приведены данные относительно применения малоинвазивных методов (бужирование, баллонная дилатация, стентирование, внутренняя оптическая уретротомия, трансуретральная резекция) и способов уретропластики (анастомотическая, заместительная, меатотомия и меатопластика, перинеостомия), изложены ближайшие и отдаленные результаты применения данных техник. Описываются высокие результаты применения эндouroлогических вмешательств, достигающие 80% частоты успеха. Однако имеются противоположные мнения, согласно которым эффективность внутренней оптической уретротомии в отдаленном периоде не превышает 30%.

В то же время, при стриктурах уретры более 2 см нередко выполняется открытая уретропластика, эффективность некоторых способов которой, при должном соблюдении правил, превосходит результаты эндouroлогических вмешательств. На основании проведенного обзора литературы, исходя из современных тенденций, разработан комплексный алгоритм выбора метода оперативного лечения стриктур уретры у мужчин в зависимости от протяженности, локализации, этиологии, анамнеза, сопутствующих заболеваний, возраста пациента. В перспективе данный алгоритм может помочь в выборе метода хирургического лечения, снизить частоту рецидивов в отдаленном периоде и привести к улучшению качества жизни пациентов со стриктурой уретры.

*Ключевые слова:* стриктура уретры, бужирование, стентирование, уретротомия, уретропластика.

### Abstract.

This literature review provides information on existing approaches to the surgical treatment of urethral strictures in males. Data on the use of minimally invasive methods (dilation, balloon dilatation, stenting, internal optical urethrotomy, transurethral resection) and methods of urethroplasty (anastomotic, substitutional, meatotomy and meatoplasty, perineostomy) are presented, the short-term and long-term results of the application of these techniques are described.

High results of the application of endourological interventions, reaching 80% success rate, are described. However, there are conflicting opinions according to which the effectiveness of internal optical urethrotomy in the long term does not exceed 30%. At the same time, with urethral strictures of more than 2 cm, open urethroplasty is often performed, the effectiveness of some methods of which surpasses the results of endourological interventions. On the basis of the literature review done, based on current trends, a comprehensive algorithm has been developed for choosing the method for surgical treatment of urethral strictures in males, depending on the length, localization, etiology, anamnesis, concomitant diseases, and the patient's age. In the future, this algorithm can help in choosing a method of surgical treatment, reduce the recurrence rate in the long term and lead to an improvement in the life quality of patients with urethral strictures.

*Key words:* urethral stricture, dilation, stenting, urethrotomy, urethroplasty.

Хирургическое лечение стриктур уретры у мужчин является одним из приоритетных направлений современной урологии. Точное количество пациентов, страдающих стриктурами уретры (СУ), на данное время остается неизвестным в связи с существованием большого количества СУ, протекающих бессимптомно на начальных этапах заболевания. Также отсутствует алгоритм выбора метода хирургического лечения СУ у мужчин.

Рассмотрению и оценке существующих подходов к хирургическому лечению СУ у мужчин и посвящен данный обзор литературы.

## Материал и методы

Был произведен поиск медицинской литературы по проблеме хирургического лечения стриктур уретры с использованием данных в системах PubMed, Medscape, Cochrane, публикаций и материалов сети – интернет по данной теме. Были обобщены и проанализированы данные русскоязычных и англоязычных статей, опубликованных за период до 2019 года включительно.

## Результаты и обсуждение

На основании проведенного обзора литературы можно разделить существующие методы оперативного лечения СУ на следующие группы [1-29]:

1. Эндоуретральные:
  - бужирование;
  - баллонная дилатация;
  - стентирование;
  - внутренняя оптическая уретротомия (ВОУ);
  - ТУР зоны СУ.
2. Открытые:
  - меатотомия и меатопластика;
  - анастомотическая пластика уретры;
  - заместительная пластика уретры;
  - промежностная уретростомия;
  - другие варианты уретропластики.

### Эндоуретральные методы лечения стриктур уретры у мужчин

Бужирование уретры, как изолированное, так и в сочетании с другими процедурами и в качестве метода послеоперационного предотвращения рецидивов, используется до сих пор [1-3]. Систематический обзор Jackson M.J. et al. (2014) [2] включал данные наблюдения за 776 пациен-

тами. Было отмечено снижение числа рецидивов у пациентов, которым выполняли бужирование уретры в сравнении с пациентами, которым не выполняли (ОР 0.70, 95% ДИ 0,48-1,00). Подобные данные получены также по результатам мета-анализа Ivaz S.L. et al. (2016) [3].

Ограничение использования бужирования может быть связано с возникновением инфекции мочевых путей, кровотечений, травмой уретры, а также использованием ВОУ.

Использование баллонной дилатации при лечении СУ возможно пациентами самостоятельно под местной анестезией. Так, описано проведение процедуры пациентами с использованием набора, содержащего 6Fr баллонный дилататор, на примере 144 пациентов с общим числом успеха профилактики рецидива СУ в 84,4% случаев [4].

Описан опыт использования эндоскопического контроля при проведении дилатации с использованием баллонного катетера, вводимого через порт уретроцистоскопа, что снижает возможность травматизации неизменной слизистой уретры при выполнении процедуры оперирующим специалистом в стационарных условиях [5].

Описывается также возможность использования баллонной дилатации стриктуры пузырно-уретрального анастомоза у пациентов после радикальной простатэктомии с высоким процентом успеха [6].

Установка уретрального стента, по данным Atesci et al. (2014), является высокорезультативным методом с эффективностью до 87,5% с периодом наблюдения до 12 лет и сопровождается низкой частотой осложнений [5].

Наиболее частыми осложнениями, по данным авторов, являются кальцинация стента, дискомфорт в зоне имплантации стента, миграция стента, подтекание мочи после акта мочеиспускания [5]. Другими авторами описаны такие осложнения, как рецидивирующая инфекция мочевых путей, увеличение зоны спонгиоза на фоне установленного стента и рецидивы СУ [8]. Возникновение данных осложнений и возникновение спонгиоза ограничивают использование уретральных стентов.

В настоящее время метод внутренней оптической уретротомии (ВОУ) является основным в лечении коротких (до 1,5-2 см) СУ. Может применяться в виде рассечения суженной зоны мочеиспускательного канала «холодным ножом» так и с использованием лазера. Также ВОУ может дополняться последующей вапоризацией рубцовых

тканей циркулярно вокруг зоны стриктуры.

Указанные варианты уретротомии, по результатам мета-анализа Zheng X et al. (2019), имеют схожую эффективность в отношении рецидивирования. Отмечено также, что лазерная уретротомия сопровождалась меньшим риском кровотечения, меньшим числом повторных операций, но была более продолжительной по времени выполнения [9].

Наряду с имеющейся пользой от использования БОУ также имеются сообщения о высоком уровне рецидивов после БОУ.

Pal D.K. et al. (2017), анализируя результаты выполнения БОУ у 186 пациентов, утверждают, что процент успеха после первой, второй и третьей уретротомий составляет 29,66%, 22,64% и 13,33% соответственно [10].

При лечении сужений задней уретры либо «стеноза уретры», по современной классификации, а также стриктур зоны пузырно-уретрального анастомоза (ПУА) после радикальной простатэктомии используется метод трансуретральной резекции (ТУР). Именно данный метод зарекомендовал себя как «золотой стандарт» и активно применяется в течение последних 20 лет. Из возможных осложнений данного метода выделяют развитие недержания мочи в послеоперационном периоде, которое встречается в 60,3% случаев для стриктур ПУА и в 44,2% для склероза шейки мочевого пузыря ( $p=0,091$ ) [11]. Однако отмечен более высокий риск развития первичного недержания мочи для пациентов со стриктурой ПУА (13,8%) в сравнении с группой склероза шейки мочевого пузыря (0%), ( $p=0,005$ ) [11]. Также отмечено более частое развитие недержания мочи после ТУР у пациентов, которым ранее выполнена лучевая терапия [11].

### **Открытые методы лечения стриктур уретры у мужчин**

Доминирующими причинами сужения наружного отверстия уретры (стеноза меатуса) являются в основном инфекционные и Лихен склероз (Лихен склерозирующий, BXO-balanitis xerotica obliterans). Последний представляет собой заболевание, морфологическая структура которого до конца не ясна и характеризуется метаплазией цилиндрического эпителия в плоскоклеточный, а также истончение эпителия с развитием гиперкератоза [31].

Занимаясь хирургией стриктур дистального отдела уретры, в том числе пенильной и голов-

чатой уретры, операторы должны не только иметь цель сохранить адекватное мочеиспускание и половую функцию, но и учитывать важность косметической составляющей операции [12].

В настоящее время имеется 2 различающихся подхода к лечению стеноза меатуса: меатотомия и меатопластика. Первая операция выполняется преимущественно в целях проведения инструмента перед эндоурологическими вмешательствами и неосложненных стриктурах меатуса. Меатопластика выполняется при сложных стриктурах наружного отверстия уретры, осложнениях при выполнении заместительной уретропластики и последствиях Лихен склероза. Она заключается в замещении участка наружного отверстия уретры лоскутом на питающем основании или свободным трансплантатом (графтом) и увеличении диаметра мочеиспускательного канала [13]. В данных целях преимущественно используются кожа наружных половых органов и участки слизистой оболочки ротовой полости. Результативность данных операций достаточно высокая и, по данным Godley SP et al. (2015), на основании 4000 случаев выполнения оперативного лечения пациентам детского возраста, меатопластика имеет частоту повторных операций меньше, чем меатотомия, и составляет около 0,2% [13]. Одной из наиболее популярных методик лечения стриктур меатуса является меатопластика по Джордану, процент успеха которой может достигать 96% [14].

При локализации СУ в бульбозном отделе уретры, имеющих протяженность 2-4 см, одной из наиболее часто выполняемых операций является анастомотическая уретропластика (АУ) «конец-в-конец» с процентом успеха до 90-95% в отдаленном периоде [15]. Встречаются публикации об использовании данного метода при СУ до 5 см с использованием 3 приемов Webster. Последний включает мобилизацию бульбозной уретры до члено-мошоночного угла, рассечение интеркуральной перегородки, иссечение зоны лобкового симфиза и ветвей лонных костей (пубэктомия), выделение ножки кавернозного тела с иссечением ветви лонной кости за ней и «заворачивание» вокруг кавернозного тела уретры (рерутинг). Использование данного метода ограничено при стриктурах более 5 см в связи с невозможностью выполнения АУ без натяжения зоны анастомоза, а также при стриктурах пенильной уретры вследствие возможного искривления и укорочения полового члена. АУ приводит к улучшению

мочеиспускания и качества жизни у пациентов в послеоперационном периоде.

Barbagli G. et al. (2007) описали опыт выполнения 153 АУ, 139 из которых (90,8%) имели успех. Лечение рецидивирующих стриктур было выполнено уретротомии в 9 случаях, повторной АУ в 2 случаях, буккальной пластики в 1 случае и двухэтапной коррекции в 2 случаях [16].

Culty T. et al. (2007) продемонстрировали, что предшествовавшие ВОУ или открытые операции по поводу СУ после травмы мембранозной уретры снижают процент успеха при выполнении анастомотической уретропластики в случае имеющейся посттравматической стриктуры уретры с 90 до 60% [17].

Из возможных осложнений после АУ описаны подтекание мочи после акта мочеиспускания, эректильная дисфункция, снижение чувствительности головки полового члена, расстройства эякуляции [15, 16].

С целью снижения частоты данных осложнений для коротких (до 2 см) нетравматических стриктур бульбозной уретры с целью снижения частоты ЭД и сохранения адекватного кровотока в уретре и периуретральных тканях разработан метод АУ без пересечения спонгиозного тела [18, 19], результативность которого составляет от 81,8% до 100% и схожа с таковой АУ.

Основной принцип АУ без пересечения спонгиозного тела заключается в резекции бульбозного отдела уретры с сохранением спонгиозного тела и антеградного кровотока по нему [18, 19].

Bugeja S. et al. (2015) описали опыт использования АУ без пересечения спонгиозного тела у 67 пациентов, у 96,9% из которых при контрольной уретрографии не выявлено рецидива. 60 из 65 пациентов, включенных в исследование, были удовлетворены результатом операции. Среднее значение максимальной скорости мочеиспускания после операции составило 32,1 мл/с [18].

При необходимости замещения дефекта при стриктурах головчатого, пенильного, бульбозного, мембранозного отделов уретры протяженностью более 4-5 см методом выбора является заместительная пластика уретры.

В качестве материала для заместительной уретропластики, кроме наиболее часто используемой слизистой внутренней части щеки и кожи наружных половых органов, в настоящее время используются: участок слизистой губы, нижней части языка, слизистой оболочки толстого кишечника, слизистая мочевого пузыря, кожа око-

лоушной области, влагалищная оболочка яичка, и др. [20].

Риск рецидива после аугментационной реконструкции уретры с использованием как лоскута (flap) на питающем основании, так и свободно-го трансплантата, или графта (graft), сопоставим, и составляет около 15% [21].

В качестве уретропластики при СУ могут использоваться как одноэтапные, так и многоэтапные операции. Многоэтапные операции обычно применяются при сложных рецидивных СУ, имевших место предшествовавших неудачных попытках уретропластики.

В качестве уретропластики СУ пенильного отдела может использоваться одноэтапная (частота успеха до 90,5%) и двухэтапная операции [15, 20].

Наиболее популярным методом лечения стриктур пенильной уретры является заместительная вентральная пластика с использованием кожного лоскута на питающем основании [12, 22]. Данный метод может применяться с высокой результативностью и, по данным Falandry L. et al., на основании оценки результатов по клиническим, рентгенографическим и эндоскопическим критериям 96% пациентов удовлетворены результатом лечения [22].

С целью лечения стриктур бульбозного отдела уретры протяженностью более 4-5 см используется заместительная буккальная уретропластика. Наиболее частыми вариантами расположения графта являются вентральный по McAninch, дорсальный по Barbagli и дорсальный по Asopa (рис. 1, 2).

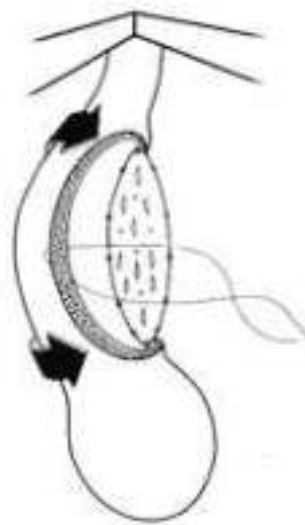


Рисунок 1 – Одноэтапная пластика стриктуры бульбозной уретры способом dorsal onlay (Barbagli) [32].

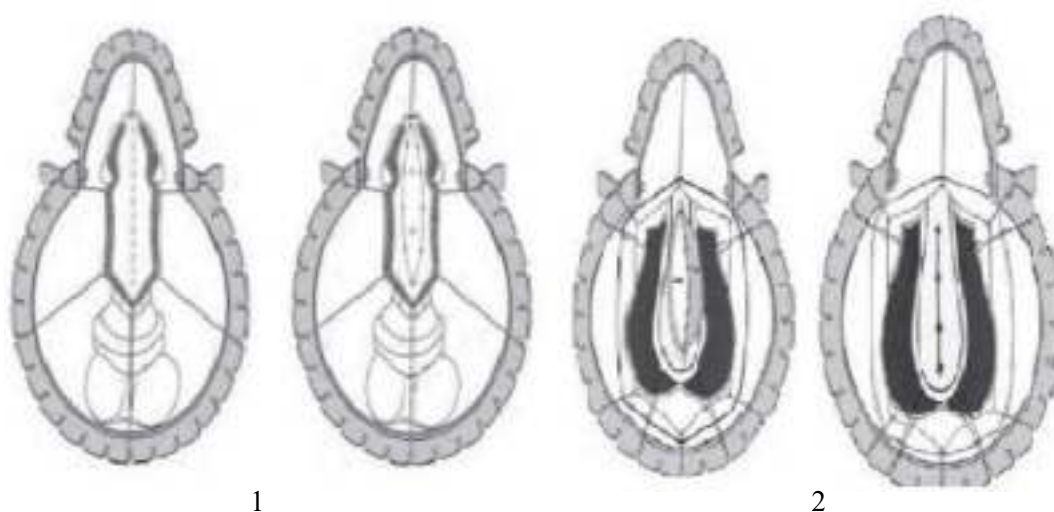


Рисунок 2 – 1 – Одноэтапная уретропластика стриктуры пенильной уретры способом dorsal inlay (Asopa) [33];  
2 – Одноэтапная пластика стриктуры бульбозной уретры способом ventral onlay (McAninch)[33].

Результативность данных методов, по данным литературы, сопоставима и составляет 88,3%, 88,8%, 86,7% соответственно [15].

Общая эффективность аугментационной уретропластики СУ бульбозного отдела с использованием слизистой оболочки щеки варьирует от 80 до 88% [23, 24].

Singh BP et al. (2010) указывают на снижение результативности оперативного лечения (заместительной уретропластики) после имевших место неуспешных ВОУ или уретропластики СУ [25].

При лечении рецидивных стенозов задней уретры (склероза шейки мочевого пузыря) описан способ Т-образной пластики мочевого пузыря (рис. 3). Имеющиеся отдаленные результаты описывают незначительный риск развития недержания мочи после операции, а также значимое

улучшение показателей скорости мочеиспускания и улучшение качества жизни [26].

В последние годы появляются исследования относительно применения тканеинженерных (ТИ) материалов в качестве источника для заместительной уретропластики. Данный способ может найти применение в случае протяженных стриктур уретры, вызванных ЛС, и невозможности использования кожи гениталий в качестве материала для пластики, а также при невозможности выделить участок слизистой щеки для аутоотрансплантации.

Самое большое мультицентровое исследование Gouya Ram-Liebig et al. (2017), в которое были включены 99 пациентов из 8 центров, описывает, что процент успеха через 6 месяцев после выполнения заместительной уретропластики с исполь-

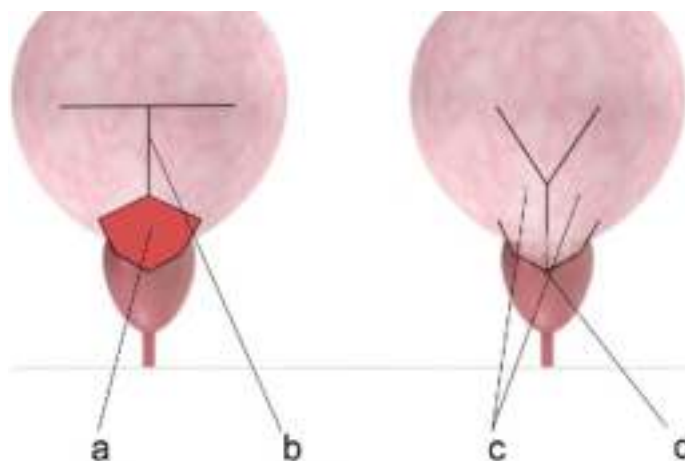


Рисунок 3 – Т-образная пластика при склерозе шейки мочевого пузыря [26].

зованием ТИ составил 67,3% (95% ДИ 57,6-77,0) и 58,2% через 12 месяцев (95% ДИ 47,7-68,7) [27].

В случае диагностированных сложных СУ, протяженной стриктуры передней уретры, распространенного ЛС, предшествовавших неудачных попыток уретропластики, наличия тяжелой сопутствующей патологии в качестве паллиативного метода лечения может использоваться промежностная уретростомия (перинеостомия) [28]. Частота успеха перинеостомии, по данным Lopez J.C. et al. (2015) составляет 82,4% [28].

По данным исследования Murphy G.P. et al. (2019), которое включает данные о 39 пациентах, подвергшихся перинеостомии, кумулятивный процент неуспеха операции составил 14,5% (95% ДИ 4,8-39,1) ( $p=0,09$ ). Сравнивая жалобы пациентов, которые подверглись уретропластике протяженной СУ и перинеостомии, авторы приводят заключение, что сохранялась стабильная эректильная функция после операции [29].

На основании опыта Клиники Урологии ГУО «БелМАПО», включающего 1097 выполненных операций (795 эндоскопических операций, 302 пластик уретры) при СУ у мужчин за период с 2002 по 2018 гг., с целью унификации принципов оперативного лечения СУ нами разработан следующий алгоритм (рис. 4).

## Заключение

По данным Bullock et al. (2007), 58% американских урологов, не выполняющих регулярно уретропластику, продолжают предлагать повторные эндоурологические методы лечения пациентам с рецидивами СУ, несмотря на предполагаемый высокий процент неуспеха операции [30]. Следовательно, у данной группы специалистов выбор метода хирургического лечения СУ у мужчин часто основывается на личном опыте и приверженности к определенной методике хирургического лечения. Несмотря на это, как показано выше, при определенных вариантах СУ требуется выполнение уретропластики.

В связи с появлением новых методов эндоурологического лечения и вариантов уретропластики требуется пересмотр существующих подходов к оперативному лечению СУ у мужчин и следование установленному алгоритму.

## Литература

1. Коган, М. И. Стриктуры уретры у мужчин: реконструктивно-восстановительная хирургия / М. И. Коган. – Москва : Практ. медицина, 2010. – 143 с.
2. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males / M. J. Jackson [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev.

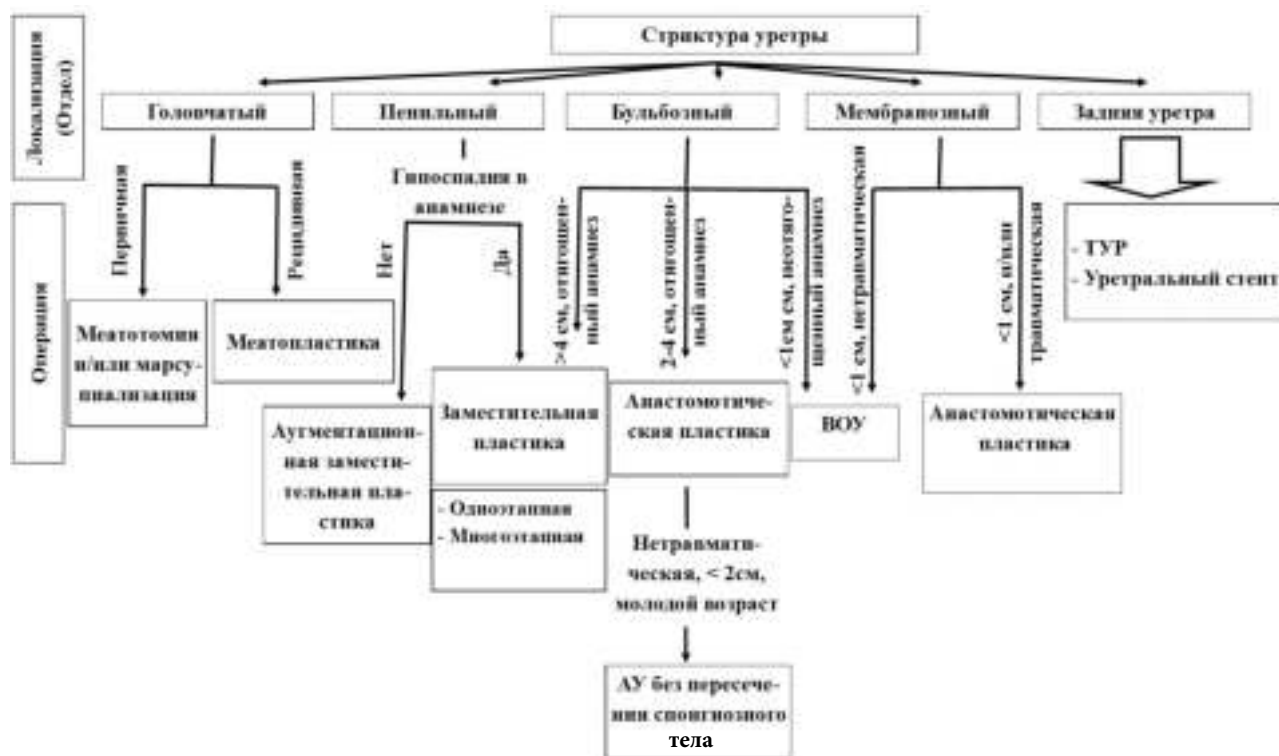


Рисунок 4 – Алгоритм выбора способа уретропластики.

- 2014 Dec. – Vol. 12. – CD010258.
3. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males: A systematic review and meta-analysis / S. L. Ivaz [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2016 Sep. – Vol. 35, N 7. – P. 759–763.
4. Urethral Balloon Dilatation: Factors Affecting Outcomes / J. S. Chhabra [et al.] // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 96, N 4. – P. 427–431.
5. Gelman, J. Direct vision balloon dilation for the management of urethral strictures / J. Gelman, M. A. Liss, N. M. Cinman // *J. Endourol.* – 2011 Aug. – Vol. 25, N 8. – P. 1249–1251.
6. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy / G. Ishii [et al.] // *BMC Urol.* – 2015 Jul. – Vol. 15. – P. 62.
7. Atesci, Y. Z. Long-term results of permanent memotherm urethral stent in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures / Y. Z. Atesci, A. Karakose, O. Aydogdu // *Int. Braz. J. Urol.* – 2014 Jan-Feb. – Vol. 40, N 1. – P. 80–86.
8. Urethroplasty After Urethral Urolume Stent: An International Multicenter Experience / J. C. Angulo [et al.] // *Urology.* – 2018 Aug. – Vol. 118. – P. 213–219.
9. Comparison between cold knife and laser urethrotomy for urethral stricture: a systematic review and meta-analysis of comparative trials / X. Zheng [et al.] // *World J. Urol.* – 2019 Mar. – Vol. 37, N 12. – P. 2785–2793.
10. Pal, D. K. Direct visual internal urethrotomy: Is it a durable treatment option? / D. K. Pal, S. Kumar, B. Ghosh // *Urol. Ann.* – 2017 Jan-Mar. – Vol. 9, N 1. – P. 18–22.
11. Differences in Recurrence Rate and De Novo Incontinence after Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis and Bladder Neck Stenosis / J. Kranz [et al.] // *Front Surg.* – 2017 Aug. – Vol. 4. – P. 44.
12. Аустони, Э. Атлас по реконструктивной хирургии полового члена / Э. Аустони. – Москва : АБВ-пресс, 2012. – 568 с.
13. Meatal stenosis: a retrospective analysis of over 4000 patients / S. P. Godley [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2015 Feb. – Vol. 11, N 1. – P. 38.
14. Evaluation of Jordan's meatoplasty for the treatment of fossa navicularis strictures. A retrospective study / P. Babu [et al.] // *Cent. European J. Urol.* – 2017. – Vol. 70, N 1. – P. 103–106.
15. Urethral Strictures. An International Consultation on Urethral Strictures, Marrakech, Morocco, October 13-16, 2010 / ed.: G. Jordan, C. Chapple, C. Heyns. – Shanghai, China, 2012. – 285 p.
16. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience / G. Barbagli [et al.] // *J. Urol.* – 2007 Dec. – Vol. 178, N 6. – P. 2470–2473.
17. Culty, T. Anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture: previous urethral manipulation has a negative impact on the final outcome / T. Culty, L. Boccon-Gibod // *J. Urol.* – 2007 Apr. – Vol. 177, N 4. – P. 1374–1377.
18. Bugeja, S. Non-transsecting bulbar urethroplasty / S. Bugeja, D. E. Andrich, A. R. Mundy // *Transl. Androl. Urol.* – 2015 Feb. – Vol. 4, N 1. – P. 41–50.
19. Котов, С. В. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела (хирургическая техника) / С. В. Котов // *Андрология и генитал. хирургия.* – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 49–52.
20. Кветень, А. Г. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения стриктур уретры у мужчин / А. Г. Кветень, Д. М. Ниткин // *Медицина.* – 2019. – № 1. – С. 51–55.
21. Substitution urethroplasty for anterior urethral stricture repair: comparison between lingual mucosa graft and pedicled skin flap / Q. Fu [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2017 Dec. – Vol. 51, N 6. – P. 479–483.
22. Falandry, L. One stage surgical treatment of complex urethral strictures with a pedicled skin graft. Report of 104 cases / L. Falandry // *J. Urol. (Paris).* – 1990. – Vol. 96, N 6. – P. 315–321.
23. Venkatesan, K. Surgical Repair of Bulbar Urethral Strictures: Advantages of Ventral, Dorsal, and Lateral Approaches and When to Choose Them / K. Venkatesan, S. Blakely, D. Nikolavsky // *Adv. Urol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 397936.
24. Does site of buccal mucosa graft for bulbar urethra stricture affect outcome? A comparative analysis of ventral, dorso-lateral and dorsal buccal mucosa graft augmentation urethroplasty / H. R. Pathak [et al.] // *Turk. J. Urol.* – 2017 Sep. – Vol. 43, N 3. – P. 350–354.
25. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture / B. P. Singh [et al.] // *Urology.* – 2010 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 179–182.
26. The T-plasty as therapy for recurrent bladder neck stenosis: success rate, functional outcome, and patient satisfaction / C. M. Rosenbaum [et al.] // *World J. Urol.* – 2017 Dec. – Vol. 35, N 12. – P. 1907–1911.
27. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial / G. Ram-Liebig [et al.] // *EBioMedicine.* – 2017 Sep. – Vol. 23. – P. 185–192.
28. Perineostomy: the last opportunity / J. C. Lopez [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2015 Jan-Feb. – Vol. 41, N 1. – P. 91–98.
29. Urinary and Sexual Function after Perineal Urethrostomy for Urethral Stricture Disease: An Analysis from the TURNS / G. P. Murphy [et al.] // *J. Urol.* – 2019 May. – Vol. 201, N 5. – P. 956–961.
30. Bullock, T. L. Adult anterior urethral strictures: a national practice patterns survey of board certified urologists in the United States / T. L. Bullock, S. B. Brandes // *J. Urol.* – 2007 Feb. – Vol. 177, N 2. – P. 685–690.
31. Любчак, А. М. Лихен склерозирующая болезнь мочеиспускательного канала / А. М. Любчак, М. А. Любчак // *Здоровье мужчины.* – 2016. – № 2. – С. 72–79.
32. Bulbar urethroplasty using the dorsal approach: current techniques / B. Guido [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2003 Apr. – Vol. 29, N 2. – P. 155–161.
33. Singh, J. Surgical management of urethral stricture : presentation on surgical methods for management of urethral strictures [Electronic resource] / J. Singh. – Mode of access: <https://www.slideshare.net/miraage/surgical-management-of-urethral-stricture>. – Date of access: 02.04.2020.

Поступила 13.01.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.



## References

- Kogan MI. Urethral strictures in men: reconstructive surgery. Moscow: Prakt meditsina; 2010. 143 p. (In Russ.)
- Jackson MJ, Veeratterapillay R, Harding CK, Dorkin TJ. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 19;(12):CD010258. doi: 10.1002/14651858.CD010258.pub2
- Ivaz SL, Veeratterapillay R, Jackson MJ, Harding CK, Dorkin TJ, Andrich DE, et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2016 Sep;35(7):759-63. doi: 10.1002/nau.22803
- Chhabra JS, Balaji SS, Singh A, Mishra S, Ganpule AP, Sabnis RB, et al. Urethral Balloon Dilatation: Factors Affecting Outcomes. *Urol Int*. 2016;96(4):427-31. doi: 10.1159/000443704
- Gelman J, Liss MA, Cinman NM. Direct vision balloon dilation for the management of urethral strictures. *J Endourol*. 2011 Aug;25(8):1249-51. doi: 10.1089/end.2011.0034
- Ishii G, Naruoka T, Kasai K, Hata K, Omono H, Suzuki M, et al. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *BMC Urol*. 2015 Jul;15:62. doi:10.1186/s12894-015-0059-9
- Atesci YZ, Karakose A, Aydogdu O. Long-term results of permanent memotherm urethral stent in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures. *Int Braz J Urol*. 2014 Jan-Feb;40(1):80-6. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.12
- Angulo JC, Kulkarni S, Pankaj J, Nikolavsky D, Suarez P, Belinky J, et al. Urethroplasty After Urethral Urolume Stent: An International Multicenter Experience. *Urology*. 2018 Aug;118:213-219. doi:10.1016/j.urol.2018.04.031
- Zheng X, Han X, Cao D, Xu H, Yang L, Ai J, et al. Comparison between cold knife and laser urethrotomy for urethral stricture: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. *World J Urol*. 2019 Dec;37(12):2785-2793. doi:10.1007/s00345-019-02729-3
- Pal DK, Kumar S, Ghosh B. Direct visual internal urethrotomy: Is it a durable treatment option? *Urol Ann*. 2017 Jan-Mar;9(1):18-22. doi: 10.4103/0974-7796.198835
- Kranz J, Reiss PC, Salomon G, Steffens J, Fisch M, Rosenbaum CM. Differences in Recurrence Rate and De Novo Incontinence after Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis and Bladder Neck Stenosis. *Front Surg*. 2017 Aug;4:44. doi:10.3389/fsurg.2017.00044
- Austoni E. Penis Reconstructive Surgery Atlas. Moscow, RF: ABV-press; 2012. 568 p. (In Russ.)
- Godley SP, Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Meatal stenosis: a retrospective analysis of over 4000 patients. *J Pediatr Urol*. 2015 Feb;11(1):38. doi: 10.1016/j.jproul.2014.09.006
- Babu P, Nayak A, Javali TD, Joshi P, Nagaraj HK, Aggarwal K. Evaluation of Jordan's meatoplasty for the treatment of fossa navicularis strictures. A retrospective stud. *Cent European J Urol*. 2017;70(1):103-106. doi:10.5173/cej.2017.916
- Jordan G, Chapple C, Heyns C, ed. Urethral Strictures. An International Consultation on Urethral Strictures, Marrakech, Morocco, October 13-16, 2010. Shanghai, China; 2012. 285 p.
- Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2470-3. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.018
- Culty T, Boccon-Gibod L. Anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture: previous urethral manipulation has a negative impact on the final outcome. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1374-7. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.092
- Bugeja S, Andrich DE, Mundy AR. Non-transecting bulbar urethroplasty. *Transl Androl Urol*. 2015 Feb;4(1):41-50. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.01.07
- Kotov SV. Anastomotic urethroplasty without crossing the spongy body (surgical technique). *Andrologia Genital Khirurgia*. 2015;16(3):49-52. (In Russ.)
- Kveten' AG, Nitkin DM. Modern aspects of the diagnosis and surgical treatment of urethral strictures in men. *Meditsina*. 2019;(1):51-5. (In Russ.)
- Fu Q, Zhang Y, Zhang J, Xie H, Sa YL, Jin S. Substitution urethroplasty for anterior urethral stricture repair: comparison between lingual mucosa graft and pedicled skin flap. *Scand J Urol*. 2017 Dec;51(6):479-483. doi: 10.1080/21681805.2017.1353541
- Falandry L. One stage surgical treatment of complex urethral strictures with a pedicled skin graft. Report of 104 cases. *J Urol (Paris)*. 1990;96(6):315-21.
- Venkatesan K, Blakely S, Nikolavsky D. Surgical Repair of Bulbar Urethral Strictures: Advantages of Ventral, Dorsal, and Lateral Approaches and When to Choose Them. *Adv Urol*. 2015;2015:397936. doi: 10.1155/2015/397936
- Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gadekar C, Parab S. Does site of buccal mucosa graft for bulbar urethra stricture affect outcome? A comparative analysis of ventral, dorso-lateral and dorsal buccal mucosa graft augmentation urethroplasty. *Turk J Urol*. 2017 Sep;43(3):350-354. doi: 10.5152/tud.2017.30771
- Singh BP, Andankar MG, Swain SK, Das K, Dassi V, Kaswan HK, et al. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. *Urology*. 2010 Jan;75(1):179-82. doi: 10.1016/j.urol.2009.06.081
- Rosenbaum CM, Dahlem R, Maurer V, Kluth LA, Vetterlein MW, Fisch M, et al. The T-plasty as therapy for recurrent bladder neck stenosis: success rate, functional outcome, and patient satisfaction. *World J Urol*. 2017 Dec;35(12):1907-1911. doi:10.1007/s00345-017-2089-2
- Ram-Liebig G, Barbagli G, Heidenreich A, Fahlenkamp D, Romano G, Rebmann U6, et al. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. *EBioMedicine*. 2017 Sep;23:185-192. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.08.014
- Lopez JC, Gomez EG, Carrillo AA, Castineira RC, Tapia MJ. Perineostomy: the last opportunity. *Int Braz J Urol*. 2015 Jan-Feb;41(1):91-8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.13
- Murphy GP, Fergus KB, Gaither TW, Baradaran N, Voelzke BB, Myers JB, et al. Urinary and Sexual Function after Perineal Urethrostomy for Urethral Stricture Disease: An Analysis from the TURNS. *J Urol*. 2019 May;201(5):956-

961. doi:10.1097/JU.0000000000000027
30. Bullock TL, Brandes SB. Adult anterior urethral strictures: a national practice patterns survey of board certified urologists in the United States. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):685-90.
31. Lyubchak AM, Lyubchak MA. Lichen sclerosing disease of the urethra. *Zdorov'e Muzhchiny.* 2016;(2):72-9. (In Russ.)
32. Guido B, Enzo P, Guazzoni G, Cavalcanti A. Bulbar urethroplasty using the dorsal approach: current techniques. *Int Braz J Urol.* 2003 Apr;29(2):155-61. doi: 10.1590/S1677-55382003000200012
33. Singh J. Surgical management of urethral stricture: presentation on surgical methods for management of urethral strictures. Available from: <https://www.slideshare.net/miraage/surgical-management-of-urethral-stricture> [Accessed 02th Apr 2020].

Submitted 13.01.2020

Accepted 25.03.2020

#### **Сведения об авторах:**

Кветень А.Г. – аспирант кафедры урологии и нефрологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования; врач-уролог, Минская областная клиническая больница;

Ниткин Д.М. – д.м.н., профессор кафедры урологии и нефрологии, ректор Белорусской медицинской академии последипломного образования.

#### **Information about authors:**

*Kveten A.G. – postgraduate of the Chair of Urology & Nephrology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education; urologist, Minsk Regional Clinical Hospital;*

*Nitkin D.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Urology & Nephrology, rector, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220025, г. Минск, ул. Есенина, д. 11А, кв. 33. E-mail: alex\_kveten@mail.ru – Александр Генрихович Кветень.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220025, Minsk, 11A Esenina str., 33. E-mail: alex\_kveten@mail.ru – Alexander G. Kveten.

## ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E407a НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОЗА ГРАНУЛОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

ТКАЧЕНКО А.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 28-34.

## THE INFLUENCE OF E407a FOOD ADDITIVE ON GRANULOCYTE APOPTOSIS INTENSITY IN AN EXPERIMENT IN VITRO

TKACHENKO A.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Vestnik VGMU. 2020;19(2):28-34.

### Резюме.

Цель работы – изучение содержания активной каспазы-3 в гранулоцитах периферической крови крыс при краткосрочном воздействии высоких концентраций пищевой добавки E407a для оценки интенсивности процессов апоптоза.

Материал и методы. В эксперименте использовали кровь 8 крыс-самок популяции WAG, которую инкубировали с раствором полуочищенного каррагинана (E407a) с конечной концентрацией 8 г/л в течение 1 и 2 часов. Определяли уровень активной каспазы-3 в гранулоцитах методом проточной цитометрии с использованием антител к активной каспазе-3, меченных флуорохромом Alexa Fluor® 647. Оценивали количество клеток с активной каспазой-3 и среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) в каспаза-3<sup>+</sup> гранулоцитах после гейтирования соответствующего региона. Статистическую обработку данных проводили с расчетом критерия Краскела-Уоллиса и post-hoc критерия Данна.

Результаты. Установлено, что краткосрочная инкубация крови экспериментальных животных с пищевой добавкой E407a не влияет на содержание активной каспазы-3 в гранулоцитах крови и MFI. Таким образом, полуочищенный каррагинан не индуцирует апоптоз гранулоцитов в эксперименте in vitro.

Заключение. Высокие концентрации пищевой добавки E407a не активируют апоптоз гранулоцитов при непосредственном воздействии.

*Ключевые слова:* пищевые добавки, каррагинан, E407a, апоптоз, активная каспаза-3.

### Abstract.

Objectives. To analyze the content of active caspase-3 in peripheric blood granulocytes of rats exposed to short-term high concentrations of E407a food additive for the assessment of apoptosis intensity.

Material and methods. The experiment was performed using 8 female WAG rats whose blood was incubated with semi-refined carrageenan (E407a) solution at the final concentration of 8 g/L during 1 and 2 hours. The level of active caspase-3 in granulocytes was determined by flow cytometry using antibodies to active caspase-3 labelled with Alexa Fluor® 647 fluorochrome. The amount of cells with active caspase-3 and mean fluorescence intensity (MFI) in caspase-3<sup>+</sup> granulocytes were evaluated after gating the corresponding region. The statistical data processing was performed by Kruskal-Wallis and post-hoc Dunn's tests.

Results. It has been shown that the short-term incubation of experimental animals blood with E407a food additive affects neither the content of active caspase-3 in blood granulocytes nor MFI. Thus, semi-refined carrageenan is not capable of inducing granulocyte apoptosis in an experiment in vitro.

Conclusions. Direct exposure of granulocytes to high concentrations of E407a food additive does not promote their apoptosis.

*Key words:* food additives, carrageenan, E407a, apoptosis, active caspase-3.

В современной пищевой промышленности каррагинаны являются наиболее распространенными полисахаридами морских водорослей [1]. Уникальные реологические свойства и относительно дешевизна каррагинанов позволили им занять существенную нишу на рынке пищевых добавок, где они используются в качестве загустителей, гелеобразователей и эмульгаторов. Каррагинаны разрешены для применения в продуктах питания наиболее авторитетными международными регуляторами (в частности, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, а также Европейским агентством по безопасности продуктов питания) и зарегистрированы в Европейском Союзе в качестве добавок E407 (очищенный каррагинан) и E407a (полуочищенный каррагинан). По своей структуре каррагинаны представляют собой высокомолекулярные гетерополисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридных фрагментов сульфатированных производных D-галактозы. В зависимости от степени сульфатированности выделяют три формы каррагинанов:  $\kappa$  (каппа),  $\iota$  (йота) и  $\lambda$  (лямбда). В отличие от добавки E407, полуочищенный каррагинан (E407a) содержит примеси, в частности до 15% целлюлозы и следы формальдегида, однако основная масса сухого вещества представлена  $\kappa$ -каррагинаном [2].

Помимо пищевой промышленности, рассматривается возможность применения каррагинанов в качестве лекарственных препаратов, поскольку они обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием [3]. Однако в научном сообществе каррагинаны активно подвергаются критике. В последние годы в нескольких работах было показано, что каррагинаны стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов в эпителиальных клетках кишечника, индуцируют развитие энтерита и усиливают уже имеющееся бактериальное воспаление кишечника [4-7]. В то же время некоторые авторы объясняют подобную неопределенность терминологической путаницей и указывают на тот факт, что индукторами воспаления являются низкомолекулярные производные каррагинанов – полигинан (10-20 кДа) и деградированный каррагинан (20-40 кДа), токсичность которых общепризнана. При этом высокомолекулярный пищевой каррагинан (200-800 кДа) не является токсичным при пероральном употреблении [8].

Противоречивы и данные о непосредственном воздействии каррагинанов на клетки. McKim JR et al. продемонстрировали, что пищевые каррагинаны не обладают цитотоксичностью в отношении эпителиоцитов кишечника и гепатоцитов. Помимо этого, они не усиливают свободнорадикальные процессы и экспрессию цитокинов [9]. Однако в других работах было показано, что каррагинаны индуцируют генерацию активных форм кислорода (АФК) различными типами клеток, включая нейтрофилы [10]. При этом известно, что накопление АФК в нейтрофилах индуцирует их апоптоз [11]. Данный факт обуславливает интерес к изучению влияния пищевого каррагинана на процесс апоптоза гранулоцитов – нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

Цель работы – изучение содержания активной каспазы-3 в гранулоцитах периферической крови крыс при воздействии высоких концентраций пищевой добавки E407a в течение 1 и 2 часов для оценки интенсивности процессов апоптоза.

## Материал и методы

Эксперимент проводили на 8 половозрелых крысах-самках популяции WAG, вес которых варьировался в пределах 160-190 г. Для акклиматизации животные содержались в стандартных условиях вивария – по 4 крысы в клетке при температуре  $24 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности 50-60% в течение 2 недель. После выведения животных из эксперимента кровь собиралась в стерильные вакутейнеры, содержащие дикалийевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения ее сворачивания. Затем по 500 мкл крови каждого животного добавляли в две полимерные полистереновые лабораторные пробирки (контрольная и опытная группы). В образцы опытной группы добавляли раствор пищевой добавки E407a в натрий-фосфатном буфере (PBS, Becton Dickinson) с конечной концентрацией полуочищенного каррагинана 8 г/л в готовых пробах. В образцы контрольной группы добавляли аналогичное количество PBS, не содержащего пищевой добавки E407a. После инкубации в течение 1 и 2 часов из всех проб производился отбор 100 мкл крови для проведения проточной цитометрии.

Кровь в контрольных и опытных пробах лизировалась с помощью лизирующего раствора «FACSLyse» (Becton Dickinson, США) и дважды отмывалась в PBS буфере в соответствии с про-

токолом компании «Becton Dickinson» (Becton Dickinson Technical Support Protocol, 2002) для удаления эритроцитов. После процедуры лизирования и отмывки лейкоциты ресуспендировали в 0,5 мл раствора для фиксации и пермеабиллизации «BD Cytofix/Cytoperm™» (BD, США). Суспензии инкубировали при 4°C в течение 20 минут. Затем клетки дважды отмывали в буфере «BD Perm/Wash™» (BD, США). После отмывки лейкоциты ресуспендировали в 100 мкл «BD Perm/Wash™» и инкубировали с 20 мкл антител к активной каспазе-3, меченных флуорохромом Alexa Fluor® 647 (Alexa Fluor® 647 rabbit anti-active caspase-3, BD Pharmingen™, США) в течение 30 минут. После инкубации производилась отмывка в 1 мл «BD Perm/Wash™» с последующим ресуспендированием лейкоцитов в 500 мкл «BD Perm/Wash™». Полученные образцы анализировали на проточном цитометре «BD FACSCanto™ II» (Becton Dickinson, США). В каждой пробе проводилась регистрация 10000 событий. Приложение «BD FACSDiva™» использовали для оценки результатов. В контрольных и опытных пробах после гейтирования соответствующего региона гранулоцитов оценивали количество клеток с активной каспазой-3 и среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) в каспаза-3<sup>+</sup> клетках.

Расчет мощности выборки проводили с помощью программы «G\*Power 3». Значение пла-

нируемой мощности исследования равнялось 0,8, а ошибки I рода – 5%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Graph Pad Prism 5.0». Для сравнения параметров трех независимых групп определяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим расчетом post-hoc критерия Данна. Разница считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено Комиссией по биоэтике Харьковского национального медицинского университета. При проведении эксперимента мы руководствовались положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях» (ETS 123).

## Результаты

В данном исследовании анализировалось содержание активной каспазы-3 в гранулоцитах периферической крови после краткосрочной инкубации с пищевой добавкой E407a методом проточной цитометрии. После одновременной регистрации прямого и бокового рассеивания (FSC/SSC) в каждой пробе из трех групп проводилось гейтирование соответствующего региона гранулоцитов в зависимости от физических параметров клеток. Пример стратегии гейтирования представлен на

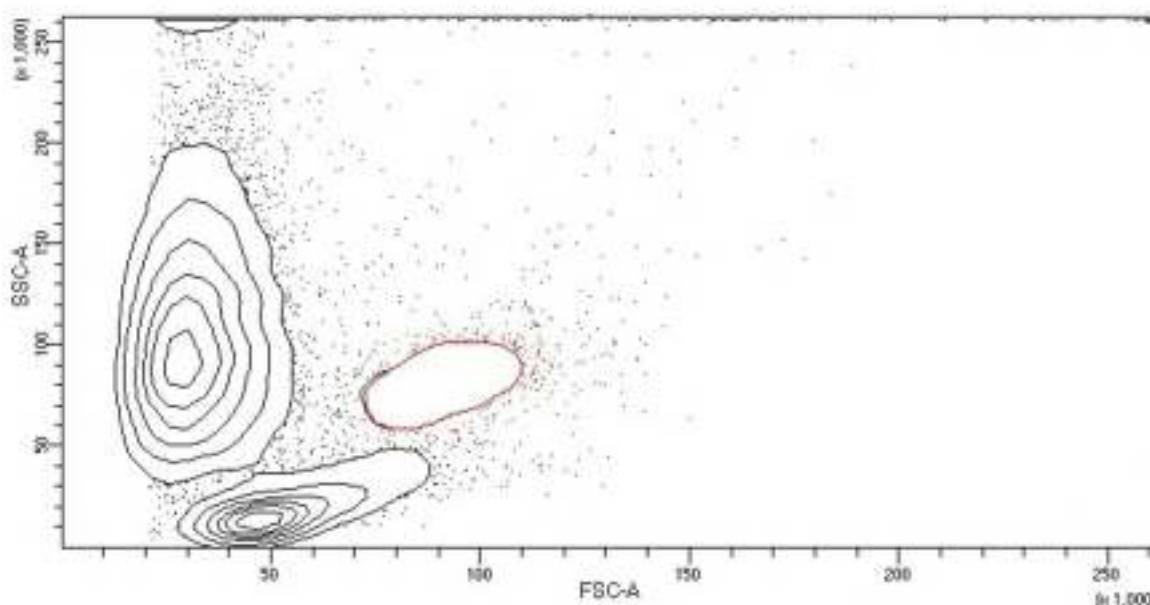


Рисунок 1 – Показана стратегия гейтирования гранулоцитов по параметрам прямого и бокового светорассеивания (FSC / SSC). Регион гранулоцитов выделен красным цветом. Анализ содержания активной каспазы-3 проводили в клетках данного гейта.

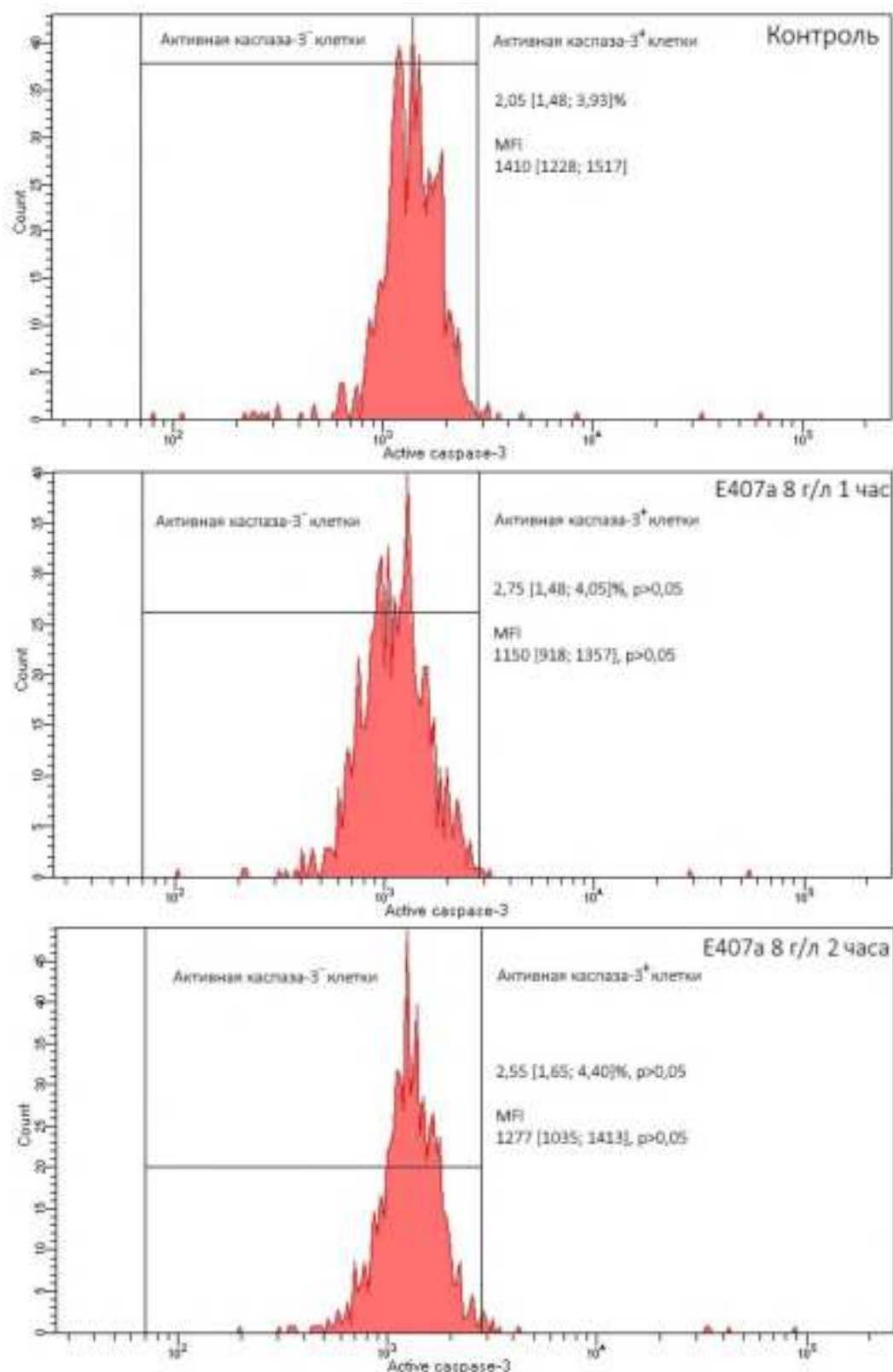


Рисунок 2 – Гистограммы по параметрам бокового светорассеивания и флуоресценции Alexa Fluor® 647 (SSC/ Active Caspase-3 Alexa Fluor® 647) контрольных образцов, а также гейтированных гранулоцитов после инкубации с пищевой добавкой E407a в течение 1 часа и 2 часов. Выделены два региона: активная каспаза-3- и активная каспаза-3<sup>+</sup> клетки. На рисунке представлен процент гранулоцитов с активной каспазой-3 и средняя интенсивность флуоресценции (MFI). Не обнаружено достоверной разницы в изучаемых параметрах между тремя группами, что указывает на неспособность E407a индуцировать апоптоз гранулоцитов.

рисунке 1. Затем анализировалась флуоресценция флуорохрома Alexa Fluor® 647 в вышеуказанном регионе с целью определения содержания активной формы каспазы-3 в гранулоцитах.

Установлено, что у животных контрольной группы низкая интенсивность процессов апоптоза гранулоцитов, на что указывает небольшой процент клеток, содержащих активную каспазу-3. Инкубация крови с полуочищенным каррагинаном с конечной концентрацией исследуемого вещества 8 г/л в течение 1 и 2 часов не приводила к статистически достоверным ( $p > 0,05$ ) изменениям количества гранулоцитов с протеолитически активированной каспазой-3 (рис. 2). Таким образом, полученные данные указывают на отсутствие индукции апоптоза изучаемых клеток под действием данной добавки.

Для количественной оценки содержания активной каспазы-3 были изучены значения MFI флуорохрома Alexa Fluor® 647 в гранулоцитах в исследуемых пробах. Уровень флуоресценции пропорционален содержанию фермента в клетках. Как видно на рисунке 2, значения MFI в исследуемых группах не отличались ( $p > 0,05$ ), что подтверждает вывод о неспособности полуочищенного каррагинана непосредственно стимулировать апоптоз гранулоцитов.

## Обсуждение

Известно, что каспазы играют ключевую роль в реализации апоптоза внутри клеток. При этом эффекторная каспаза-3 объединяет как внутренний, так и внешний пути активации апоптоза, опосредуя протеолиз внутриклеточных структур, сопровождающихся гибелью клеток. Стимуляция апоптоза в клетках приводит к запуску каспазного каскада, и активированные иницирующие каспазы-8 и -9 расщепляют прокаспазу-3, превращая ее в активную каспазу-3, которую можно определить, в том числе и с помощью проточной цитометрии [12]. Следует отметить, что повышение содержания активной каспазы-3 может наблюдаться уже через 30 минут после индукции апоптоза, что и обусловило выбор данного апоптотического маркера для анализа краткосрочного влияния пищевой добавки, содержащей каррагинан, на гранулоциты [12].

Отсутствие статистически достоверных различий в количестве гранулоцитов с активной каспазой-3, а также числовыми значениями средней интенсивности флуоресценции, между

контрольными и опытными пробами позволяют сделать вывод о том, что E407a непосредственно не влияет на апоптоз гранулоцитов. Выводы данной работы согласуются с результатами, полученными McKim JR et al, и демонстрирующими отсутствие цитотоксичности у каррагинанов [9]. Однако в работе Kopynytsia et al показано, что при пероральном употреблении пищевого каррагинана (E407) развивается энтероколит, сопровождающийся активацией апоптоза лейкоцитов периферической крови [13]. Таким образом, можно предположить, что индукция апоптоза при употреблении каррагинана *per os* обусловлена не непосредственным воздействием пищевой добавки на лейкоциты, а происходит опосредовано, через развитие воспалительного ответа. В частности, Ogata et al продемонстрировали, что каррагинан может усиливать экспрессию провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), индуцированную бактериальными липополисахаридами (ЛПС), в нейтрофилах [14]. При этом каррагинан не способен активировать синтез ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов в отсутствие ЛПС [9, 14]. Помимо этого, Wu et al показали, что к-каррагинан, который содержится в E407a, усиливает секрецию интерлейкина-8, обусловленную действием ЛПС, и ухудшает течение энтерита бактериального генеза, вызванного *C. freundii*, у мышей [15]. Таким образом, одним из возможных механизмов индукции воспаления пищевым каррагинаном может являться его взаимодействие с люминальной микрофлорой, что приводит к усилению уже имеющегося воспаления кишечника.

Многочисленные исследования, подтверждающие способность каррагинанов вызывать воспаление в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) экспериментальных животных *in vivo* [4-7, 13], находятся в противоречии с результатами работ *in vitro*, в том числе и данного исследования, свидетельствующих о нетоксичности каррагинанов [9, 14, 15]. Данный факт указывает на комплексность эффектов каррагинанов в организме и обуславливает интерес к дальнейшим исследованиям, направленным на изучение механизмов токсического действия каррагинанов и патогенеза развития каррагинан-индуцированного воспаления ЖКТ.

## Заключение

Краткосрочное воздействие высоких кон-

центраций полуочищенного каррагинана (пищевая добавка Е407а) на гранулоциты крови крыс не приводит к индукции апоптоза.

## Литература

1. Campbell, R. Carrageenan industry market overview / R. Campbell, S. Hotchkiss // *Tropical Seaweed Farming Trends, Problems and Opportunities*. – 2017. – Vol. 9. – P. 193–205.
2. Cohen, S. M. A critical review of the toxicological effects of carrageenan and processed Eucheuma seaweed on the gastrointestinal tract / M. S. Cohen, N. Ito // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2002 Sep. – Vol. 32, N 5. – P. 413–44.
3. Marine algae metabolites as promising therapeutics for the prevention and treatment of HIV/AIDS / N. N. Besednova [et al.] // *Metabolites*. – 2019 May. – Vol. 9, N 5. – pii: E87.
4. Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods? / S. David [et al.] // *Food Funct.* – 2018 Mar. – Vol. 9, N 3. – P. 1344–1352.
5. A study of enterocyte membranes during activation of apoptotic processes in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis / A. Tkachenko [et al.] // *Med. Glas. (Zenica)*. – 2018 Aug. – Vol. 15, N 2. – P. 87–92.
6. Martino, J. V. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation / J. V. Martino, J. Van Limbergen, L. E. Cahill // *Front. Pediatr.* – 2017 May. – Vol. 5. – P. 96.
7. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis / G. I. Gubina-Vakyukyk [et al.] // *Comp. Clin. Pathol.* –

2015. – Vol. 24, N 6. – P. 1473–1477.
8. Clarifying the confusion between poligeenan, degraded carrageenan, and carrageenan: A review of the chemistry, nomenclature, and in vivo toxicology by the oral route / J. M. McKim [et al.] // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59. – P. 3054–3073.
9. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines / J. M. McKim [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2016 Oct. – Vol. 96. – P. 1–10.
10. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C.R. Barth [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2016 Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 964–970.
11. Geering, B. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils / B. Geering, H. U. Simon // *Cell. Death. Differ.* – 2011 Sep. – Vol. 18, N 9. – P. 1457–1469.
12. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization / Z. Li [et al.] // *Cell.* – 2010 May. – Vol. 141, N 5. – P. 859–871.
13. Kopanytsia, O. M. Carrageenan induces cell death in rats blood / O. M. Kopanytsia, M. I. Marushchak, I. Y. Krynytska // *Int. J. Med. Med. Res.* – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 67–70.
14. Carrageenan primes leukocytes to enhance lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production / M. Ogata [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999 Jul. – Vol. 67, N 7. – P. 3284–3289.
15.  $\kappa$ -Carrageenan enhances lipopolysaccharide-induced interleukin-8 secretion by stimulating the Bcl10-NF- $\kappa$ B Pathway in HT-29 cells and aggravates C. freundii-induced inflammation in mice / W. Wu [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8634865.

Поступила 08.01.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Campbell R, Hotchkiss S. Carrageenan industry market overview. *Tropical Seaweed Farming Trends, Problems and Opportunities*. 2017;9:193-205.
2. Cohen SM, Ito N. A critical review of the toxicological effects of carrageenan and processed Eucheuma seaweed on the gastrointestinal tract. *Crit Rev Toxicol*. 2002 Sep;32(5):413-44. doi: 10.1080/20024091064282
3. Besednova NN, Zvyagintseva TN, Kuznetsova TA, Makarenkova ID, Smolina TP, Fedyanina LN, et al. Marine algae metabolites as promising therapeutics for the prevention and treatment of HIV/AIDS. *Metabolites*. 2019 May;9(5). pii: E87. doi: 10.3390/metabo9050087.
4. David S, Shani Levi C, Fahoum L, Ungar Y, Meyron-Holtz EG, Shpigelman A, et al. Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods? *Food Funct*. 2018 Mar;9(3):1344-1352. doi: 10.1039/c7fo01721a
5. Tkachenko A, Marakushyn D, Kalashnyk I, Korniyenko Y, Onishchenko A, Gorbach T1, et al. A study of enterocyte membranes during activation of apoptotic processes in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Med Glas (Zenica)*. 2018 Aug;15(2):87-92. doi: 10.17392/946-18
6. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of

- carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Front Pediatr*. 2017 May;5:96. doi: 10.3389/fped.2017.00096
7. Gubina-Vakyukyk GI, Gorbach TV, Tkachenko A, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comp Clin Pathol*. 2015;24(6):1473-7. doi: 10.1007/s00580-015-2102-3
8. McKim JM, Willoughby JA Sr, Blakemore WR, Weiner ML. Clarifying the confusion between poligeenan, degraded carrageenan, and carrageenan: A review of the chemistry, nomenclature, and in vivo toxicology by the oral route. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(19):3054-3073. doi: 10.1080/10408398.2018.1481822
9. McKim JM, Baas H, Rice GP, Willoughby JA Sr, Weiner ML, Blakemore W. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food Chem Toxicol*. 2016 Oct;96:1-10. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.006
10. Barth CR, Funchal GA, Luft C, de Oliveira JR, Porto BN, Donadio MV. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis. *Eur J Immunol*. 2016 Apr;46(4):964-70. doi: 10.1002/eji.201545520
11. Geering B, Simon U. Peculiarities of cell death mechanisms



- in neutrophils. *Cell Death Differ.* 2011 Sep;18(9):1457-69. doi: 10.1038/cdd.2011.75
12. Li Z, Jo J, Jia JM, Lo SC, Whitcomb DJ, Jiao S, et al. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization. *Cell.* 2010 May;141(5):859-71. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.053
13. Kopanytsia OM, Marushchak MI, Krynytska IY. Carrageenan induces cell death in rats blood. *Int J Med Med Res.* 2018;4(1):67-70. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.1.8979
14. Ogata M, Matsui T, Kita T, Shigematsu A. Carrageenan primes leukocytes to enhance lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production. *Infect Immun.* 1999 Jul;67(7):3284-9.
15. Wu W, Zhen Z, Niu T, Zhu X, Gao Y, Yan J, et al.  $\kappa$ -Carrageenan enhances lipopolysaccharide-induced interleukin-8 secretion by stimulating the Bcl10-NF- $\kappa$ B Pathway in HT-29 cells and aggravates *C. freundii*-induced inflammation in mice. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8634865 doi: 10.1155/2017/8634865

Submitted 08.01.2020

Accepted 25.03.2020

#### **Сведения об авторах:**

Ткаченко А.С. – к.м.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>.

#### **Information about authors:**

*Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Biochemistry, Kharkiv National Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>.*

**Адрес для корреспонденции:** Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биохимии. E-mail: [antontkachenko555@gmail.com](mailto:antontkachenko555@gmail.com) – Ткаченко Антон Сергеевич.

**Correspondence address:** *Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauky ave., Kharkiv National Medical University, Chair of Biochemistry. E-mail: [antontkachenko555@gmail.com](mailto:antontkachenko555@gmail.com) – Anton S. Tkachenko.*

## СИСТЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА У КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н., БЕЛЯЕВА Л.Е.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 35-43.

## THE SYSTEM OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN RATS WHICH HAVE UNDERGONE PRENATAL STRESS

PAULIUKEVICH A.N., BELYAEVA L.E.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):35-43.

### Резюме.

Цель – оценить уровень образования оксида азота (NO), интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и уровень системного воспаления низкой интенсивности, а также определить артериальное давление (АД) у крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности. Материал и методы. Из беспородных беременных крыс (180-220 г) сформировали две группы по 10 животных в каждой. Крыс группы «Стресс» в различные дни беременности подвергали голоданию в течение суток, контакту с экскрементами кошек в течение суток и 20-минутной иммобилизации в воде ( $t^{\circ}=23\pm 2$ ); у второй группы («Контроль») беременность развивалась в нормальных условиях. У 3-месячного потомства в сыворотке крови определяли концентрацию нитратов/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ), эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтазы (eNOS и iNOS соответственно), асимметричного диметиларгинина (АДМА), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), С-реактивного белка ( $^{\text{hs}}\text{CRP}$ ), а также измеряли АД.

Результаты. Действие стрессоров в пренатальном периоде способствовало повышению АД, увеличению концентрации iNOS, СРБ и МДА без статистически значимых изменений уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в сыворотке крови 3-месячных крыс обоих полов. У самцов (но не самок), чьи матери подвергались действию стрессоров во время беременности, также выявлено снижение концентрации eNOS и повышение содержания АДМА и ДК в сыворотке крови. Заключение. Нарушения системы синтеза NO у пренатально стрессированных крыс имеют половые особенности. У 3-месячного потомства, родившегося от крыс, которые подвергались действию стрессоров во время беременности, повышается интенсивность ПОЛ, развивается системное воспаление низкой интенсивности и повышается АД.

*Ключевые слова:* пренатальный стресс, оксид азота, NO-синтаза, асимметричный диметиларгинин, перекисное окисление липидов, системное воспаление низкой интенсивности, артериальное давление.

### Abstract.

Objectives. To assess the level of nitric oxide (NO) production, intensity of the lipid peroxidation (LPO) processes in the blood serum and the low grade inflammation level as well as to measure the blood pressure (BP) in rats whose mothers were exposed to the impact of stressors during pregnancy.

Material and methods. Outbred pregnant rats (180-220 g) were divided into 2 groups, 10 animals in each. Pregnant rats out of «stress» group underwent the influence of different types of stress factors: fasting during the day, contact with cats' excrements during the day and 20 minute immobilization in water ( $t=23\pm 2$ ); while pregnancy in the second group of rats developed in normal conditions («control»). Serum concentration of nitrates / nitrites ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ), endothelial and inducible isoforms of NO-synthase (eNOS and iNOS, respectively), asymmetric dimethylarginine (ADMA), diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA), C-reactive protein ( $^{\text{hs}}\text{CRP}$ ) and BP were determined in 3-month-old offspring. Results. Stressors exposure in the prenatal period led to the increase in blood pressure, iNOS,  $^{\text{hs}}\text{CRP}$  and MDA concentration without any statistically significant changes of the level of  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  in the blood serum of both male and

female rats. In male rats (but not females), whose mothers were exposed to stress during pregnancy, the decrease in the level of eNOS and the increase in the content of ADMA and DC in the blood serum were revealed.

Conclusions. Disorders of the NO synthesis system in prenatally stressed rats have sexual features. In 3-month offspring of rats, which were exposed to the impact of stressors during pregnancy, lipid peroxidation intensity and blood pressure were increased and systemic low-grade inflammation developed.

Key words: *prenatal stress, nitric oxide, NO-synthase, asymmetric dimethylarginine, lipid peroxidation, systemic low grade inflammation, arterial blood pressure.*

Представления о функции эндотелия, его роли в поддержании структурного гомеостаза сосудистой стенки претерпели значительные изменения в 80-х годах XX века, когда эндотелиоциты стали рассматриваться не только как барьерные клетки, но и как эндокринный «орган», необходимый для правильного функционирования сердечно-сосудистой системы. Важным открытием в это же время стало обнаружение фактора релаксации эндотелия, которым впоследствии оказался оксид азота (NO) [1]. Дефицит NO как проявление эндотелиальной дисфункции является важным звеном патогенеза различных форм патологии сердца и сосудов: атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии почек и др. [2]. Важно, что, согласно теории Barker D. (1998) [3], патология сердечно-сосудистой системы может быть «запрограммирована» во внутриутробном периоде при условии воздействия неблагоприятных факторов на организм во время беременности. Функционирование системы продукции NO у организмов, чьи матери подвергались действию стрессоров во время беременности, изучено недостаточно.

Цель работы – оценить уровень образования оксида азота (NO), интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и уровень системного воспаления низкой интенсивности, а также определить артериальное давление (АД) у крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности.

## Материал и методы

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Для получения потомства были отобраны беспородные самки и самцы *Rattus Muridae*, находящиеся в стандартных условиях вивария и полу-

чающие стандартный рацион питания. Самцов и самок высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали две группы: «Контроль» и «Стресс». Для моделирования стрессовой ситуации использовали модель хронического непредсказуемого стресса. Крыс группы «Стресс» со 2-го по 16-й день беременности подвергали различным видам стрессорных воздействий. Во 2-й, 9-й и 16-й дни крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде. В 4-й и 11-й дни воспроизводили иммобилизационный стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm2^\circ\text{C}$ ), до уровня шеи, в течение 20 минут. В 6-й и 13-й дни имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами кошек в течение одних суток) [4]. У предварительно адаптированного в течение 2 недель 3-месячного потомства неинвазивным методом с использованием датчика-манжетки (NIBP, Panlab), располагавшегося в проекции хвостовой артерии, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), а также среднее артериальное давление (СрАД).

В сыворотке крови половозрелого потомства определяли концентрацию стабильных продуктов деградации оксида азота – нитратов/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) методом, основанным на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим определением нитрит-ионов с помощью реакции Грисса при длине волны 520 нм [5]. Концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови также определяли спектрофотометрически [6, 7].

Методом иммуноферментного анализа в

сыворотке крови 3-месячного потомства определяли:

(1) концентрацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) с использованием набора Cloud-Clone Corp. (SEA868Ra ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial, NOS3). Минимальная определяемая концентрация eNOS составляла 0,65 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны  $450 \pm 10$  нм;

(2) концентрацию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) с использованием набора Cloud-Clone Corp. (SEA837Ra ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible, NOS2). Минимальная определяемая концентрация iNOS составляла 0,62 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны  $450 \pm 10$  нм;

(3) содержание асимметричного диметиларгинина (ADMA) с использованием набора Bioassay Technology Laboratory (EA0008Ra ELISA Kit for Rat Asymmetrical Dimethylarginine). Минимальная определяемая концентрация ADMA составляла 0,99 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны  $450 \pm 10$  нм;

(4) содержание С-реактивного белка (<sup>hs</sup>СРБ) высокочувствительным методом с использованием набора Elabscience (high-sensitivity C-Reactive Protein, Catalog № E-EL-R0506) с чувствительностью 0,1 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны  $450 \pm 10$  нм. Стандартная кривая оптической плотности имела коэффициент линейной зависимости, превышающий 0,9900.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Характеристики частотных распределений представляли в виде Me (15%; 85%). Цифровые данные сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Содержание eNOS в сыворотке крови потомства-самцов группы «Стресс» оказалось сниженным на 22,5%, по сравнению с содержанием этой изоформы NO-синтазы у потомства-самцов группы «Контроль» (рис. 1). У самок, перенесших пренатальный стресс, статистически значимых различий уровня eNOS при сравнении с таковым у потомства-самок группы «Контроль»

выявлено не было.

Концентрация iNOS в сыворотке крови самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, была повышенной в равной степени – в 2,6 раза, по сравнению с таковой в сыворотке крови потомства контрольных крыс (рис. 1). Содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в сыворотке крови крыс, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, статистически значимо не отличалось от такового, обнаруженного в крови самцов и самок-потомства контрольных крыс.

Концентрация АДМА в сыворотке крови пренатально стрессированных самок статистически значимо не отличалась от таковой в сыворотке крови самок-потомства крыс группы «Контроль». У самцов-потомства крыс, подвергавшихся действию стрессоров во время беременности, содержание АДМА в сыворотке крови оказалось повышенным на 63,1%, по сравнению с данным показателем в сыворотке крови потомства-самцов группы «Контроль» (рис. 1).

Пренатальный стресс способствовал увеличению содержания ДК в сыворотке крови потомства-самцов (но не самок) на 21,1%, в то время как повышенное содержание МДА было выявлено у потомства обоих полов – в 1,5 раза у самцов и в 2,3 раза у самок-потомства группы «Стресс», по сравнению с таковыми в сыворотке крови контрольного потомства.

Содержание <sup>hs</sup>СРБ было статистически значимо выше у потомства крыс группы «Стресс»: у самок на 23,9%, а у самцов – на 20,3%, по сравнению с таковым у потомства крыс группы «Контроль» соответствующего пола.

Величины САД, ДАД и СрАД у 3-месячных самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, были статистически значимо выше, чем у потомства контрольных крыс (рис. 2). Так, у самок, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, СрАД на 16,7% было выше, по сравнению с таковым у самок-потомства крыс группы «Контроль». У пренатально стрессированных самцов СрАД превышало таковое, зарегистрированное у потомства-самцов контрольных крыс, на 17,4%. Следует отметить, что статистически значимых различий в величинах ЧСС у потомства крыс групп «Стресс» и «Контроль» выявлено не было.

## Обсуждение

Важность адекватной продукции и био-

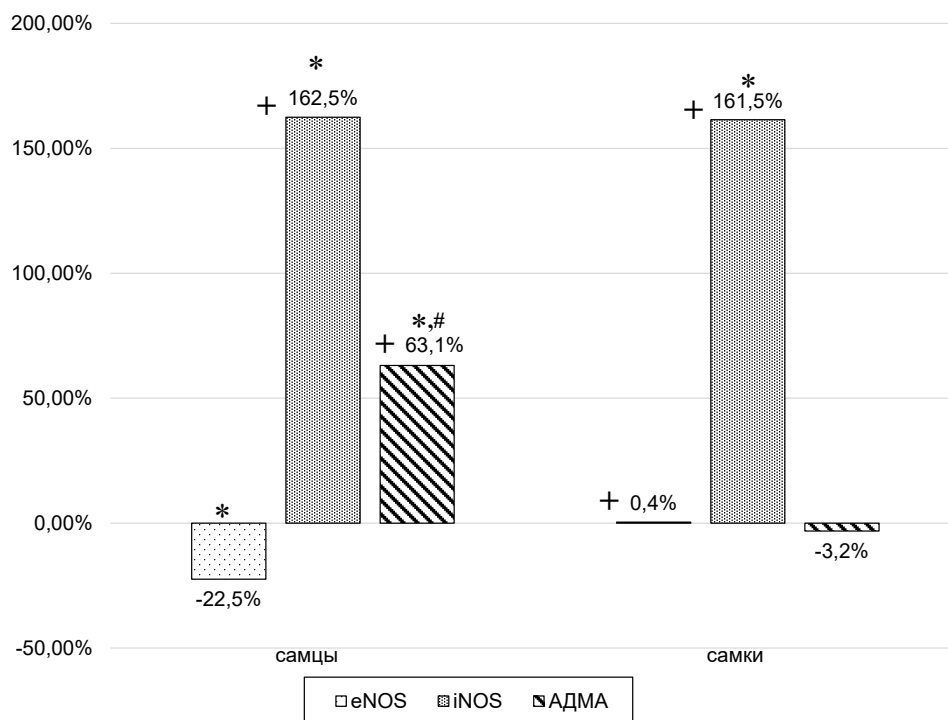


Рисунок 1 – Изменение концентрации eNOS, iNOS, АДМА в сыворотке крови пренатально стрессированных животных, по сравнению с соответствующими показателями у потомства контрольных крыс, %:  
 \* $p < 0,05$  – сравнение с изучаемыми показателями потомства крыс группы «Контроль» соответствующего пола;  
 # $p < 0,05$  – сравнение с изучаемыми показателями самок-потомства крыс группы «Стресс».

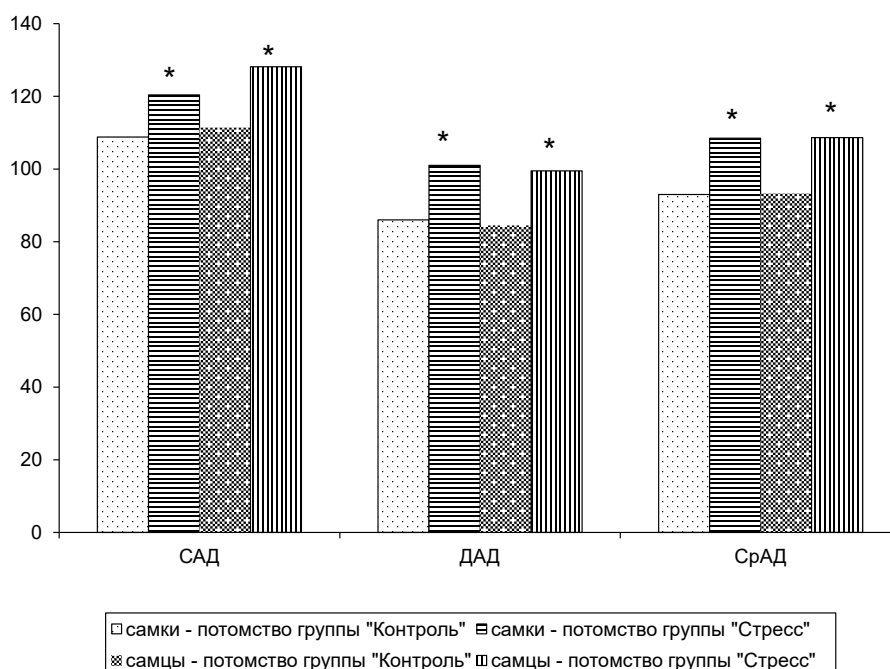


Рисунок – 2 Уровень АД у пренатально стрессированных 3-месячных крыс, мм рт. ст.:  
 \* $p < 0,05$  – сравнение с изучаемыми показателями потомства крыс группы «Контроль» соответствующего пола;  
 САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; СрАД – среднее АД.

доступности NO обуславливается широким спектром его биологического действия. В крове-

носных сосудах NO выполняет ряд функций: вызывает вазодилатацию; препятствует развитию

тромбоза; подавляет воспаление; стимулирует ангиогенез; подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток; ингибирует окисление ЛПНП [8]. Рассмотрим кратко процессы образования и действия NO. Образование NO из аминокислоты L-аргинина происходит при участии трех изоформ фермента NO-синтазы: iNOS, eNOS и нейрональной nNOS. Интенсивность продукции NO зависит от экспрессии генов NO-синтазы и активности этого фермента. Повышение экспрессии гена eNOS, располагающегося в 7-й хромосоме, в физиологических условиях происходит при увеличении действия напряжения сдвига на эндотелиоциты, а также при воздействии низких доз  $H_2O_2$ , эстрогенов и факторов роста. Провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ ) и гипоксия способствуют снижению экспрессии этой изоформы NO-синтазы [9]. Эпигенетические механизмы (изменение степени метилирования ДНК, модификации гистонов и действие малых «некодирующих РНК») также регулируют экспрессию eNOS [10-12]. Повышение экспрессии генов iNOS, локализованных в 17 хромосоме, может происходить при действии липополисахарида, провоспалительных цитокинов, HIF-1 (фактора ядерной транскрипции, индуцируемого гипоксией), высокой концентрации активных форм кислорода (АФК), а также при гипометилировании промотора iNOS [13, 14].

Активность eNOS зависит от многих факторов: доступности субстрата NO-синтазной реакции (аминокислоты L-аргинина) и кофакторов (тетрагидриобиптерина, гема, флавиномононуклеотида, флавинадениндинуклеотида), конформационного расположения субъединиц фермента, а также от концентрации ингибиторов NO-синтазной реакции (АДМА, симметричного диметиларгинина). Являясь естественным ингибитором активности NO-синтазы, АДМА может значительно снижать образование NO. Синтез АДМА из L-аргинина происходит с участием фермента протеин-аргинин-метилтрансферазы, а при действии диметиларгинин диметиламиногидролазы (ДДАГ) этот ингибитор NO-синтазной реакции, напротив, разрушается [15].

В процессе метаболизма NO образуются его продукты,  $NO_3^-/NO_2^-$ , содержание которых в крови лабораторных животных, получающих стандартную лабораторную диету, косвенно характеризует, во-первых, «валовое» образование NO в ходе NO-синтазной реакции из аминокислоты L-аргинина во всем организме всеми изофор-

мами NO-синтаз; во-вторых, доступность этой аминокислоты для NO-синтазной реакции из-за возможного разрушения L-аргинина аргиназой; в-третьих, активность ферментных систем, образующих и инактивирующих ингибиторы NO-синтазной реакции [16].

В нашем исследовании пренатальный стресс способствовал снижению концентрации eNOS у пренатально стрессированных самцов, но не самок, что предрасполагает к дефициту NO в организмах таких самцов. Причем дефицит NO может быть связан как с уменьшением количества eNOS, так и с подавлением активности этой изоформы NO-синтазы асимметричным диметиларгинином, концентрация которого у пренатально стрессированных самцов в несколько раз была повышена. Важно отметить, что АДМА, конкурируя с L-аргинином за активные центры NO-синтазы, способен «разобщать» этот фермент, что сопровождается образованием супероксид-аниона и пероксинитрита [17] с развитием окислительного и нитрозилирующего стресса. Кстати, наблюдается связь между повышенной концентрацией АДМА и развитием различных форм патологии, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, ишемической болезнью сердца, гиперхолестеремией, а также болезнями почек [18, 19].

Повышение концентрации iNOS в сыворотке крови пренатально стрессированных крыс может быть объяснено следующим. Увеличенное содержание СРБ в крови пренатально стрессированных крыс косвенно отражает повышение образования провоспалительных цитокинов в организме таких животных [20]. Одной из причин повышенного содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у животных, перенесших пренатальный стресс, может быть нарушение микробиома их кишечника [21] и повышение проницаемости кишечника с интенсификацией процесса бактериальной энтеральной транслокации. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов способен усилить экспрессию генов iNOS, а также активировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием высоких концентраций ДК и МДА, что и было нами обнаружено. В свою очередь, ПОЛ инициирует повреждение клеток с последующим развитием воспаления, повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови и активацией iNOS [22].

Отсутствие статистически значимого изменения содержания  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  у пренатально стрессированных самцов на фоне повышения концентрации iNOS в сыворотке крови может быть обусловлено сопутствующим снижением у них активности эндотелиоцитарной NO-синтазы, причем активность eNOS могла быть ингибирована АДМА. В целом, обнаруженные изменения указывают на имеющиеся у пренатально стрессированных самцов системное воспаление низкой интенсивности и эндотелиальную дисфункцию.

Пренатальный стресс вызывал меньшие изменения в системе синтеза NO у потомства-самок. Важно отметить отсутствие снижения концентрации eNOS у потомства-самок группы «Стресс», по сравнению с концентрацией этого фермента у самцов-потомства крыс этой же группы, что может быть обусловлено способностью эстрогенов стимулировать экспрессию этой изоформы NO-синтазы [23]. Эстрогены также способны активировать ДДАГ [24], предотвращая, таким образом, избыточное образование АДМА. В отличие от пренатально стрессированных самцов, у пренатально стрессированных самок содержание АДМА в сыворотке крови не отличалось от такового у потомства контрольных крыс соответствующего пола. Повышенное содержание СРБ, iNOS, МДА в сыворотке крови самок, перенесших стресс в пренатальном периоде, также свидетельствует о поддержании воспаления низкой интенсивности и интенсификации процессов ПОЛ. Для уточнения причин отсутствия статистически значимого изменения содержания  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  у пренатально стрессированных самок на фоне повышения концентрации iNOS и без сопутствующего снижения концентрации eNOS требуется изучение активности eNOS.

У пренатально стрессированных крыс наблюдалось повышение АД, причем с учетом того факта, что ЧСС статистически значимо не отличалась от таковой у потомства крыс группы «Контроль», вероятнее всего, рост АД происходил за счет повышения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и/или ударного объема. Необходимо отметить: ранее в нашем исследовании было выявлено снижение сократимости левого желудочка у пренатально стрессированных самцов [4], что указывает на преимущественное увеличение ОПСС как основного фактора в повышении АД у таких организмов, например, в результате возможного увеличения образования ангиотензина II или эндотелина-1

[25, 26], а также снижения образования NO эндотелиальной NO-синтазой.

В целом, увеличение АД у организмов, подвергавшихся пренатальному стрессу, можно объяснить не только дисфункцией эндотелия, но и стойкой активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; повышением активности симпатической нервной системы; «обеднением» органов и тканей сосудами микроциркуляторного русла [27]; структурно-функциональными изменениями почек в виде уменьшения в них количества нефронов [28], повышением активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменника, эпителиальных натриевых каналов в почечных канальцах [29, 30].

## Заключение

Результаты исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Нарушения системы синтеза NO у пренатально стрессированных крыс имеют половые особенности, которые характеризуются снижением содержания eNOS и повышением содержания ингибитора NO-синтазной реакции – АДМА в сыворотке крови самцов, но не самок, при увеличении концентрации iNOS в сыворотке крови крыс обоих полов, перенесших пренатальный стресс.
2. У 3-месячного потомства, родившегося от крыс, которые подвергались действию стрессоров во время беременности, повышается интенсивность ПОЛ и увеличивается содержание  $\text{hsCRP}$  в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии системного воспаления низкой интенсивности у пренатально стрессированных крыс.
3. У организмов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, обнаружено повышение АД в 3-месячном возрасте.

*Источники финансирования: средства, выделенные по ГПНИ Республики Беларусь «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».*

*The sources of financing: funds allocated within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus «To evaluate the delayed sequel of the prenatal stress to the coronary vessels tension and to substantiate the methods for revealed disturbances prevention».*

## Литература

1. Furchgott, R. F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide / R. F. Furchgott // *Biosci. Rep.* – 1999 Aug. – Vol. 19, N 4. – P. 235–251.
2. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease / A. Daiber [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Jan. – Vol. 20, N 1. – pii: E187.
3. Barker, D. J. In utero programming of chronic disease / D. J. Barker // *Clin. Sci. (Lond.)* – 1998 Aug. – Vol. 95, N 2. – P. 115–128.
4. Особенности нарушений NO-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов сердца крыс, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде / Л. Е. Беляева [и др.] // *Вестн. ВГМУ.* – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 58–69.
5. Mir, S. A. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite / S. A. Mir // *As. J. Chem.* – 2007. – Vol. 19, N 7. – P. 5703–5710.
6. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // *Лаб. дело.* – 1988. – № 2. – С. 60–64.
7. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 41–43.
8. Эндотелий. Физиология и патология : монография / А. С. Кузнецов [и др.]. – Одесса : Феникс, 2018. – 284 с.
9. Fulton, D. J. Transcriptional and posttranslational regulation of eNOS in the endothelium / D. J. Fulton // *Adv. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 29–64.
10. The cell-specific expression of endothelial nitric-oxide synthase: a role for DNA methylation / Y. Chan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004 Aug. – Vol. 279, N 33. – P. 35087–35100.
11. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code / J. E. Fish [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005 Jul. – Vol. 280, N 26. – P. 24824–24838.
12. Lee, D. Y. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium / D. Y. Lee, J. J. Chiu // *J. Biomed. Sci.* – 2019 Aug. – Vol. 26, N 1. – P. 56.
13. Anavi, S. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions / S. Anavi, O. Tirosh // *Free Radic. Biol. Med.* – 2020 Jan. – Vol. 146. – P. 16–35.
14. Epigenetic basis for the transcriptional hyporesponsiveness of the human inducible nitric oxide synthase gene in vascular endothelial cells / G. C. Chan [et al.] // *J. Immunol.* – 2005 Sep. – Vol. 175, N 6. – P. 3846–3861.
15. Fulton, M. D. The biological axis of protein arginine methylation and asymmetric dimethylarginine / M. D. Fulton, T. Brown, Y. G. Zheng // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Jul. – Vol. 20, N 13. – pii: E3322.
16. Chen, K. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective / K. Chen, R. N. Pittman, A. S. Popel // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. 1185–1198.
17. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease / X. Liu [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2018 Aug. – Vol. 78. – P. 113–120.
18. Tain, Y. L. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) / Y. L. Tain, C. N. Hsu // *Toxins (Basel)*. – 2017 Mar. – Vol. 9, N 3. – pii: E92.
19. Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis / F. Wang [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43, N 1. – P. 25–33.
20. Eklund, C. M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation / C. M. Eklund // *Adv. Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 48. – P. 111–136.
21. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner / E. Jacarevic [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017 Mar. – Vol. 7. – P. 44182.
22. Proinflammatory effects of advanced lipoxidation end products in monocytes / N. Shanmugam [et al.] // *Diabetes.* – 2008 Apr. – Vol. 57, N 4. – P. 879–888.
23. Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism / P. Gourdy [et al.] // *Mol. Metab.* – 2018 Sep. – Vol. 15. – P. 56–69.
24. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells / E. Monsalve [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007 Jan. – Vol. 73, N 1. – P. 66–72.
25. Prenatal hypoxia causes long-term alterations in vascular endothelin-1 function in aged male, but not female, offspring / S. L. Bourque [et al.] // *Hypertension.* – 2013 Oct. – Vol. 62, N 2. – P. 753–758.
26. Prenatal hypoxia enhanced angiotensin II-mediated vasoconstriction via increased oxidative signaling in fetal rats / X. Zhu [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2016 Apr. – Vol. 60. – P. 21–28.
27. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1-F3 offspring / B. F. Ponzio [et al.] // *Life Sci.* – 2012 Apr. – Vol. 90, N 15/16. – P. 571–577.
28. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats / M. E. Wlodek [et al.] // *Kidney Int.* – 2008 Jul. – Vol. 74, N 2. – P. 187–195.
29. Wyrwoll, C. S. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system / C. S. Wyrwoll, P. J. Mark, B. J. Waddell // *Hypertension.* – 2007 Sep. – Vol. 50, N 3. – P. 579–584.
30. Prenatal programming of rat proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger by dexamethasone / A. Dagan [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007 Mar. – Vol. 292, N 3. – P. R1230–R1235.

Поступила 25.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.



## References

- Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep.* 1999 Aug;19(4):235-51. doi: 10.1023/a:1020537506008
- Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan;20(1). pii: E187. doi: 10.3390/ijms20010187.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998 Aug;95(2):115-28.
- Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV, Orekhova NI. Peculiarities of disorders of NO-dependent mechanisms of regulation of the vascular tone of the heart vessels of rats undergoing the action of stressors in the prenatal period. *Vestn VGMU.* 2017;16(2):58-69. (In Russ.)
- Mir SA. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite. *As J Chem.* 2007;19(7):5703-10.
- Gavrilov VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Measurement of plasma diene conjugates by ultraviolet absorption of heptane and isopropyl extracts. *Lab Delo.* 1988;(2):60-4. (In Russ.)
- Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid. *Lab Delo.* 1988;(11):41-3. (In Russ.)
- Kuznetsova AS, Gozhenko AI, Kuznetsova ES, Shukhtin VV, Kuznetsova EN, Kuznetsov SG. Endothelium. Physiology and Pathology: monografiia. Odessa, Ukraine: Feniks; 2018. 284 p. (In Russ.)
- Fulton DJ. Transcriptional and posttranslational regulation of eNOS in the endothelium. *Adv Pharmacol.* 2016;77:29-64. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.001
- Chan Y, Fish JE, D'Abreo C, Lin S, Robb GB, Teichert AM, et al. The cell-specific expression of endothelial nitric-oxide synthase: a role for DNA methylation. *J Biol Chem.* 2004 Aug;279(33):35087-100.
- Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, Lin S, Tai SC, D'Abreo C, et al. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J Biol Chem.* 2005 Jul;280(26):24824-38.
- Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *J Biomed Sci.* 2019 Aug;26(1):56. doi: 10.1186/s12929-019-0551-8
- Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. *Free Radic Biol Med.* 2020 Jan;146:16-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411
- Chan GC, Fish JE, Mawji IA, Leung DD, Rachlis AC, Marsden PA. Epigenetic basis for the transcriptional hyporesponsiveness of the human inducible nitric oxide synthase gene in vascular endothelial cells. *J Immunol.* 2005 Sep;175(6):3846-61. doi: 10.4049/jimmunol.175.6.3846
- Fulton MD, Brown T, Zheng YG. The biological axis of protein arginine methylation and asymmetric dimethylarginine. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul;20(13). pii: E3322. doi: 10.3390/ijms20133322
- Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal.* 2008 Jul;10(7):1185-98. doi: 10.1089/ars.2007.1959
- Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018 Aug;78:113-120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004
- Tain YL, Hsu CN. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017 Mar;9(3). pii: E92. doi: 10.3390/toxins9030092
- Wang F, Xiong R, Feng S, Lu X, Li H, Wang S. Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(1):25-33. doi: 10.1159/000486743
- Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem.* 2009;48:111-36. doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3
- Jašarević E, Howard CD, Misic AM, Beiting DP, Bale TL. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Sci Rep.* 2017 Mar;7:44182. doi: 10.1038/srep44182
- Shanmugam N, Figarola JL, Li Y, Swiderski PM, Rahbar S, Natarajan R. Proinflammatory effects of advanced lipoxidation end products in monocytes. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):879-88. doi: 10.2337/db07-1204
- Gourdy P, Guillaume M, Fontaine C, Adlanmerini M, Montagner A, Laurell H, et al. Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism. *Mol Metab.* 2018 Sep;15:56-69. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.009
- Monsalve E, Oviedo PJ, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A, Hermenegildo C. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2007 Jan;73(1):66-72. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.020
- Bourque SL, Gragasin FS, Quon AL, Mansour Y, Morton JS, Davidge ST. Prenatal hypoxia causes long-term alterations in vascular endothelin-1 function in aged male, but not female, offspring. *Hypertension.* 2013 Oct;62(4):753-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01516
- Zhu X, Gao Q, Tu Q, Zhong Y, Zhu D, Mao C, et al. Prenatal hypoxia enhanced angiotensin II-mediated vasoconstriction via increased oxidative signaling in fetal rats. *Reprod Toxicol.* 2016 Apr;60:21-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.01.001
- Ponzio BF, Carvalho MH, Fortes ZB, do Carmo Franco M. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1-F3 offspring. *Life Sci.* 2012 Apr;90(15-16):571-7. doi: 10.1016/j.lfs.2012.01.017
- Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(2):187-95. doi: 10.1038/ki.2008.153
- Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2007 Sep;50(3):579-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091603
- Dagan A, Gattineni J, Cook V, Baum M. Prenatal programming of rat proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger by dexamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Mar;292(3):R1230-5. doi: 10.1152/ajpregu.00669.2006

Submitted 25.02.2020

Accepted 25.03.2020

**Сведения об авторах:**

Павлюкевич А.Н. – м.м.н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

**Information about authors:**

*Pauliukevich A.N. – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, 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 физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.

## **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ КУРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА К ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА И ОРВИ**

**РАХМАНОВА О.В., ПОДКОПАЕВА Д.С., БАРТЕНЕВА А.А., ЧУРИЛОВА М.О.**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 44-50.

## **THE ADHERENCE OF STUDENTS OF THE KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY TO INFLUENZA AND ARVI PREVENTION**

**RAKHMANOVA O.V., PODKOPAEVA D.S., BARTENEVA A.A., CHURILOVA M.O.**

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2020;19(2):44-50.

---

### **Резюме.**

Цель работы – определить приверженность студентов-медиков к специфическим (вакцинации против гриппа) и неспецифическим мерам профилактики по предупреждению гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Материал и методы. Проведено анкетирование 208 студентов Курского государственного медицинского университета в возрасте 17-25 лет (с 1 по 6 курс). Анкета для проведения опроса включала в себя вопросы о заболеваемости студентов в течение года гриппом и ОРВИ, о том, привержены ли они к ежегодной вакцинации и какие средства используют для профилактики вышеуказанных заболеваний. Исследуемые были распределены на 2 группы: в первую группу вошли студенты начальных курсов (1-3 курсы) – до изучения клинических дисциплин, во вторую группу – студенты старших курсов (4-6), обучающиеся на клинических кафедрах. Для установления разности между ними был использован критерий Стьюдента.

Результаты. Среди всех респондентов ежегодно иммунизацию против гриппа проходят 36,5% студентов, причем процент выполняющих профилактические прививки от гриппа в первой группе достоверно ниже, чем во второй (23,1 и 50% соответственно,  $p \leq 0,05$ ). Среди причин отказов от вакцинации у студентов младших курсов преобладало опасение риска поствакцинальных реакций и осложнений. Большинство респондентов (67,1%) обращаются за медицинской помощью при заболевании ОРВИ и гриппом.

Заключение. Изучение клинических дисциплин положительно сказывается на отношении студентов-медиков к вакцинации против гриппа и повышает их готовность ежегодно выполнять профилактические прививки. В связи с низкой осведомленностью студентов младших курсов возникает необходимость проведения просветительских профилактических мероприятий непосредственно перед сезоном вакцинации. В обеих группах отмечена тенденция к превалированию «перенесения болезни на ногах».

*Ключевые слова:* вакцинация против гриппа, заболеваемость, иммунизация, профилактика, грипп и ОРВИ, студенты, поствакцинальные осложнения, комплаентность.

### **Abstract.**

Objectives. To determine the adherence of medical students to specific (influenza vaccination) and non-specific prophylactic measures aimed at the prevention of influenza and acute respiratory viral infections (ARVI).

Material and methods. A survey of 208 students of the Kursk State Medical University aged 17-25 years (from the 1st to the 6th courses) was conducted. The questionnaire for the survey included questions about influenza and ARVI incidence of students during one year, whether they are adherent to annual vaccination and what means are used by them to prevent the above diseases. The subjects were divided into 2 groups: the first group included the junior students (the 1st-the 3rd courses) before their studying clinical disciplines, the second group consisted of senior students (the 4th - the 6th courses)

those who were taught at the clinical chairs. To establish the difference between them Student's criterion was used.

Results. Among all respondents, 36.5% of students annually undergo immunization against influenza, the percentage of those who are preventively vaccinated against influenza being significantly lower in the first group than in the second (23.1 and 50%, respectively,  $p \leq 0.05$ ) one. Among the reasons for refusal of vaccination among junior students the fear of the risk of post-vaccination reactions and complications prevailed. Most respondents (67.1%) seek for medical aid in case of being ill with ARVI and influenza.

Conclusions. Studying clinical disciplines has a positive effect on the attitude of medical students to vaccination against influenza and increases their readiness for performing preventive vaccinations yearly. Due to the low awareness of junior students, there is a need for educational preventive measures directly before the vaccination season. In both groups, there was a tendency for the prevalence of «disease on the legs».

*Key words: influenza vaccination, disease incidence, immunization, prevention, influenza and ARVI, students, post-vaccination complications, compliance.*

Сохранение здоровья современной молодежи, и в частности студенческой молодежи как отдельной социально-демографической категории и интеллектуального резервного потенциала, является актуальной и важной проблемой общества XXI века. Проблемы эпидемиологической обстановки, вакцинопрофилактики, биологической безопасности остаются актуальными во всем мире [1]. Грипп и ОРВИ как повсеместные массовые заболевания занимают лидирующее место в структуре всех инфекционных патологий. Заболеваемость гриппом и ОРВИ носит характер ежегодного роста, преобладает в структуре всех инфекционных болезней. За время зимних пиков гриппом заболевает приблизительно каждый десятый взрослый. Для России и стран северного полушария характерен типичный сезонный пик заболеваемости гриппом и ОРВИ в зимний период. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2017-2019 годов инфекционная заболеваемость гриппом и ОРВИ в Российской Федерации снижается [2, 3]. Масштабное информирование различных групп населения о мерах и средствах первичной профилактики гриппа энергично популяризируется [4]. Необходимо отметить, что адаптация студентов медицинских университетов – сложный психоэмоциональный процесс вовлечения в новую специфическую организационно-образовательную систему. Он приводит к перестройке и срыву ранее устроенных механизмов компенсации [5-7]. В связи с этим заболеваемость ОРВИ и гриппом обучающихся начальных курсов наиболее высокая. Заболеваемость гриппом приводит к временной нетрудоспособности большей части активного населения, а следовательно и экономическим,

финансовым потерям государства [8]. Важной задачей первичного звена здравоохранения является информирование по вопросам профилактики гриппа и ОРВИ и реализация иммунопрофилактики. На сегодняшний день единственным стратегически оправданным методом профилактики гриппа в экономическом и социальном аспектах, по мнению Всемирной организации здравоохранения, является вакцинация. Активное внедрение обучающих профилактических программ по борьбе с гриппом и ОРВИ различным группам населения позволит повысить уровень осведомленности о всех возможных мерах профилактики [9]. Несмотря на это в России до сих пор сохраняются антипрививочные движения. Главными причинами отказов от вакцинации становятся низкая осведомленность, заблуждения, связанные с высокой вероятностью негативных последствий, поствакцинальных осложнений и риском возникновения самого инфекционного заболевания после проведения вакцинации. Зачастую триггерами поствакцинальных осложнений становятся хронические соматические заболевания – невротические, неврозоподобные состояния, патологическая нервно-рефлекторная возбудимость, вегетососудистая дистония, дисфункция эндокринной системы, а также одновременное наличие и рецидивов заболеваний желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы [10, 11].

Проблема привлечения студентов к использованию профилактических мер по борьбе с гриппом и ОРВИ, вакцинации и иммунизации не теряет своей актуальности в настоящее время [4].

Цель работы – определить приверженность студентов-медиков к вакцинации против гриппа, применению различных профилактических мер и средств по предупреждению гриппа и ОРВИ.

## Материал и методы

Нами был проведен опрос 208 студентов Курского государственного медицинского университета с 1 по 6 курс. Возраст опрошенных находился в диапазоне от 17 до 25 лет. Среди респондентов было 170 (82,2%) девушек и 38 (18,2%) юношей. Анкета для проведения опроса включала в себя вопросы о заболеваемости студентов в течение года гриппом и ОРВИ, о том, привержены ли они к ежегодной вакцинации и какие средства и меры используют для профилактики вышеуказанных заболеваний.

В зависимости от образовательного опыта респонденты были поделены на две группы: студенты 1-3 курсов – до изучения клинических дисциплин и студенты 4-6 курсов – проходящие обучение по таким дисциплинам, как инфекционные болезни, иммунология, т.е. изучающие грипп и ОРВИ как заболевания на профессиональной основе.

Все данные о компетентности студентов представлены в виде экстенсивных показателей, для установления разности между ними был использован критерий Стьюдента.

## Результаты

Более половины всех опрошенных студентов-медиков (60,1%) отметили, что болели гриппом и ОРВИ в текущем году. Среди обучающихся 1-3 курсов почти в 2 раза выше процент тех, кто перенес данные заболевания (76,9% среди студентов первой группы против 43,3% среди учащихся второй группы,  $p \leq 0,01$ ).

Обращались за медицинской помощью при заболевании ОРВИ и гриппом 34,1% всех респондентов. Студенты младших курсов достоверно чаще обращались к специалистам, чем студенты старших курсов (47,1% против 21,2%,  $p \leq 0,05$ ).

Среди всех респондентов ежегодно иммунизацию против гриппа проходят 36,5% студентов, причем процент выполняющих профилактические прививки от гриппа в первой группе достоверно ниже, чем во второй (23,1 и 50% соответственно,  $p \leq 0,05$ ). 63,5% респондентов отказываются от вакцинации или выполняют ее нерегулярно, причем среди обучающихся 1-3 курсов доля отказов от профилактических прививок и нерегулярного выполнения вакцинации в 1,5 раза больше (76,9% среди студентов младших курсов против 50% среди студентов старших курсов,

$p \leq 0,01$ ). В качестве причины отказа от вакцинации студенты преимущественно отмечали опасение возникновения поствакцинальных осложнений.

При анализе ответов студентов-медиков на вопросы, касающиеся использования средств профилактики ОРВИ и гриппа, выяснено, что пользоваться лекарственными препаратами для профилактики предпочитают 33,2% всех обучающихся. Доля тех, кто употребляет препараты для профилактики гриппа и ОРВИ, достоверно выше среди студентов младших курсов, чем среди обучающихся на клинических кафедрах (45,2 и 21,2% соответственно,  $p \leq 0,05$ ). К использованию народных средств профилактики ОРВИ и гриппа склонны менее 1/3 всех студентов (27%). Доля респондентов, которые предпочитают народные средства, среди студентов первой и второй группы почти одинакова (13 и 14% соответственно). К использованию медицинской маски как средства профилактики ОРВИ и гриппа в периоды сезонных эпидемий склонны 73% всех опрошенных. Среди студентов первой группы медицинскую маску использует 41% опрошенных, среди студентов второй группы – 30,8%.

76,1% респондентов указали, что «переносят болезнь на ногах» и продолжают посещать практические занятия и лекции. Это характерно как для студентов младших курсов, так и для обучающихся на старших курсах (73,1 и 78,8%). Респонденты связывают это с нежеланием отбавывать пропущенные занятия.

Более половины опрошенных студентов КГМУ для лечения ОРВИ и гриппа предпочитают использовать противовирусные препараты (52,4%) и симптоматические средства (51%).

Среди всех респондентов в качестве мер для предупреждения ОРВИ и гриппа от 40 до 70% отметили исключение переохлаждения и ежедневное употребление свежих овощей и фруктов (табл. 1). От 20 до 40% всех студентов-медиков отдают предпочтение частому проветриванию и влажной уборке жилья, применению БАД и витаминов, достаточному приему воды, регулярным физическим нагрузкам и воздержанию от алкоголя и курения.

Исходя из полученных данных, следует отметить, что студенты, обучающиеся на клинических кафедрах, более привержены к ежегодному выполнению профилактических прививок от гриппа, реже болеют ОРВИ и гриппом в течение года, достоверно ниже используют лекарствен-

Таблица 1 – Показатели компетентности студентов-медиков в области профилактики ОРВИ и гриппа

	Доля готовности, %			
	Среди всех студентов	В зависимости от изучения клинических дисциплин		
		До	После	Достоверность разности
Заболеваемость гриппом и ОРВИ в текущем году	60,1	76,9	43,3	$p \leq 0,01$
Обращаемость за медицинской помощью при заболевании ОРВИ и гриппом	34,1	47,1	21,2	$p \leq 0,05$
Ежегодное выполнение профилактической прививки от гриппа	36,5	23,1	50	$p \leq 0,05$
Отказ от выполнения профилактической прививки от гриппа или нерегулярная иммунизация	63,5	76,9	50	$p \leq 0,01$
Использование лекарственных препаратов для профилактики ОРВИ и гриппа	33,2	45,2	21,2	$p \leq 0,05$
Использование народных средств для профилактики ОРВИ и гриппа	13,0	12,5	13,5	$p > 0,05$
Использование медицинской маски для предупреждения инфицирования гриппом и ОРВИ	35,1	39,4	30,8	$p > 0,05$
Присутствие на практических занятиях и лекциях при заболевании ОРВИ и гриппом	76,0	73,1	78,8	$p > 0,05$
Прием антибиотиков, противобактериальных средств при ОРВИ	18,8	34,6	8,7	$p \leq 0,05$
Прием противовирусных средств при ОРВИ	52,4	48,1	56,7	$p > 0,05$
Прием иммуномодулирующих препаратов при ОРВИ	4,3	3,8	4,8	$p > 0,05$
Применение симптоматической терапии при ОРВИ	24,5	20,2	28,8	$p > 0,05$
Ежедневное употребление свежих овощей и фруктов для предупреждения ОРВИ и гриппа	42,8	39,4	46,2	$p > 0,05$
Санация носовой, ротовой полости	22,1	13,5	30,8	$p > 0,05$
Исключение переохлаждения	65,9	63,5	68,3	$p > 0,05$
Применение БАД и витаминов	33,7	36,5	30,8	$p > 0,05$
Систематическое закаливание	8,7	6,7	10,6	$p > 0,05$
Регулярные физические нагрузки	22,1	24	20,2	$p > 0,05$
Воздержание от алкоголя и курения	21,6	20,2	23,1	$p > 0,05$
Достаточный ежедневный прием воды	31,3	30,8	31,7	$p > 0,05$
Частое проветривание и влажная уборка жилья	38,5	42,3	34,6	$p > 0,05$

ные препараты и медицинские маски для профилактики гриппа и ОРВИ, чем студенты 1-3 курсов; у студентов обеих групп наблюдается тенденция к посещению практических занятий и лекций во время заболевания ОРВИ и гриппом; отказ от ежегодной иммунизации обусловлен опасением риска осложнений после введения вакцины.

### Обсуждение

Проведенное нами анкетирование имеет направленность на выяснение общей эпидемиоло-

гической обстановки, заболеваемости студентов медицинского вуза гриппом и ОРВИ и приверженности к специфическим мерам профилактики. Несмотря на то, что респонденты – обучающиеся лечебного факультета, изучающие врачебные, клинические научные дисциплины, отмечается низкая осведомленность студентов о поствакцинальных осложнениях (частоте, причинах развития таковых), о бесспорной эффективности вакцинации против гриппа. Пренебрегая проведением вакцинации против гриппа из-за опасения поствакцинальных осложнений, которые в дей-

ствительности имеют минимальную вероятность возникновения, многие забывают о серьезных осложнениях, возникающих намного чаще, со стороны различных органов и систем, которые вызывают грипп и ОРВИ. Среди таких осложнений наиболее часто наблюдаются: пневмонии, синдром Рейе, инфекционно-токсический шок, токсический гриппозный миокардит и перикардит.

В нашем исследовании достоверно выявлена тенденция увеличения приверженности к специфической профилактике гриппа – вакцинации у студентов старших курсов (4-6), по мере приближения к выпускному курсу, по сравнению со студентами начальных курсов (1-3). Прежде всего такое распределение связано с приобретением профессиональной компетентности и необходимых знаний у старшекурсников по мере изучения клинических дисциплин. Отсутствие или недостаточность клинического мышления, а также знаний у студентов младших курсов predisполагают к ошибочному мнению и категорическому негативному отношению к вакцинации против гриппа. На сегодняшний день экономический ущерб от гриппа и ОРВИ по сравнению с остальными заболеваниями, вызванными инфекционными агентами, является преобладающим в Российской Федерации [9]. Невероятно высокая частота изменчивости антигенов (в частности нейраминидазы, гемагглютинаина) вирусов гриппа – антигенный дрейф и шифт – являются причинами возникновения массовых заболеваний и частой смены противогриппозных вакцин. Современное лечение и профилактика гриппа предполагают использование строго специфической терапии – противогриппозных вакцин, противовирусных препаратов (широкую известность приобрели производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы, интерфероны, индукторы синтеза интерферонов). Применение симптоматического лечения показано и эффективно в случаях развития осложнений. Назначение и использование противовирусных препаратов взрослым оправданы в случае поздней вакцинации пациентам группы риска в первые 2 недели после вакцинации, лицам в состоянии иммунодефицита, пожилым людям в качестве дополнения к вакцинации, невакцинированным, контактирующим с больными гриппом и ОРВИ, а также лицам, имеющим противопоказания к прививке против гриппа [10, 11]. Самостоятельный выбор неспецифических и мало доказуемых лекарственных средств и их применение у студентов 1-3 курсов

зачастую приводят к возникновению осложнений и дальнейшему прогрессированию основного заболевания.

В Федеральном законе Российской Федерации от 17.09.1998 №157 (редактированном от 28.11.2018) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» установлен список лиц, для которых вакцинация перед эпидемическим сезоном является обязательной – беременные женщины во II и III триместрах, пациенты в любом возрасте в иммуносупрессивном состоянии, страдающие такими хроническими заболеваниями, как сахарный диабет, бронхолегочные, сердечно-сосудистые. Отдельно стоит отметить, что законом строго предусмотрена обязательная ежегодная вакцинация против гриппа всех медицинских работников [12]. Низкая осведомленность студентов младших курсов о причинах и частоте возникновения поствакцинальных осложнений является ключевым при обосновании отказа от прививки против гриппа. Возникает необходимость также иметь представления и четко дифференцировать такие состояния, как поствакцинальные осложнения и поствакцинальные реакции. Поствакцинальные реакции, в отличие от осложнений – аллергические, гиперэргические реакции организма на триггерный фактор, чаще после введения живых вакцин. Причем как поствакцинальные реакции, так и осложнения чаще возникают у детей в возрасте 7-12 лет. Риск возникновения поствакцинальных осложнений в несколько раз снижается после тщательного врачебного осмотра, выявления противопоказаний к вакцинации. В программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи включено медицинское обследование до профилактической вакцинации, а также получение медицинской помощи в лечебных учреждениях при развитии поствакцинальных осложнений [10].

Одним из неспецифических результатов профилактических методов гриппа и ОРВИ считается ограничение контактов с больным в инкубационный период. Также эффективным и общепринятым остается использование различных методов дезинфекции (физические, химические, механические – ношение средств индивидуальной защиты (медицинских масок), соблюдение правил личной гигиены: частое мытье рук, санация полости носа и глотки антисептическими растворами, частое проветривание помещений) [11]. Одной из причин усугубления и увеличения длительности течения инфекционного про-

цесса при гриппе и ОРВИ у студентов-медиков является отказ от временной нетрудоспособности, «перенесение болезни на ногах», посещение практических занятий и лекций в обычном режиме [5, 7], что, в свою очередь, приводит к распространению массовой острой респираторной вирусной инфекции в замкнутых коллективах [8]. Для решения ряда вышеперечисленных проблем становится необходимым проведение просветительских профилактических мероприятий среди студентов младших курсов (1-3) для разъяснения и обсуждения спорных и особо острых вопросов о специфической профилактике, регулярной вакцинации против гриппа.

## Заключение

Изучение клинических дисциплин положительно сказывается на отношении студентов-медиков к вакцинации против гриппа и повышает их готовность ежегодно выполнять профилактические прививки. Рациональным является проведение просветительских мероприятий, посвященных профилактике и лечению гриппа для студентов 1-3 курсов и разъяснение вопроса о возможных поствакцинальных осложнениях и последствий отказов от вакцинации.

## Литература

1. Кареткина, Г. Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения / Г. Н. Кареткина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 25–34.
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации за январь-декабрь

- 2018 [Электронный ресурс] / Федерал. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Режим доступа: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277). – Дата доступа: 31.03.2020.
3. Статистический ежегодник Курской области : стат. сб. / редсовет: Л. С. Шабанов [и др.]. – Курск, 2018. – 424 с.
4. Меерманова, И. Б. Состояние здоровья студентов, обучающихся в высших учебных заведениях / И. Б. Меерманова, Ш. С. Койгельдинова, С. А. Ибраев // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2017. – № 2-2. – С. 193–197.
5. Ненасева, Е. В. Адаптация студентов-медиков / Е. В. Ненасева, А. А. Деревянко, Н. В. Кодякова // APRIORI. Сер. Гуманитар. науки. – 2015. – № 6. – С. 24.
6. Здоровье студентов: социологический анализ / отв. ред. И. В. Журавлева ; Ин-т социологии РАН. – Москва, 2012. – 252 с.
7. Заболотная, С. Г. К вопросу об успешности адаптации студентов медицинского вуза / С. Г. Заболотная // Учен. зап. СпбГМУ им. И. П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 17–20.
8. Родионов, В. А. Грипп и ОРЗ у студентов медицинского факультета / В. А. Родионов, О. Н. Иванова // Acta medica Eurasica. – 2016. – № 3. – С. 29–31.
9. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях / О. С. Коншина [и др.] // Мед. совет. – 2016. – № 7. – С. 86–89.
10. Лусс, Л. В. Основные принципы лечения и профилактики гриппа. Поствакцинальные реакции и осложнения: мифы и реальность / Л. В. Лусс, М. П. Костинов // Доктор.Ру. – 2008. – № 2. – С. 5–10.
11. Косенко, И. М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. Место комбинированных препаратов / И. М. Косенко // Мед. совет. – 2014. – № 15. – С. 72–77.
12. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ : [сайт]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/12113020/>. – Дата доступа: 28.03.2020.

Поступила 23.12.2019 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Karetkina GN. Influenza, ARVI: problems of prevention and treatment. Infektsionnye Bolezni Novosti Mneniia Obuchenie. 2015;(4):25-34. (In Russ.)
2. Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation for January-December 2018 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277). Data dostupa: 31.03.2020.
3. Shabanov LS, Afanas'yeva LV, Barteneva GV, Borovova GA, Likhushina EA, Malakhov AV, redsovet. Statistical Yearbook of Kursk Region: stat sb. Kursk, RF; 2018. 424 p. (In Russ.)
4. Meermanova IB, Koygel'dinova ShS, Ibraev SA. Health status of students in higher education. Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled. 2017;(2-2):193-7. (In Russ.)
5. Nenasheva EV, Derevyanko AA, Kodyakova NV. Adaptation of medical students. APRIORI Ser Gumanitar Nauki. 2015;(6):24. (In Russ.)
6. Zhuravleva IV, otv red; In-t sotsiologii RAN. Student Health: A Sociological Analysis. Moscow, RF; 2012. 252 p. (In Russ.)
7. Zabolotnaya SG. On the issue of successful adaptation of students of a medical university. Uchen Zap SPbGMU im IP Pavlova. 2012;19(4):17-20. (In Russ.)
8. Rodionov VA, Ivanova ON. Flu and acute respiratory infections in students of the Faculty of Medicine. Acta Medica Eurasica. 2016;(3):29-31. (In Russ.)
9. Konshina OS, Erofeeva MK, Nikiforova AN, Maksakova VL. Flu vaccine in modern conditions. Med Sovet.



- 2016;(7):86-9. (In Russ.)
10. Luss LV, Kostinov MP. The basic principles of treatment and prevention of influenza. Post-vaccination reactions and complications: myths and reality. DoktorRu. 2008;(2):5-10. (In Russ.)
11. Kosenko IM. Prevention and treatment of acute respiratory viral infections. Place of combination drugs. Med Sovet. 2014;(15)72-7. (In Russ.)
12. Federal Law of September 17, 1998 No. 157-ФЗ «On the Immunoprophylaxis of Infectious Diseases» (as amended) [Elektronnyi resurs]. GARANT.RU: [sait]. Rezhim dostupa: <https://base.garant.ru/12113020/>. Data dostupa: 28.03.2020.

Submitted 23.12.2019

Accepted 25.03.2020

#### **Сведения об авторах:**

Рахманова О.В. – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет;

Подкопаева Д.С. – студентка 5 курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет;

Бартенева А.А. – студентка 5 курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет;

Чурилова М.О. – студентка 5 курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет.

#### **Information about authors:**

*Rakhmanova O.V. – lecturer of the Outpatient Therapy & General Practitioner Chair, Kursk State Medical University;*

*Podkopaeva D.S. – the fifth-year medical student, Kursk State Medical University;*

*Barteneva A.A. – the fifth-year medical student, Kursk State Medical University;*

*Churilova M.O. – the fifth-year medical student, Kursk State Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Курский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики. E-mail: [Dinamypohacom@yandex.ru](mailto:Dinamypohacom@yandex.ru) – Подкопаева Дарья Сергеевна.

**Correspondence address:** Russian Federation, 305041, Kursk, 3 K. Marx str., Kursk State Medical University, Outpatient Therapy & General Practitioner Chair. E-mail: [Dinamypohacom@yandex.ru](mailto:Dinamypohacom@yandex.ru) – Darya S. Podkopaeva.

## КРУПНОБЛЯЩЕЧНЫЙ ПАРАПСОРИАЗ: КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

КАТИНА М.А., ЛЕСНИЧАЯ О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 51-62.

## LARGE PLAQUE PARAPSORIASIS: CLINICOHISTOLOGICAL PARALLELS

KATINA M.A., LESNICHAYA O.V.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):51-62.

---

### Резюме.

Крупнобляшечный парапсориаз (КБП) занимает важное место в практике врача-дерматолога, что обусловлено трудностями ведения таких пациентов. Объясняется это неспецифичностью клинических, патогистологических и иммуногистохимических данных при КБП и ранней эритематозной стадии грибовидного микоза (ГМ).

Цель исследования – изучение клинико-гистологических особенностей случаев КБП, ГМ: определение клинических и патоморфологических признаков, требующих более интенсивного мониторинга пациентов с диагнозом КБП для раннего выявления ГМ, составление алгоритма обследования пациентов с КБП для повышения эффективности диагностики ранней стадии ГМ.

Материал и методы. 15 стационарных пациентов с крупнобляшечным парапсориазом и ретроспективно 3 пациентки с поздними стадиями ГМ с первоначальным диагнозом КБП.

Результаты. Настораживающие в отношении ГМ клинические признаки выявлены у 14 (94%) пациентов, из них наиболее частыми были следующие: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции (80%), различная форма и размеры высыпаний (73%), появление новых пятен за последние 3-6 месяцев (94%), появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (74%), хаотичное расположение сыпи (67%). Специфических патогистологических признаков грибовидного микоза среди обследованных пациентов выявлено не было. Однако настораживающими в отношении ГМ могут служить следующие выявленные признаки у 5 (33%) пациентов: очаговый (расположение клеток кластерами) экзоцитоз лимфоцитов по типу микроабсцессов Потрие со слабовыраженным спонгиозом, инфильтрация вокруг сальных желез, наличие эозинофилов и плазматических клеток, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз сосочкового слоя дермы. В данной группе пациентов необходимо динамическое наблюдение дерматолога с обязательными повторными биопсиями через 6 месяцев.

Заключение. На основании полученных данных, в том числе при ретроспективном анализе клинических случаев с поздними стадиями ГМ, мы предлагаем алгоритм тактики ведения пациентов с крупнобляшечным парапсориазом дерматологами и дерматопатологами.

*Ключевые слова:* крупнобляшечный парапсориаз, грибовидный микоз, патогистология, клинические признаки, иммуногистохимия, ретроспективный анализ.

### Abstract.

Large plaque parapsoriasis (LPP) is of great importance in the practice of dermatologists due to the difficulties of managing such patients. Problems are caused by nonspecific clinical, histological and immunohistochemical data in LPP and early patch stage of mycosis fungoides (MF).

Objectives. To assess the clinical and histological features of LPP and MF cases: to identify clinical and pathomorphological signs that require more intensive monitoring of patients with the diagnosis of LPP for early detection of MF, to develop an algorithm for examining patients with LPP for the improvement of the effectiveness of early-stage diagnosis of MF.

Material and methods. 15 inpatients with large plaque parapsoriasis and retrospectively 3 patients with advanced stages

of MF, initially diagnosed as LPP were studied.

Results. Alarming clinical signs in relation to MF were detected in 14 (94%) patients, of which the most frequent were the following: localization of rashes in non-sunexposed areas (80%), different shape and size of rashes (73%), the appearance of new patches during the last 3-6 months (94%), the appearance of patches again after the discontinuation of topical steroid creams (74%), chaotic location of the rash (67%). There were no specific pathohistological findings of MF among the examined patients. However, the following signs identified in 5 (33%) patients can serve as alarming ones in relation to MF: focal (cell cluster arrangement) exocytosis of lymphocytes like microabscesses Pautrie with weakly expressed spongiosis, infiltration around the sebaceous glands, the presence of eosinophils and plasma cells, vacuole interface dermatitis, papillary dermis fibrosis. In this group of patients, the dynamic follow-up by a dermatologist is required with compulsory repeated biopsies after 6 months.

Conclusions. Based on the obtained data, including a retrospective analysis of clinical cases with late stages of MF, we propose an algorithm for the management of patients with large plaque parapsoriasis by dermatologists and dermatopathologists.

*Key words: large plaque parapsoriasis, mycosis fungoides, pathohistology, clinical signs, immunohistochemistry, retrospective analysis.*

Парапсориаз – это хроническое воспалительное лимфопролиферативное заболевание кожи, впервые описанное французским дерматологом Л. Брока в 1902 году. На сегодняшний день классификация парапсориаза включает лихеноидный и бляшечный парапсориаз с подтипами (табл. 1) [1-3].

БП характеризуется хронической антигенной стимуляцией и наличием Т-клеточных инфильтратов в коже (CD4+ Т-клетки). Продемонстрировано наличие вируса герпеса человека 8 типа в 87% случаев КБП [4]. Встречается у лиц среднего и пожилого возраста с пиком заболеваемости на пятом десятилетии жизни. Существуют определенные различия в клиническом течении его вариантов. МБП длится в течение нескольких месяцев/лет с возможностью спонтанного разрешения, тогда как КБП имеет хроническое рецидивирующее или непрерывно-рецидивирующее течение [1-3].

Тем не менее, до сих пор существуют споры, касающиеся классификации крупнобляшечного парапсориаза. Некоторые авторы считают, что эта нозология эквивалентна эритематозной стадии грибовидного микоза (ГМ). Другие придерживаются точки зрения о возможности трансфор-

мации КБП в ГМ в 10-30% случаях в течение 6-10 лет. Кроме того, разный взгляд на проблему МБП тоже имеет место. Одни утверждают, что МБП представляет собой доброкачественный дерматоз с крайне редкой прогрессией в Т-клеточную лимфому кожи, а другие высказывают мнение, что МБП представляет собой abortивную форму Т-клеточной лимфомы [1, 2, 5-7]. Эти противоречия поддерживаются скудными клиническими и гистологическими признаками, которые затрудняют дифференциальную диагностику КБП и ранней эритематозной стадии ГМ (табл. 2) [1, 2, 8]. Пойкилодермический (poikiloderma vasculare atrophicans) и сетчатый (reticuloform parapsoriasis) парапсориаз с высокой вероятностью являются начальными проявлениями ГМ [1, 8].

Патогистологические признаки при крупнобляшечном и мелкобляшечном парапсориазе (МП) неспецифичны (табл. 3) [1-3].

Среди гистологических признаков, характерных для ГМ, выделяют высокоспецифичные:

- 1) наличие в эпидермальном (эпидермотропизм) и дермальном инфильтратах атипичных (с церебриформным крупным гиперхромным ядром) лимфоцитов малых и средних размеров;
- 2) наличие лимфоидных клеток, располага-

Таблица 1 – Классификация парапсориаза

Лихеноидный парапсориаз (ЛП)	Бляшечный парапсориаз (БП)	
1. Острый оспенновидный ЛП	Крупнобляшечный парапсориаз (КБП)	Мелкобляшечный парапсориаз (МБП)
2. Хронический ЛП	1. Пойкилодермический	1. Дигитальный дерматоз
3. Фебрильный язвенно-некротический ЛП Муха-Габермана	2. Сетчатый	

Таблица 2 – Клинические признаки, характерные для крупнобляшечного параспориоза, мелкобляшечного параспориоза и грибовидного микоза

Признаки	Крупнобляшечный параспориоз	Мелкобляшечный параспориоз	Грибовидный микоз
Первичные элементы	Эритематозно-сквамозные пятна либо очень тонкие бляшки	Эритематозно-сквамозные пятна	Эритематозно-сквамозные пятна либо очень тонкие бляшки
Размер	Больше 6 см	Менее 5 см	Различный размер
Форма	Овальной или неправильной формы	Овальной или округлой, вытянутой формы	Овальной или неправильной формы
Локализация сыпи	На нижней части туловища, проксимальных отделах конечностей	Туловище; верхние конечности;	Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции: ягодицы, складки кожи, внутренняя поверхность конечностей; область молочных желез, нижняя часть живота; гениталии
Наличие зуда	Может быть, умеренно выраженный	Бессимптомное течение	Может быть, разной интенсивности
Симметричность поражения кожи	Да	Да	Ассиметричное
Расположение	По ходу ребер	По ходу ребер	Хаотично
Наличие пойкилодермии	Нет	Нет	Да

Таблица 3 – Гистологические признаки бляшечного параспориоза

Мелкобляшечный параспориоз	Крупнобляшечный параспориоз
<ul style="list-style-type: none"> <li>Спонгиозный дерматит с участками очагового гиперкератоза;</li> <li>Псориазиформная гиперплазия;</li> <li>Очаговый паракератоз;</li> <li>Экзоцитоз мелких лимфоцитов;</li> <li>В дерме – невыраженный поверхностный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат и дермальный отек;</li> <li>Лимфоциты мелкие, без признаков атипии;</li> <li>Лихеноидный дерматит в области дермо-эпидермального соединения.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Невыраженный акантоз;</li> <li>Неравномерный гиперкератоз;</li> <li>Очаговый паракератоз в эпидермисе с умеренно плотным поверхностным периваскулярным инфильтратом;</li> <li>В дерме – поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат;</li> <li>Лимфоидные клетки без признаков атипии;</li> <li>Лихеноидный дерматит в области дермо-эпидермального соединения.</li> </ul>

ющихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (3 и более) в виде «нитей жемчуга» или вдоль эпидермальных гребешков наподобие коле на эпидермальной стороне дермально-эпидермального соединения (тегирование лимфоцитов);

3) наличие внутриэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком;

4) диспропорциональный эпидермотропизм: повышенное количество эпидермотропных лимфоцитов при минимально выраженном или отсутствии спонгиоза;

5) размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;

6) ядро эпидермальных лимфоцитов немного больше дермальных;

7) микроабсцессы Потрие (конгломераты атипичных лимфоцитов в эпидермисе).

И менее специфичные:

1) особые характеристики экзоцитоза лимфоцитов в эпидермисе: расположение морфологически неизмененных внутриэпидермальных лимфоцитов кластерами, многочисленные внутриэпидермальные лимфоциты;

2) вакуольный интерфейс дерматит;  
3) фиброз сосочкового слоя дермы;  
4) лимфоцитарный периваскулярный, вокруг сальных желез и субэпидермальный инфильтрат с эозинофилами и небольшим количеством плазматических клеток;

5) очаговый мономорфный дермальный лимфоцитарный инфильтрат [2, 5-14].

Опираясь на приведенные выше признаки, дерматологи и дерматопатологи должны проводить клинико-гистологическую корреляцию, определять сроки мониторинга пациентов для раннего выявления ГМ.

Типичный иммунофенотип атипичных неопластических клеток при ГМ (наблюдается примерно в 75% случаев) включает CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-. Потеря одного или нескольких маркеров (CD2, CD3, CD5 или CD7) может свидетельствовать о наличии неопластического процесса. Эта потеря может наблюдаться во всей совокупности кожного инфильтрата или может быть ограничена лимфоцитами внутри эпидермиса (термин «дискордантность» Michie et al.). Чувствительность этих изменений является относительно низкой, оцениваемой приблизительно в 10% при потере  $\geq 50\%$  экспрессии CD2, CD3 или CD5. Чувствительность может быть выше при потере CD7 и составляет 40% при уровне экспрессии менее 10% [7-9, 12]. Однако потеря CD7, как и других пан-Т-клеточных маркеров, может также наблюдаться при воспалительных дерматозах, поэтому полученные данные не могут служить вескими критериями для постановки диагноза ГМ [1, 6, 8].

Таким образом, сложность диагностики грибовидного микоза на ранних стадиях объясняется неспецифическими данными клинического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Одним из важных аспектов ухудшения качества гистологического исследования при подозрении на ГМ является неправильное взятие материала для биопсии: однократная биопсия, биопсия со свежих очагов, с одной анатомической области, применение топических стероидов до взятия биопсии.

Определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции (признак клональности) также не является специфичным для ГМ: 100% позитивность имеет место только в опухолевую стадию; 50%-100% – в бляшечную; 50-78% – в эритематозную стадию. Позитивность данного

исследования подтверждает в высокой степени лимфоматозный процесс при сохранении клональности в более чем одном элементе или у одного и того же пациента с течением времени при множественных биопсиях. Также позитивные результаты можно получить и при доброкачественных воспалительных дерматозах [8, 15, 16]. Прорыв в определении клональности Т-клеток в настоящее время достигнут на основе технологий высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) путем точной идентификации злокачественных клонов Т-клеток. Секвенирование TCR прояснило, что опухолевые клетки в некоторых очагах ГМ могут составлять всего лишь 1% от общей популяции Т-клеток. Эти данные ясно объясняют трудности, возникающие при патогистологической оценке ранних стадий ГМ [17, 18]. Современной мировой тенденцией, направленной на улучшение качества диагностики ранних форм ГМ, является выявление экспрессии проонкогенных микроРНК и проонкогенных генов (н/р, TOX, PCDC-1) [8, 16, 19].

Целью нашего исследования было изучение клинико-гистологических особенностей случаев КБП, ГМ: определение клинических и патоморфологических признаков, требующих более интенсивного мониторинга пациентов с диагнозом КБП для раннего выявления ГМ, составление алгоритма обследования пациентов с КБП для повышения эффективности диагностики ранней стадии ГМ дерматологами и дерматопатологами.

## Материал и методы

Обследованы 15 стационарных пациентов с крупнобляшечным параспориозом и ретроспективно 3 пациентки с поздними стадиями грибовидного микоза с первоначальным диагнозом КБП. Пациенты находились на лечении в кожном отделении УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» за период 2017-2019 гг. Патогистологическое исследование проводилось путем взятия биопсии из двух очагов различных анатомических областей пораженной кожи с последующей окраской ее гематоксилином и эозином с изучением с помощью светового микроскопа при увеличении в 100, 200 и 400 раз. Клиническое обследование включало оценку характера поражения кожи с определением размеров, цвета, формы эритематозных элементов, их локализации в зонах недоступных для

солнца, асимметричности процесса, площади поражения, наличия зуда (по шкале ВАС), особенностей течения заболевания.

## Результаты и обсуждение

В группу пациентов с КБП входили 8 мужчин и 7 женщин (соотношение М/Ж=1,14:1). Возраст пациентов варьировал от 26 до 70 лет ( $47,5 \pm 12,9$ ). Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 20 лет. Триггерные факторы заболевания отмечены 6 (40%) пациентами: стресс (2), ОРВИ (1), переохлаждение (1), контакт с химическими веществами (2).

При осмотре пациентов с КБП оценивались особенности клинического течения заболевания (табл. 4) с признаками грибовидного микоза (рис. 1-7). По шкале ВАС зуд составил от 3 до 8 баллов ( $3,9 \pm 2,4$ ), что соответствует его низкой интенсивности в обследованной группе пациентов.

Таким образом,стораживающие в отношении ГМ клинические признаки выявлены у 14 (94%) пациентов, из них наиболее частыми были следующие: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции (80%), различная форма и размеры высыпаний (73%), появление новых пятен за последние 3-6 месяцев (94%), появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (74%), хаотичное расположение сыпи (67%). Множественные атипичные клинические проявления (более 8 признаков) у одного

пациента зарегистрированы у 7 (46%) обследованных.

У пациентов с КБП выявлены неспецифические патоморфологические признаки (табл. 5). Взятие биопсии проводилось в каждом отделении. У 14 пациентов была взята первичная биопсия кожи, у одной пациентки – повторная (заключение предыдущей – лимфоцитомы кожи). Необходимо отметить отличия в описании внутриэпидермальных лимфоцитов: термин «экзоцитоз» отражает миграцию морфологически неизменных лимфоцитов в эпидермис, «эпидермотропизм» – морфологически атипичных лимфоцитов.

Специфических патогистологических признаков грибовидного микоза среди обследованных пациентов выявлено не было. Однакостораживающими в отношении ГМ могут служить следующие выявленные признаки у 5 (33%) пациентов: очаговый (расположение клеток кластерами) экзоцитоз лимфоцитов по типу микроабсцессов Потрие со слабовыраженным спонгиозом, лимфоцитарная инфильтрация вокруг салльных желез, наличие эозинофилов и плазматических клеток, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз сосочкового слоя дермы (рис. 8-11). В данной группе пациентов необходимо динамическое наблюдение дерматолога с обязательной повторной биопсией кожи через 6 месяцев. Сочетание множественных клинических проявлений с признаками ГМ выявлено у 4 человек (80%) в группе с

Таблица 4 – Клиническая оценка крупнобляшечного параспориоза с признаками грибовидного микоза

Признаки	Пациенты с КБП (n, %)
1.Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции	12 (80%)
2.Различная форма и размеры высыпаний	11 (73%)
3. Пойкилодермия / сетчатый характер сыпи	3 (20%)
4.Феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний	4 (26%)
5.Появление новых пятен за последние 3-6 месяцев	14 (94%)
6. Увеличение размеров пятен за последние 3-6 месяцев	14 (94%)
7. Изменение формы пятен за последние 3-6 месяцев	4 (26%)
8. Усиление или появление зуда за последние 3-6 месяцев	4 (26%)
9. Появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (применяли 11 пациентов)	10 (74%)
10.Множественные пятна (более 10%)	6 (40%)
11.Хаотичное расположение сыпи	9 (67%)
12. Асимметричность высыпаний	5 (34%)
13. Непрерывное течение (без ремиссии в летнее время)	8 (53%)
14. Выраженный зуд кожи (более 8 баллов по шкале ВАС)	1 (7%)



Рисунок 1 – Сетчатый характер сыпи.



Рисунок 2 – Пятна на молочных железах.



Рисунок 3 – Пятна различных размеров беспорядочно расположены на боковой поверхности туловища и паховых складках.



Рисунок 4 – Пятна в области ягодиц.



Рисунок 5 – Явления атрофии в области пятна.



Рисунок 6 – Пятна неправильной формы на внутренней поверхности верхней конечности.

вышеуказанными патогистологическими изменениями, что указывает на важность проведения комплексной клинико-гистологической корреляции у пациентов с крупнобляшечным параспориозом.

Нами были предприняты попытки проводить иммуногистохимическое (ИГХ) обследование у пациентов с параспориозом с определением экспрессии CD4, CD2, CD3, CD5, CD8. Однако полученные нами положительные результаты у двух пациентов при отсутствии атипичных морфологических признаков не могут быть использованы, как подтверждающие лимфому. Экс-



Рисунок 7 – Крупные пятна (более 6 см) расположены на коже боковых поверхностей туловища по линиям Лангера и на животе.

Таблица 5 – Патоморфологические признаки обследованных пациентов с крупнобляшечным параспориозом

Эпидермис	n	Дерма	n
Очаговый гиперкератоз	2	Фиброз в сосочковом слое дермы	1
Неравномерная гиперплазия	6	Меланофаги	1
Уплотнение и/или атрофия	1	Отек сосочкового слоя дермы	1
Слабовыраженный спонгиоз	7	Эпидермотропизм	
Выраженный спонгиоз		Эпидермотропные лимфоциты	-
Очаговый паракератоз	8	Умеренновыраженный экзоцитоз лимфоцитов	2
Гиперпигментация базального слоя	1	Слабовыраженный экзоцитоз	5
Изменения в области дермо-эпидермального соединения		Размер внутриэпидермальных лимфоцитов (по сравнению с дермальными);	-
Вакуольная дегенерация базальных кератиноцитов	2	Размер ядер внутриэпидермальных лимфоцитов (по сравнению с дермальными);	-
Лимфоцитарный инфильтрат		Очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие (скопление клеток)	1
Лентовидный дермальный лимфогистиоцитарный	1	Лимфоциты в эпидермисе со светлым перинуклеарным ободком	-
Поверхностный лимфогистиоцитарный периваскулярный	14	Диспропорциональный эпидермотропизм	-
Вокруг сальных желез	1	Линейное расположение единичных лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком в базальном слое эпидермиса в виде «нитей жемчуга»	-
Эозинофилы	2		
Плазматические клетки	2		
Атипичные лимфоциты	-		

прессия этих CD антигенов может выявляться и при воспалительных дерматозах, что согласуется с данными литературы и указывает на неспецифичность ИГХ на ранних стадиях ГМ. У пациента с выявленными подобными микроабсцессам Потрие инфильтратами в эпидермисе иммуногистохимические показатели были неспецифичными (CD4-, CD8-, CD20-), и ему была рекомендована повторная биопсия через 3 месяца, но он не

явился на прием к дерматологу.

Общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и данные рентгенографии легких в группе обследованных пациентов не выявили патологии. При проведении 5 пациентам ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов у 2 выявлена лимфоаденопатия.



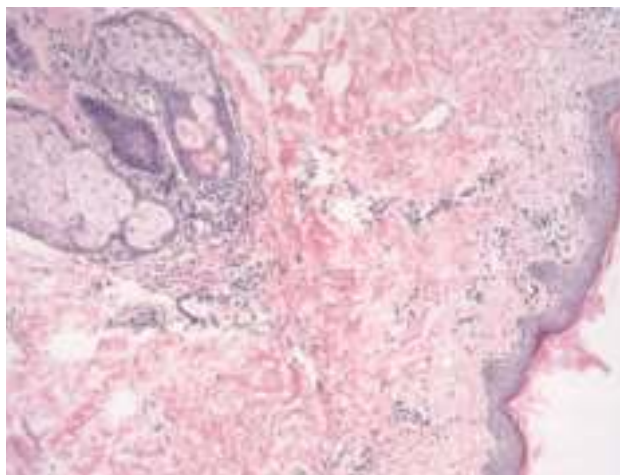


Рисунок 8 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100. Лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сальных желез и волосяного фолликула и в поверхностных отделах дермы преимущественно периваскулярно со скудной диффузной инфильтрацией.

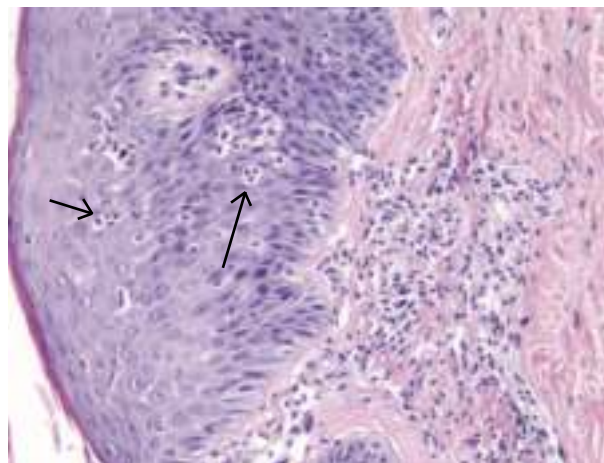


Рисунок 9 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Очаговый экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис с образованием скоплений по типу микроабсцессов Потрие (стрелки).

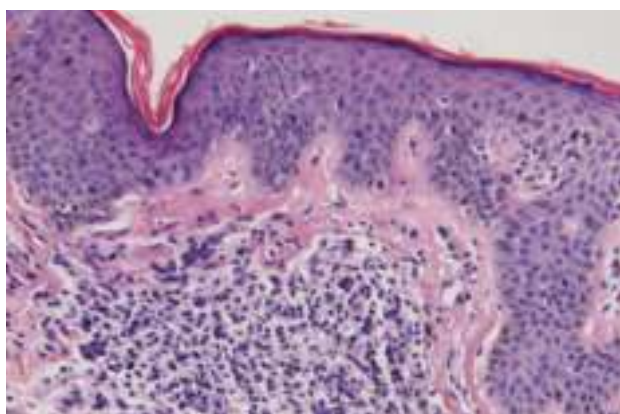


Рисунок 10 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Отмечается скудный экзоцитоз лимфоцитов, легкий фиброз сосочковой дермы и смешанно-клеточный плотный инфильтрат в дерме.

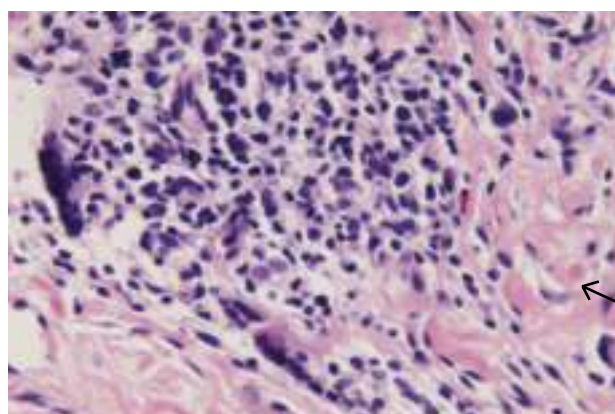


Рисунок 11 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x400. На рисунке представлен смешанно-клеточный инфильтрат (лимфоциты, гистиоциты с образованием многоядерных клеток, плазмоциты, эозинофилы (стрелка)).

Также были обследованы 3 пациентки с бляшечной (1 пациентка) и опухолевой (2 пациентки) стадиями грибвидного микоза с ретроспективным анализом предыдущих биопсий на стадии пятна (табл. 6). При проведении ИГХ у трех пациенток с наличием атипичных лимфоцитов выявлена экспрессия антигенов, типичных для грибвидного микоза (CD4+, CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD30-, CD20-). У всех пациенток выявлена лимфоаденопатия периферических лимфоузлов.

Ретроспективный анализ случаев грибвидного микоза показал, что при первичных

биопсиях не было выявлено специфических патогистологических признаков заболевания. Однако настораживающими признаками могут быть многочисленные внутриэпидермальные лимфоциты (выраженный экзоцитоз лимфоцитов), очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие, наличие фиброза дермы, эозинофилов в инфильтрате. Следует отметить, что биопсии были взяты у пациенток со свежих очагов, без учета степени инфильтрации элементов, что могло затруднить гистологическую оценку. Из клинических особенностей течения заболевания у данных пациенток на стадии пятна были отмечены признаки,

Таблица 6 – Результаты патогистологического обследования пациенток с грибовидным микозом

	Данные предыдущих биопсий на стадии пятна (диагноз: крупнобляшечный параспориоз)	Данные биопсии бляшки / узла
Пациентка Ш.	В эпидермисе выраженный акантоз, гиперкератоз, паракератоз с очагами геморрагического пропитывания. Характерен экзоцитоз лимфоцитов. В дерме умеренные преимущественно периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, присутствуют нейтрофилы, дезорганизация соединительных волокон (май 2015)	Эпидермис гиперплазирован, слабо выраженный паракератоз, слабо выраженные немногочисленные инфильтраты из полиморфно-ядерных гранулоцитов и лимфоцитов, местами по типу микроабсцессов Потрие. В проксимальной дерме периваскулярные и очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. ИГХ: CD4+++, CD45+++, CD2+, CD5+++, CD3+/-, CD30-, CD20-, CD8- (март 2018)
Пациентка С.	Невыраженный гиперкератоз, паракератоз с геморрагическим экссудатом, нейтрофилами. Выраженный акантоз, выраженный спонгиоз в эпидермисе, эпидермотропизм лимфоцитов. В дерме: фиброз, выраженная круглоклеточная инфильтрация с примесью эозинофилов (июнь 2016)	В дерме имеется неплотный лимфоцитарный инфильтрат с признаками эпидермотропизма атипичных лимфоцитов как единичных, так и группами с образованием абсцессов Потрие, отмечается акантоз, очаговый паракератоз, пограничные изменения в МПЭ: наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (тегирование лимфоцитов); ИГХ: CD4++, CD45+++, CD2+, CD5+++, CD3 +/-, CD30-, CD20-, CD8- ; (март 2018)
Пациентка Г.	Акантоз, очаговый паракератоз, в дерме лимфогистиоцитарные инфильтраты с выраженным экзоцитозом лимфоцитов (со спонгиозом), очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие, отек сосочковой дермы (апрель 2019) (рис. 12-13).	Полосовидный плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме с примесью эозинофилов. Ближе к эпидермису лимфоциты становятся крупнее, отмечается выраженный экзоцитоз. В эпидермисе лимфоциты имеют церебриформное ядро и перинуклеарный светлый ободок. В сосочковом слое фиброз. ИГХ: CD2+++, CD3+++, CD5+++, CD7-, CD4+++, CD15-, CD20-, CD30- (ноябрь 2019).

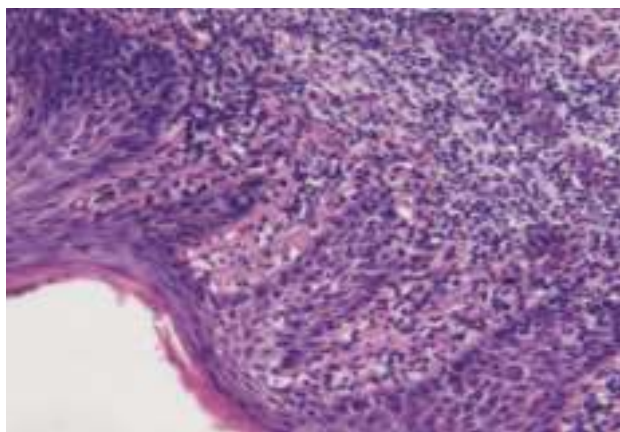


Рисунок 12 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Отмечается плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме со стертой дермо-эпидермальным соединением.

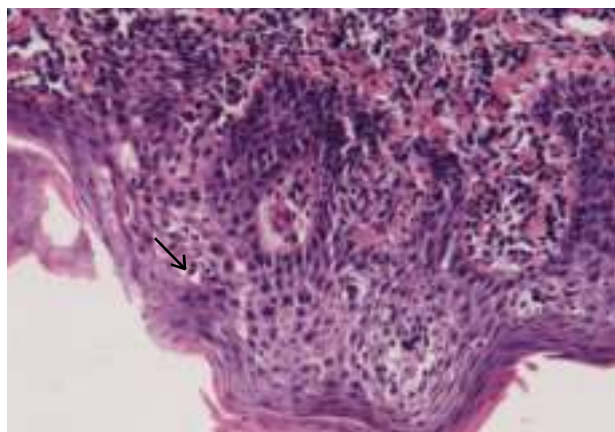


Рисунок 13 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Отмечается плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме, местами со стертой дермо-эпидермальным соединением и выраженным экзоцитозом лимфоцитов с образованием скоплений по типу микроабсцессов Потрие (стрелка), паракератоз.

характерные для ГМ: локализация высыпаний на закрытых участках кожи, непрерывное течение заболевания, усиление/появление зуда при прогрессировании процесса, асимметричность высыпаний, различная форма и размеры высыпаний. Время от появления первых признаков заболевания до установления диагноза составило 8 лет, 3 года и 15 лет соответственно.

### Заключение

На основании полученных данных, в том числе при ретроспективном анализе клинических случаев с поздними стадиями ГМ, мы предлагаем алгоритм тактики ведения пациентов с крупнобляшечным параспориозом дерматологами и дерматопатологами:

А. Оценивать клинические признаки, настораживающие в отношении грибовидного микоза: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции; различная форма и размеры высыпаний; наличие пойкилодермии и сетчатого характера сыпи; феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний; появление новых пятен, увеличение размеров пятен, изменение их формы, усиление или появление зуда за последние 3-6-12 месяцев; появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов; множественные пятна (более 10%); асимметричность высыпаний; беспорядочное расположение сыпи (не по ходу ребер); непрерывное течение заболевания; появление инфильтрированных элементов сыпи (бляшки, узлы).

Б. Руководствоваться следующими требованиями при первичном обращении пациента с крупнобляшечным параспориозом: обязательное взятие биопсии кожи; соблюдение правил взятия биопсии (наиболее старый и наиболее инфильтрированный элемент, с двух анатомических областей, не применять системные и топические кортикостероиды за две недели до взятия биопсии).

В. Патоморфологам необходимо знать малоспецифические признаки ГМ и включать их в описание препарата. Дерматологи должны оценивать патоморфологические признаки, которые могут указывать на ГМ при клинико-гистологической корреляции (эпидермотропизм лимфоцитов при минимально выраженном или отсутствии спонгиоза, размер и ядро эпидермальных лимфоцитов больше дермальных, многочисленные вну-

триэпидермальные лимфоциты, расположение внутриэпидермальных лимфоцитов кластерами, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз в дерме, субэпидермальный инфильтрат с эозинофилами и небольшим количеством плазматических клеток, скопление клеток вокруг сальных желез, очаговый мономорфный дермальный лимфоцитарный инфильтрат); динамическое наблюдение за пациентом с кратностью биопсии кожи 3 – 6 – 12 месяцев в зависимости от изменений в клинической картине и данных предыдущих биопсий.

Г. Проводить УЗИ органов брюшной полости (малого таза), периферических лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки пациентам при подозрении на ГМ.

Таким образом, для диагностики грибовидного микоза у пациентов с первичным диагнозом «крупнобляшечный параспориоз» необходимо комплексно оценивать данные анамнеза, клинические особенности течения дерматоза и патогистопатологические изменения. Необходимо дальнейшие молекулярные исследования и наблюдения за пациентами с крупнобляшечным параспориозом для выявления среди них клинических случаев грибовидного микоза.

### Литература

1. Sehgal, V. N. Parapsoriasis: a complex issue / V. N. Sehgal, G. Srivastava, A. K. Aggarwal // *Skinmed.* – 2007 Nov-Dec. – Vol. 6, N 6. – P. 280–286.
2. Biopsying parapsoriasis: quo vadis? Are morphological stains enough or are ancillary tests needed? / F. Baderca [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2014. – Vol. 55, N 3, suppl. – P. 1085–1092.
3. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations / M. Simon [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2000 Feb. – Vol. 27, N 2. – P. 57–60.
4. High Association of Human Herpesvirus 8 in Large-Plaque Parapsoriasis and Mycosis Fungoides / A. Kreuter [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144, N 8. – P. 1011–1016.
5. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis / A. Kelati [et al.] // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2017 Jan. – Vol. 3, N 2. – P. 100–106. doi:10.1016/j.ijwd.2016.11.006.
6. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge / R. M. Pujol [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002 Aug. – Vol. 47, N 2, suppl. – P. S168–S171.
7. Retrospective Study of the Probability of the Evolution of Parapsoriasis en Plaques into Mycosis Fungoides / L. Väkevä [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85, N 4. – P. 318–323.
8. Wilcox, R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management / R. A. Wilcox // *Am. J. Hematol.* – 2011 Nov. – Vol. 86, N 11. – P. 928–948.
9. Harvey, N. T. Could it be mycosis fungoides?: an approach

- to diagnosing patch stage mycosis fungoides / N. T. Harvey, D. V. Spagnolo, B. A. Wood // J. Hematopathol. – 2015. – Vol. 8. – P. 209–223.
10. Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides / C. Massone [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 550–560.
11. Everett, M. A. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis / M. A. Everett // J. Cutan. Pathol. – 1985 Jun-Aug. – Vol. 12, N 3/4. – P. 271–278.
12. Eosinophils in the skin-a red herring masking lymphoma: a case series / A. Jaque [et al.] // SAGE Open Case Rep. – 2018 May. – Vol. 6. – 2050313X18773127.
13. Defining early mycosis fungoides / N. Pimpinelli [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005 Dec. – Vol. 53, N 6. – P. 1053–1063.
14. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides / M. Santucci [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2000 Jan. – Vol. 24, N 1. – P. 40–50.
15. McKee's Pathology of the Skin / J. E. Calonje [et al.]. – 4th ed. – Saunders, 2012.
16. Воронцова, А. А. Современные представления о патогенезе грибвидного микоза / А. А. Воронцова, А. Э. Карамова, Л. Ф. Знаменская // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 39–46.
17. Fujii, K. Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma / K. Fujii, T. Kanekura // Front. Med. (Lausanne). – 2019 Aug. – Vol. 6. – P. 181.
18. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides / K. E. Sufficool [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2015 Aug. – Vol. 73, N 2. – P. 228–236.
19. TOX expression and role in CTCL / L. Y. McGirt [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2016 Sep. – Vol. 30, N 9. – P. 1497–1502.

Поступила 19.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK. Parapsoriasis: a complex issue. *Skinmed.* 2007 Nov-Dec;6(6):280-6. doi:10.1111/j.1540-9740.2007.06490.x
2. Baderca F, Chiticariu E, Baudis M, Solovan C. Biopsying parapsoriasis: quo vadis? Are morphological stains enough or are ancillary tests needed? *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3 Suppl):1085-92.
3. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol.* 2000 Feb;27(2):57-60. doi:10.1034/j.1600-0560.2000.027002057.x
4. Kreuter A, Bischoff S, Skrygan M, Wieland U, Brockmeyer NH, Stücker M, et al. High Association of Human Herpesvirus 8 in Large-Plaque Parapsoriasis and Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol.* 2008 Aug;144(8):1011-6. doi: 10.1001/archderm.144.8.1011
5. Kelati A, Gallouj S, Tahiri L, Harmouche T, Mernissi FZ. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Jan;3(2):100-106. doi:10.1016/j.ijwd.2016.11.006.
6. Harvey NT, Spagnolo DV, Wood BA. 'Could it be mycosis fungoides?': an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides. *J Hematopathol.* 2015;8:209-23.
7. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Aug;47(2 Suppl):S168-71. doi:10.1067/mjd.2002.107231.
8. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011 Nov;86(11):928-48. doi: 10.1002/ajh.22139
9. Harvey NT, Spagnolo DV, Wood BA. Could it be mycosis fungoides?': an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides. *J Hematopathol.* 2015;8:209-23. doi: 10.1007/s12308-015-0247-2
10. Everett MA. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis / M. A. Everett. *J Cutan Pathol.* 1985 Jun-Aug;12(3-4):271-8. doi:10.1111/j.1600-0560.1985.tb01629.x.
11. Jaque A, Mereniuk A, Sade S, Lansang P, Imrie K, Shear NH, et al. Eosinophils in the skin-a red herring masking lymphoma: a case series. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 May;6:2050313X18773127. doi: 10.1177/2050313X18773127
12. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Dec;53(6):1053-63. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.057
13. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):40-50. doi:10.1097/00000478-200001000-00005
14. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management / R. A. Wilcox. *Am J Hematol.* 2011 Nov;86(11):928-48. doi: 10.1002/ajh.22139. doi:10.1002/ajh.22139
15. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, McKee P. McKee's Pathology of the Skin. 4th ed. Saunders; 2012.
16. Vorontsova AA, Karamova AE, Znamenskaya LF. Current understanding of the pathogenesis of fungal mycosis. *Onkogematologiya.* 2018;13(3):39-46. (In Russ.)
17. Fujii K, Kanekura T. Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Med (Lausanne).* 2019 Aug;6:181. doi:10.3389/fmed.2019.00181
18. Sufficool KE, Lockwood CM, Abel HJ, Hagemann IS, Schumacher JA, Kelley TW, et al. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug;73(2):228-36. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.030
19. McGirt LY, Degesys CA, Johnson VE, Zic JA, Zwerner JP, Eischen CM. TOX expression and role in CTCL. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Sep;30(9):1497-502. doi:10.1111/jdv.13651

Submitted 19.02.2020

Accepted 25.03.2020

**Сведения об авторах:**

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

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

**Information about authors:**

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

*Lesnichaya O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina.



## КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛОБАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ЖЕРКО О.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 63-69.

## INTEGRATED DIAGNOSIS OF GLOBAL REMODELLING OF THE HEART IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

ZHERKO O.M.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):63-69.

---

### Резюме.

Цель исследования – разработать критерии определения глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В 2017-2018 гг. выполнено клинико-инструментальное обследование 303 пациентов в возрасте 40-86 лет. Критерии включения: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца. В сыворотке крови пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Трансторакальная эхокардиография выполнена на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия).

Результаты. Прогностический для ДД ЛЖ индекс массы миокарда ЛЖ составляет  $>124,0 \text{ г/м}^2$ . Прогностическими для ДД ЛЖ II типа являются значения NT-proBNP  $>311 \text{ пг/мл}$ , отношение пиков S/D  $\leq 0,97$ , систолическая фракция наполнения легочных вен  $\leq 57\%$ , среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК)  $>11,51 \text{ мм рт. ст.}$ , легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $>1,77 \text{ ед. Вуда}$ , систолическое давление в правом желудочке (СД ПЖ)  $>33,5 \text{ мм рт. ст.}$ . Прогностическими для ДД ЛЖ III типа являются показатели NT-proBNP  $>408 \text{ пг/мл}$ , ДЗЛК  $>13,68 \text{ мм рт. ст.}$ , ЛСС  $>1,77 \text{ ед. Вуда}$ , СД ПЖ  $>41,2 \text{ мм рт. ст.}$ . Прогностические для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ значения NT-proBNP определены  $>663 \text{ пг/мл}$ , среднего ДЗЛК  $>13,56 \text{ мм рт. ст.}$

Заключение. Разработанные прогностические и диагностические критерии глобального ремоделирования сердца, взаимосвязанные с развитием и прогрессией ДД ЛЖ, позволят повысить чувствительность и специфичность диагностики ДД ЛЖ.

*Ключевые слова:* эхокардиография, диастолическая дисфункция, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

### Abstract.

Objectives. To develop criteria for the determination of global heart remodelling in diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV).

Material and methods. In 2017-2018 a clinical and instrumental examination of 303 patients aged 40-86 years was performed. Inclusion criteria: sinus rhythm, essential arterial hypertension, chronic ischemic heart disease, previous myocardial infarction, chronic heart failure. Exclusion criteria: primary mitral regurgitation, mitral stenosis, plastic surgery or mitral valve replacement, congenital heart disease. The level of the N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined in the blood serum of patients. Transthoracic echocardiography was performed on the Siemens Acuson S1000 ultrasound machine (Germany).

Results. The LV myocardial mass index prognostic for LV DD is  $>124.0 \text{ g/m}^2$ . The predictive values for LV DD of type II are NT-pro BNP  $>311 \text{ pg/ml}$ , peak ratio  $S/D \leq 0.97$ , systolic pulmonary vein filling fraction  $\leq 57\%$ , mean pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)  $>11.51 \text{ mm Hg}$ , pulmonary vascular resistance (PVR)  $>1.77 \text{ u}$ . Wood, systolic pressure in the right ventricle (RV)  $>33.5 \text{ mm Hg}$ . Prognostic for LV DD of type III are NT-proBNP  $>408 \text{ pg/ml}$ , PCWP  $>13.68 \text{ mm Hg}$ , PVR  $>1.77 \text{ u}$ . Wood, RV systolic pressure  $>41.2 \text{ mm Hg}$ . NT-proBNP predictive values for elevated LV filling pressure at rest are  $>663 \text{ pg/ml}$ , mean PCWP are  $>13.56 \text{ mm Hg}$ .

Conclusions. The developed prognostic and diagnostic criteria of the heart global remodelling, interconnected with the development and progression of LV DD, will enable the increase of the sensitivity and specificity of the diagnosis of LV DD.

Key words: echocardiography, diastolic dysfunction, left ventricle, chronic heart failure, N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

Предшественниками клинически очерченной хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются преморбидные структурно-функциональные кардиальные аномалии, прежде всего диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ). ДД ЛЖ является ведущей патофизиологической аномалией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [1]. У пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ в подавляющем большинстве наблюдений имеются комбинированные диастолические и систолические расстройства [1, 2]. ДД ЛЖ связана с плохим прогнозом, начало лечения на стадии инструментальных доклинических маркеров формирования и прогрессии ХСН может снизить в дальнейшем функциональный класс (ФК) ХСН согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и смертность пациентов с дисфункцией ЛЖ [1]. Известные методики ультразвуковой диагностики ДД ЛЖ [1, 3, 4] не оценивают глобальное ремоделирование сердца, ассоциирующееся с формированием и прогрессией ДД ЛЖ, в связи с чем обладают определенной операторозависимостью. В связи с этим, актуальна разработка комплексного подхода к оценке глобального ремоделирования сердца, взаимосвязанного с ДД ЛЖ.

Цель исследования – разработать критерии определения глобального ремоделирования сердца при ДД ЛЖ.

## Материал и методы

В 2017-2018 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» выполнено клинико-инструментальное обследование 303 пациентов, из них 141 (46,5%) мужчина и 162 (53,5%) женщины в возрасте 40-86 (67 [59; 76]) лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная АГ, хроническая ишемическая болезнь

сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) ЛЖ, после которого прошло не менее полугода, необходимого для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН, информированное согласие пациента. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек, легких.

У пациентов определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Объемы ЛЖ рассчитывались биплановой методикой дисков Simpson, масса миокарда ЛЖ – алгоритмом площадь-длина в 2D-режиме. Отношение пиков кровотока  $S/D$  в легочной вене определялись по стандартной методике [5]. Систолическая фракция наполнения легочных вен (СФЛВ) рассчитывалась по формуле [6]:

$$\text{СФЛВ} = \text{VTI}_s / (\text{VTI}_s + \text{VTI}_D) \times 100\%,$$

где:

$\text{VTI}_s$  – интеграл скорость-время систолической фазы кровотока в легочной вене;

$\text{VTI}_D$  – интеграл скорость-время диастолической фазы кровотока.

Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) определялось по формуле [6]:

$$\text{ДЗЛК} = 1,24 \times E/e' + 1,9,$$

где:

$E$  – пиковая скорость раннедиастолического трансмитрального потока;

$e'$  – пиковая скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца.

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) в ед. Вуда рассчитывалось по формуле:

$$ЛСС = 10 \times \left( \frac{V_{TR}}{VTIRVOT} \right) + 0,16,$$

где:

VTR – скорость трикуспидальной регургитации в м/сек;

VTIRVOT – интеграл скорость-время в выносящем тракте правого желудочка (ПЖ) в см [6].

Оперативная жесткость миокарда ЛЖ определялась по формуле:

$$K_{LV} = [70 \text{ ms} / (DT_E - 20 \text{ ms})]^2,$$

мм рт. ст./мл, где:

KLV – жесткость миокарда ЛЖ;

DTE – время замедления пика E МК [7].

Для достижения поставленной цели к контрольной группе (n=91) отнесены пациенты без ДД ЛЖ, к основной группе (n=212) – пациенты с ДД ЛЖ. В основной группе у 49,1% (n=104) пациентов диагностирована ДД ЛЖ I типа (замедленной релаксации), у 42,9% (n=91) – ДД ЛЖ II типа (псевдонормализации), у 8% пациентов (n=17) – ДД ЛЖ III типа.

Для статистического анализа выполненных исследований создана база данных в среде Excel-2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Для сравнения контрольной и основной групп по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – метод Пирсона и максимального правдоподобия  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязей между

рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ применяли при разработке критериев, чувствительных и специфичных для диагностики ДД ЛЖ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Контрольная и основная группы сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте сердечных сокращений ( $U=12013,50$ ,  $p=0,36$ ), частоте и степени АГ, распространенности ИБС, различались по частоте перенесенного ИМ, уровню заболеваемости ХСН, функциональным классам (ФК) ХСН по NYHA, показателям NT-proBNP (табл. 1).

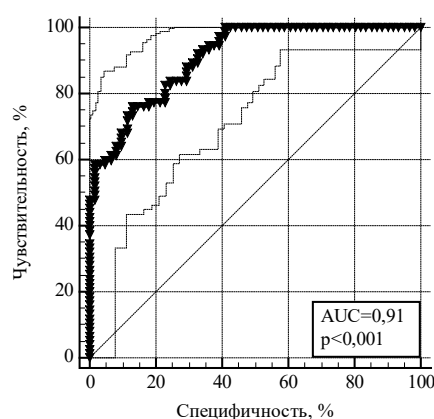
Формирование ДД ЛЖ взаимосвязано с увеличением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ). Прогностическое для ДД ЛЖ значение ИММ ЛЖ составляет  $>124,0$  г/м<sup>2</sup> [5], AUC 0,94 (95% ДИ 0,90-0,96,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,71, чувствительность 76,4% (95% ДИ 69,0-82,8), специфичность 94,4% (95% ДИ 86,4-98,5), отношение правдоподобия для положительного результата (+LR) 13,76 (95% ДИ 5,3-35,8), отношение правдоподобия для отрицательного результата (-LR) 0,25 (95% ДИ 0,2-0,3).

По данным корреляционного анализа взаимосвязи между ДД ЛЖ I типа и ХСН, уровнем NT-proBNP ( $r=-0,002$ ,  $p=0,97$  и  $r=-0,13$ ,  $p=0,17$ ) отсутствуют, установлены статистически значимые связи между ДД ЛЖ II типа и значениями NT-proBNP ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ), отношением S/D ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ), СФЛВ ( $r=-0,31$ ,  $p=0,0002$ ), средним ДЗЛК ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), ЛСС ( $r=0,47$ ,  $p<0,001$ ), систолическим давлением в ПЖ ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ).

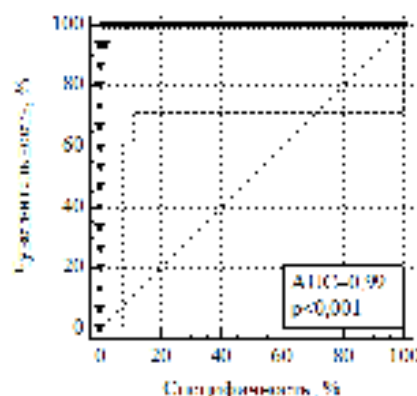
Таблица 1 – Характеристики пациентов контрольной и основной групп

Признак	Контрольная группа (n=91)	Основная группа (n=212)	p
Возраст, лет	64 [55; 73]	67 [60; 76]	$U=8824,0$ , $p=0,24$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0 [27,6; 35,5]	30,5 [27,1; 35,1]	$U=5805,5$ , $p=0,74$
АГ, % (n)	100 (91)	100 (212)	-
Степень АГ	2 [2; 3]	2 [2; 3]	$\chi^2=5,04$ , $p=0,28$
ИБС, % (n)	68,1 (62)	75,0 (159)	$\chi^2=1,52$ , $p=0,22$
ПИМ, % (n)	17,6 (16)	28,8 (61)	$\chi^2=4,21$ , $p=0,04$
ХСН, % (n)	30,8 (28)	66,0 (140)	$\chi^2=32,06$ , $p<0,001$
ФК ХСН NYHA	1 [1; 1]	2 [1; 3]	$\chi^2=39,13$ , $p<0,001$
NT-proBNP, пг/мл	122,5 [81,35; 278,5]	345,0 [149,0; 788,0]	$U=17693,0$ , $p<0,001$





а



б

Рисунок 1 – Результаты оценки качества моделей прогнозирования ДД ЛЖ по данным ROC-анализа: а – значение NT-proBNP >311 пг/мл для ДД ЛЖ II типа, б – значение NT-proBNP >408 пг/мл для ДД ЛЖ III типа.

Значение NT-proBNP, являющееся прогностическим для ДД ЛЖ II типа, определено >311 пг/мл (рис. 1а) [8], AUC 0,91 (95% ДИ 0,85-0,95,  $p<0,001$ ), индекс Юдена 0,63, чувствительность 76,0% (95% ДИ 64,7-85,1), специфичность 86,9% (95% ДИ 75,8-94,2), +LR 5,79 (95% ДИ 3,0-11,2), -LR 0,28 (95% ДИ 0,2-0,4) [10].

Прогностическое для ДД ЛЖ II типа значение отношения S/D в легочной вене равно 0,97 или менее, AUC 0,70 (95% ДИ 0,62-0,77,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,37, чувствительность 61,4% (95% ДИ 50,4-71,6), специфичность 75,8% (95% ДИ 63,6-85,5), +LR 2,53 (95% ДИ 1,6-4,0), -LR 0,51 (95% ДИ 0,4-0,7).

Прогностическое значение СФЛВ равно 57% или менее, AUC 0,88 (95% ДИ 0,83-0,92,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,56, чувствительность 91,5% (95% ДИ 83,2-96,5), специфичность 64,3% (95% ДИ 54,7-73,1), +LR 2,56 (95% ДИ 2,0-3,3), -LR 0,13 (95% ДИ 0,06-0,3).

Прогностическое для ДД ЛЖ II типа значение среднего ДЗЛК составляет >11,51 мм рт. ст., AUC 0,83 (95% ДИ 0,77-0,87,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,54, чувствительность 74,7% (95% ДИ 64,5-83,3), специфичность 79,2% (95% ДИ 70,8-86,0), +LR 3,59 (95% ДИ 2,5-5,2), -LR 0,32 (95% ДИ 0,2-0,5).

Прогностическое для ДД ЛЖ II типа значение ЛСС составляет >1,75 ед. Вуда, AUC 0,78 (95% ДИ 0,70-0,84,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,49, чувствительность 80,2% (95% ДИ 70,6-87,8), специфичность 68,3% (95% ДИ 55,0-79,7), +LR 2,53 (95% ДИ 1,7-3,7), -LR 0,29 (95% ДИ 0,2-0,5).

Систолическое давление в ПЖ, являющееся прогностическим для ДД ЛЖ II типа, составляет >33,5 мм рт. ст., AUC 0,87 (95% ДИ 0,81-0,92,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,64, чувствительность 83,5% (95% ДИ 74,3-90,5), специфичность 80,3% (95% ДИ 68,7-89,1), +LR 4,24 (95% ДИ 2,6-7,0), -LR 0,21 (95% ДИ 0,1-0,3).

Между ДД ЛЖ III типа и значениями NT-proBNP ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ), средним ДЗЛК ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), ЛСС ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ), систолическим давлением в ПЖ ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ) установлены статистически значимые взаимосвязи.

Значение NT-proBNP, являющееся прогностическим для ДД ЛЖ III типа, определено >408 пг/мл (рис. 1б) [8], AUC 0,99 (95% ДИ 0,95-1,00,  $p<0,001$ ), индекс Юдена 0,98, чувствительность 100,0% (95% ДИ 78,2-100,0), специфичность 98,4% (95% ДИ 91,2-100,0), +LR 61,0 (95% ДИ 8,7-426,1), -LR 0,00.

Прогностическое для ДД ЛЖ III типа значение среднего ДЗЛК составляет >13,68 мм рт. ст., AUC 0,87 (95% ДИ 0,78-0,94,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,63, чувствительность 70,6% (95% ДИ 44,0-89,7), специфичность 92,4% (95% ДИ 83,2-97,5), +LR 9,32 (95% ДИ 3,8-22,8), -LR 0,32 (95% ДИ 0,2-0,7).

Прогностическое для ДД ЛЖ III типа значение ЛСС определено >1,77 ед. Вуда, AUC 0,88 (95% ДИ 0,79-0,94,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,58, чувствительность 88,2% (95% ДИ 63,6-98,5), специфичность 70,0% (95% ДИ 56,8-81,2), +LR 2,94 (95% ДИ 1,9-4,5), -LR 0,17 (95% ДИ 0,5-0,6).

Прогностическое для ДД ЛЖ III типа значение систолического давления в ПЖ установле-

но >41,2 мм рт. ст., AUC 0,92 (95% ДИ 0,84-0,97,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,79, чувствительность 82,4% (95% ДИ 56,6-96,2), специфичность 97,0% (95% ДИ 89,5-99,6), +LR 27,18 (95% ДИ 6,8 - 108,3), -LR 0,18 (95% ДИ 0,07-0,5).

ДД ЛЖ II и III типов ассоциируется с глобальным ремоделированием ЛЖ: определены статистически значимые взаимосвязи между ДД ЛЖ высоких типов и оперативной жесткостью ЛЖ ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ), индексом конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ).

Прогностическое значение оперативной жесткости миокарда ЛЖ, ассоциирующееся с ДД ЛЖ II и III типов, составляет >0,24 мм рт. ст./мл, AUC 0,76 (95% ДИ 0,69-0,82,  $p<0,001$ ), индекс Юдена 0,50, чувствительность 90,7% (95% ДИ 83,6-95,5), специфичность 59,1% (95% ДИ 46,3-71,0), +LR 2,22 (95% ДИ 1,6-3,0), -LR 0,16 (95% ДИ 0,08-0,3).

Прогностическое значение индекса КСО ЛЖ при ДД ЛЖ II и III типов составляет >24,63 мл/м<sup>2</sup>, AUC 0,81 (95% ДИ 0,75-0,87,  $p<0,001$ ), индекс Юдена 0,49, чувствительность 75,0% (95% ДИ 65,7-82,8), специфичность 74,2% (95% ДИ 62,0-84,2), +LR 2,91 (95% ДИ 1,9-4,4), -LR 0,34 (95% ДИ 0,2-0,5).

Повышенное давление наполнения ЛЖ взаимосвязано с уровнями NT-proBNP ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ), ДЗЛК ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ), оперативной жесткостью миокарда ЛЖ ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ), значениями КСО ЛЖ ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ).

Значения NT-proBNP, являющиеся прогностическими для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, составляют >663 пг/мл, AUC 0,90 (95% ДИ 0,84-0,94,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,66, чувствительность 76,9% (95% ДИ 60,7-88,9), специфичность 89,0% (95% ДИ 82,5-93,7), +LR 4,20 (95% ДИ 2,7-6,5), -LR 0,35 (95% ДИ 0,2-0,5).

Прогностическое значение ДЗЛК определено >13,56 мм рт. ст., AUC 0,96 (95% ДИ 0,92-0,99,  $p<0,0001$ ), индекс Юдена 0,78, чувствительность 78,8% (95% ДИ 67,0-87,9), специфичность 98,8% (95% ДИ 93,6-100,0), +LR 4,20 (95% ДИ 2,7-6,5), -LR 0,35 (95% ДИ 0,2-0,5).

Прогностические значения оперативной жесткости миокарда ЛЖ определены >0,26 мм рт. ст./мл, AUC 0,81 (95% ДИ 0,76-0,86), индекс Юдена 0,52, чувствительность 91,5% (95% ДИ 85,1-96,2), специфичность 60,6% (95% ДИ 53,3-67,7), +LR 1,76 (95% ДИ 1,4-2,2), -LR 0,27 (95% ДИ 0,1-0,5) [4].

## Обсуждение

В литературе, посвященной ультразвуковой диагностике ДД ЛЖ, слабо описаны клинико-лабораторные критерии, ультразвуковые показатели глобального ремоделирования сердца, ассоциирующиеся с развитием и прогрессией ДД ЛЖ. В данном исследовании установлены умеренные статистически значимые взаимосвязи между тяжестью ДД ЛЖ и высокими ФК ХСН по NYHA ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ), тяжестью ХСН, классифицированной по ФВ ЛЖ ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ), уровнями NT-proBNP ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ).

В частности, у 38,5% пациентов с ДД ЛЖ I типа имела место ХСН: в 30,8% наблюдений – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ), в 7,7% наблюдений – ХСН с «промежуточной» ФВ (40-49%), во всех случаях определены ФК I-II по NYHA.

Между ДД ЛЖ II типа и тяжестью ХСН, согласно ФВ ЛЖ, установлены статистически значимые взаимосвязи ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ ). У 100% обследованных пациентов с ДД ЛЖ II типа имела место ХСН: в 56,0% наблюдений диагностирована ХСН ФК II, в 36,3% – ФК III, в 7,7% – ХСН ФК IV по NYHA; у 51,6% пациентов определена систолическая дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ <50%. В группе пациентов с ДД ЛЖ II типа значения NT-proBNP составили 791 [346; 4379] пг/мл (отличия от контрольной группы достоверны,  $U=473,0$ ,  $p<0,001$ ).

У 100% пациентов с ДД ЛЖ III типа определены ХСН ФК III и IV по NYHA и систолическая дисфункция ЛЖ, значения NT-proBNP 5133 [1306; 7126] пг/мл (отличия от контрольной группы достоверны,  $U=1,0$ ,  $p<0,001$ ).

Повышенное в покое давление наполнения ЛЖ является одним из важнейших последствий диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, гемодинамическим механизмом и маркером прогрессии ХСН [9]: установлены корреляционные связи с значениями NT-proBNP ( $r=0,51$ ,  $p=0,001$ ), увеличением ФК ХСН по NYHA ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ), нарастанием тяжести ХСН, согласно ФВ ЛЖ ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), высокими типами ДД ЛЖ ( $r=0,9$ ,  $p=0,001$ ), систолической дисфункцией ЛЖ ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ), развитием посткапиллярной легочной гипертензии ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ), систолической дисфункцией ПЖ ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ).

В группе пациентов с повышенным давлением наполнения ЛЖ в 10,2% случаев диагностирована ХСН ФК II, в 89,8% – ХСН ФК III–IV по

НУНА, высокие значения NT-proBNP 2516 [695; 5833] пг/мл (отличия от контрольной группы и группы пациентов без повышения давления наполнения ЛЖ достоверны,  $U=620,0$ ,  $p<0,001$ ,  $U=953,5$ ,  $p<0,001$ ) [10], преобладала ХСН со сниженной ФВ ЛЖ: в 3,4% случаев – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ), в 59,3% – ХСН с «промежуточной» ФВ ЛЖ (40-49%), в 37,3% – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Разработанные впервые прогностические значения NT-proBNP, критерии диагностики глобального ремоделирования сердца при развитии и прогрессии ДД ЛЖ, их пороговые величины и показатели надежности – чувствительность и специфичность, позволяют объективизировать определение ДД ЛЖ, ее типов и повышенного в покое давления наполнения ЛЖ.

Важными для диагностики прогрессии ДД ЛЖ являются разработанные показатели, характеризующие глобальное гемодинамическое ремоделирование сердца и малого круга кровообращения: отношение S/D в легочной вене, СФЛВ, среднее ДЗЛК, ЛСС, систолическое давление в ПЖ. Давление наполнения ЛЖ может быть оценено по значениям среднего ДЗЛК, отражающего среднее диастолическое давление в ЛЖ [3].

## Заключение

1. Прогностическое для ДД ЛЖ значение индекса массы миокарда ЛЖ составляет  $>124,0$  г/м<sup>2</sup> (чувствительность 76,4%, специфичность 94,4%).

2. Прогностическое для ДД ЛЖ II типа значение NT-proBNP составляет  $>311$  пг/мл (чувствительность 76,0%, специфичность 86,9%). Прогностическими и диагностическими критериями глобального ремоделирования сердца при ДД ЛЖ II типа являются отношение пиков S/D в легочной вене  $\leq 0,97$  (чувствительность 61,4%, специфичность 75,8%), СФЛВ  $\leq 57\%$  (чувствительность 91,5%, специфичность 64,3%), среднее ДЗЛК  $>11,51$  мм рт. ст. (чувствительность 74,7%, специфичность 79,2%), ЛСС  $>1,75$  ед. Вуда (чувствительность 80,2%, специфичность 68,3%), систолическое давление в ПЖ  $>33,5$  мм рт. ст. (чувствительность 83,5%, специфичность 80,3%).

3. Прогностическое для ДД ЛЖ III типа значение NT-proBNP определено  $>408$  пг/мл (чувствительность 100,0%, специфичность 98,4%). Прогностическими и диагностическими критериями глобального ремоделирования сердца при

ДД ЛЖ III типа являются среднее ДЗЛК  $>13,68$  мм рт. ст. (чувствительность 70,6%, специфичность 92,4%), ЛСС  $>1,77$  ед. Вуда (чувствительность 88,2%, специфичность 70,0%), систолическое давление в ПЖ  $>41,2$  мм рт. ст. (чувствительность 82,4%, специфичность 97,0%).

4. Прогностический для ДД ЛЖ II и III типов индекс конечно-систолического объема ЛЖ составляет  $>24,63$  мл/м<sup>2</sup> (чувствительность 75,0%, специфичность 74,2%), оперативная жесткость миокарда ЛЖ  $>0,24$  мм рт. ст./мл (чувствительность 90,7%, специфичность 59,1%).

5. Прогностическое для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ значение NT-proBNP определено  $>663$  пг/мл (чувствительность 76,9%, специфичность 89,0%). Прогностические для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ значения среднего ДЗЛК составляют  $>13,56$  мм рт. ст. (чувствительность 78,8%, специфичность 98,8%) оперативной жесткости миокарда ЛЖ  $>0,26$  мм рт. ст./мл (чувствительность 91,5%, специфичность 60,6%).

6. Впервые разработанный комплексный подход, включающий в себя прогностические значения NT-proBNP, ультразвуковые критерии глобального ремоделирования сердца, взаимосвязанного с развитием и прогрессией ДД, обладающие высокими показателями надежности – чувствительности и специфичности, позволит выполнять целенаправленную, научно обоснованную диагностику ДД ЛЖ, преодолеть межисследовательскую дисперсию в интерпретации результатов эхокардиографии.

## Литература

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016 Jul. – Vol. 37, N 24. – P. 2129–2200.
2. Атрощенко, Е. С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности : нац. рекомендации / Е. С. Атрощенко, Е. К. Курлянская. – Минск, 2010. – 64 с.
3. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314.
4. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function / B. M. van Dalen [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2016 May. – Vol. 32, N 5. – P. 743–752.
5. Жерко, О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография : практ. рук. для врачей / О. М. Жерко. – Минск : Альфа-книга, 2016. – 832 с.

6. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2017. – 965 p.
7. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? / P. Marino [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002 Sep. – Vol. 15, N 9. – P. 935–943.
8. Жерко, О. М. Глобальное ремоделирование сердца при диастолической дисфункции левого желудочка / О. М. Жерко, Н. П. Олиферко // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 603–613.
9. Жерко, О. М. Давление наполнения левого желудочка как гемодинамический механизм прогрессии хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко // Здоровоохранение. – 2019. – № 10. – С. 5–9.
10. Жерко, О. М. Ультразвуковая диагностика повышенного в покое давления наполнения левого желудочка / О. М. Жерко // Здоровоохранение. – 2019. – № 11. – С. 5–10.

Поступила 11.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016 Jul;37(24):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Atroshchenko ES, Kurlyanskaya EK. Diagnosis and treatment of chronic heart failure: nats rekomendatsii. Minsk, RB; 2010. 64 p. (In Russ.)
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Apr;29(4):277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
4. van Dalen BM, Strachinaru M, van der Swaluw J, Geleijnse ML. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. Int J Cardiovasc Imaging. 2016 May;32(5):743–52. doi: 10.1007/s10554-015-0832-6
5. Zherko OM. Clinical transthoracic echocardiography: praktik dlia vrachei. Minsk, RB: Al'fa-kniga; 2016. 832 p. (In Russ.)
6. Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.
7. Marino P, Little WC, Rossi A, Barbieri E, Anselmi M, Destro G, et al. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? J Am Soc Echocardiogr. 2002 Sep;15(9):935–43. doi: 10.1067/mje.2002.121196
8. Zherko OM, Olierko NP. Global remodeling of the heart with diastolic dysfunction of the left ventricle. Kardiologia v Belarusi. 2019;11(4):603–13. (In Russ.)
9. Zherko OM. Left ventricular filling pressure as a hemodynamic mechanism of the progression of chronic heart failure. Zdravookhranenie. 2019;(10):5–9. (In Russ.)
10. Zherko OM. Ultrasound diagnosis of elevated resting filling pressure of the left ventricle. Zdravookhranenie. 2019;(11):5–10. (In Russ.)

Submitted 11.02.2020

Accepted 25.03.2020

## Сведения об авторах:

Жерко О.М. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

## Information about authors:

Zherko O.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Ultrasound Diagnosis, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220013 г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра ультразвуковой диагностики. E-mail: zherco@mail.ru – Жерко Ольга Михайловна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Ultrasound Diagnosis. E-mail: zherco@mail.ru – Olga M. Zherko.

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ЖЕРКО О.М.<sup>1</sup>, ШКРЕБНЕВА Э.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 70-77.

## ULTRASONIC DIAGNOSING OF THE LEFT VENTRICLE REMODELLING IN CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

ZHERKO O.M.<sup>1</sup>, SHKREBNEVA E.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(2):70-77.

### Резюме.

Цель исследования – разработать комплексные ультразвуковые критерии ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсохрФВ).

Материал и методы. В 2017-2019 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска выполнено клинко-инструментальное исследование 246 пациентов в возрасте 71 [64; 78] года, на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» – 88 пациентов в возрасте 64 [58; 70] лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, после которого прошло не менее полугода, ХСН. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек, легких. Эхокардиография и 2D Speckle Tracking выполнялись на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия), Vivid E9 (GE Healthcare, США).

Результаты. Ведущими структурно-функциональными аномалиями левого желудочка (ЛЖ), взаимосвязанными с развитием ХСНсохрФВ, являются диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ I и II типов, оперативная жесткость ЛЖ  $>0,19$  мм рт. ст./мл, индексы массы миокарда ЛЖ у мужчин  $>124,8$  г/м<sup>2</sup>, у женщин  $>109,6$  г/м<sup>2</sup>, скорости пиков  $s'_{\text{septal}} \leq 8$  см/сек,  $s'_{\text{lateral}} \leq 9$  см/сек, связанные с тяжестью ДД и повышением давления наполнения ЛЖ, индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ  $E/e'_{\text{septal}} > 7,72$ ,  $E/e'_{\text{lateral}} > 6,4$ ,  $E/e'_{\text{среднее}} > 5,67$ , скорости  $e'_{\text{septal}} \leq 7$  см/сек,  $e'_{\text{lateral}} \leq 8$  см/сек. Прогностическими для ХСНсохрФВ являются аномалии сегментарных систолических деформаций ЛЖ: индекс механической дисперсии  $>54,69$  мсек, дельта времени до пиковой продольной деформации ЛЖ  $>136$  мсек, глобальный постсистолический индекс ЛЖ  $>5,24\%$ , глобальная пиковая систолическая скорость деформации  $>-1,1$  с<sup>-1</sup>, глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ  $\leq 10,18$  мм, отношения ФВ ЛЖ/GLSAvg  $\leq 3,37$ .

Заключение. Ведущими патофункциональными аномалиями, взаимосвязанными с развитием ХСНсохрФВ, являются диастолическая дисфункция, механическая дисперсия и диссинергия ЛЖ.

Ключевые слова: трансторакальная эхокардиография, 2D Speckle Tracking эхокардиография, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, левый желудочек, диастолическая дисфункция.

### Abstract.

Objectives. To develop comprehensive ultrasound criteria of the left ventricle (LV) remodelling in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

**Material and methods.** In 2017-2019, a clinical and instrumental study of 246 patients aged 71 [64; 78] years was performed on the basis of the First City Clinical Hospital in Minsk, and 88 patients aged 64 [58; 70] years were studied on the basis of Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology. Criteria for inclusion in the study: sinus rhythm, essential arterial hypertension, chronic coronary heart disease, past myocardial infarction, after which at least six months have passed, CHF. Exclusion criteria: primary mitral regurgitation, mitral stenosis, mitral valve repair or prosthetics, congenital heart defects, acute and chronic diseases of the kidneys, lungs. Echocardiography and 2D Speckle Tracking were performed on ultrasonic devices Siemens Acuson S1000 (Germany), Vivid E9 (GE Healthcare, USA).

**Results.** Structural and functional abnormalities of the left ventricle (LV) related to the development of HFpEF are LV diastolic dysfunction (DD) of types I and II, LV operative stiffness  $>0.19$  mm Hg/ml, LV myocardial mass indices for men  $>124.8$  g/m<sup>2</sup>, for women  $>109.6$  g/m<sup>2</sup>, peak velocities  $s'_{\text{septal}} \leq 8$  cm/s,  $s'_{\text{lateral}} \leq 9$  cm/s, associated with the severity of DD and increased LV filling pressure indices, LV early diastolic filling indices  $E/e'_{\text{septal}} > 7.72$ ,  $E/e'_{\text{lateral}} > 6.4$ ,  $E/e'_{\text{average}} > 5.67$ , peak velocities  $e'_{\text{septal}} \leq 7$  cm/s,  $e'_{\text{lateral}} \leq 8$  cm/s. Anomalies of segmental and global LV systolic strain are predictive for HFpEF: LV mechanical dispersion index  $>54.69$  ms, delta time to LV peak longitudinal strain  $>136$  ms, LV global post-systolic index  $>5.24\%$ , global peak systolic strain rate  $>-1,1$  s<sup>-1</sup>, LV global peak longitudinal displacement  $\leq 10.18$  mm, LV EF/GLS<sub>Avg</sub> ratios  $\leq -3.37$ .

**Conclusions.** The leading pathofunctional anomalies that are interconnected with the development of HFpEF are LV diastolic dysfunction, mechanical dispersion and dyssynergia.

**Key words:** transthoracic echocardiography, 2D Speckle Tracking echocardiography, chronic heart failure with preserved ejection fraction, left ventricle, diastolic dysfunction.

В общей популяции лиц старше 60 лет около 4,9% имеют хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсохрФВ). ХСНсохрФВ развивается при комбинации факторов риска, специфических этиологических факторов и коморбидности: возраста, женского пола, ожирения, эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), инфильтративных, метаболических, иммунных и воспалительных влияний и др. Ведущими патофизиологическим механизмами повреждения миокарда являются интерстициальный фиброз, воспаление, эндотелиальная дисфункция, ухудшение ауторегуляции микроциркуляторного русла, увеличение конечной диастолической жесткости миокарда левого желудочка [1-3]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), характеризующая желудочковый выброс, то есть изменение объема желудочка не должно рассматриваться как единственная мера сократимости, так как может оставаться неизменной при значительно сниженной глобальной систолической функции ЛЖ [4]. Необходимы комплексные ультразвуковые критерии оценки ремоделирования ЛЖ при ХСНсохрФВ, в том числе с использованием технологии 2D Speckle Tracking эхокардиографии (STE).

Цель исследования – разработать комплексные ультразвуковые критерии ремоделирования ЛЖ при ХСНсохрФВ.

## Материал и методы

В 2017-2019 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» (1 ГКБ) г. Минска выполнено клинко-инструментальное исследование 246 пациентов в возрасте 71 [64; 78] года, на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (МНПЦХ) – 88 пациентов в возрасте 64,0 [58,0; 70,0] лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная АГ, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) ЛЖ, после которого прошло не менее полугодия, необходимых для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН, информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек, легких.

У пациентов определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКТ) выполнялась в 1 ГКБ на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия), STE – в МНПЦХ на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). Фракция выброса ЛЖ

рассчитывались биплановой методикой дисков Simpson. Масса миокарда ЛЖ определялась по алгоритму площадь-длина в 2D-режиме. Измерение пиковых скоростей раннедиастолического и систолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца –  $e'_{\text{septal}}$ ,  $e'_{\text{lateral}}$ ,  $s'_{\text{septal}}$  и  $s'_{\text{lateral}}$  выполнялось в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии по стандартной методике. Расчет средней скорости раннедиастолического движения  $e'_{\text{среднее}}$  производился путем усреднения значений скоростей  $e'_{\text{septal}}$  и  $e'_{\text{lateral}}$ . Индексы раннего диастолические наполнения ЛЖ определялись при соотношении скорости пика Е трансмитрального потока и скоростей  $e'$  [5]. Оперативная жесткость миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$$K_{LV} = [70 \text{ ms} / (DT_E - 20 \text{ ms})]^2, \text{ мм рт. ст./мл,}$$

где:

$K_{LV}$  – жесткость миокарда ЛЖ,

$DT_E$  – время замедления пика Е трансмитрального диастолического кровотока [6].

ХСН, типы диастолической дисфункции (ДД), повышение давления наполнения ЛЖ диагностированы на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов [1, 2, 7].

Программой постобработки изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) выполнены расчеты средней глобальной продольной деформации ЛЖ ( $GLS_{\text{Avg}}$ ), пиковых систолических продольных деформаций, индексов раннего систолического растяжения, постсистолических индексов, времени до пика систолической продольной деформации, пикового продольного смещения, пиковой систолической скорости деформации 17 сегментов ЛЖ.

Индекс механической дисперсии миокарда ЛЖ определен как стандартное отклонение среднего значения времени до пиковых продольных деформаций 12 базальных и средних сегментов ЛЖ. Дельта времени до пиковой продольной деформации рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным периодами времени до пиковых продольных деформаций 12 сегментов ЛЖ. Индекс механической диссинергии миокарда ЛЖ определен как стандартное отклонение среднего значения пиковых систолических продольных деформаций 12 сегментов [8, 9]. Глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ, глобальная пиковая систолическая скорость деформации получены путем расчета среднего

значения соответствующих показателей 17 сегментов ЛЖ. Отношение ФВ ЛЖ/ $GLS_{\text{Avg}}$  определялось для оценки глобальной систолической функции ЛЖ.

В контрольные группы включены пациенты 1 ГКБ (n=75) и МНПЦХ (n=49) без ХСН, в основные группы – пациенты 1 ГКБ (n=100) и МНПЦХ (n=39) с ХСНсохрФВ с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , соответственно.

Для статистического анализа создана база данных в среде Excel-2013, ее статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v6.0). Результаты оценивали с использованием непараметрических методов, количественные значения изучаемых показателей представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Для сравнения по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни. Сравнение по качественным признакам выполнялось путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия  $\chi^2$ . Для оценки зависимости между рассматриваемыми признаками рассчитывался коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ использовался при разработке ультразвуковых диагностических критериев структурно-функционального ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Контрольная и основная группы пациентов 1 ГКБ сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте и степени АГ, статистически значимо отличались по частоте заболеваемости хронической ИБС, перенесенного ИМ ЛЖ, уровням NT-proBNP, показателям, характеризующим структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ (табл. 1).

По данным корреляционного анализа Спирмена определены статистически значимые взаимосвязи между ХСНсохрФВ и ДД ЛЖ ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ), оперативной жесткостью ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), индексом массы миокарда и концентрической гипертрофией ЛЖ ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), скоростями  $e'_{\text{septal}}$  ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ),  $e'_{\text{lateral}}$  ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ), индексами наполнения ЛЖ  $E/e'_{\text{septal}}$  ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ),  $E/e'_{\text{lateral}}$  ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ),  $E/e'_{\text{среднее}}$  ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ), пиками систолических скоростей  $s'_{\text{septal}}$  ( $r=-0,61$ ,

Таблица 1 – Основные характеристики пациентов контрольной и основной групп пациентов 1-ой Городской клинической больницы

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	67 [64; 75]	72 [66; 78]	U=3077,0, p=0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 [27,0; 36,1]	30,6 [27,1; 33,7]	U=3539,5 p=0,44
АГ, % (n)	100 (75)	100 (100)	-
АГ, степень	2 [2; 3]	2 [2; 3]	$\chi^2=3,37$ , p=0,50
ИБС, % (n)	65,3 (49)	94,0 (94)	$\chi^2=23,10$ , p<0,001
Перенесенный ИМ, % (n)	8,0 (6)	28,0 (28)	$\chi^2=11,19$ p=0,0008
NT-proBNP, пг/мл	75 [47; 104]	284 [201; 404]	U=0,00, p<0,001
ДД ЛЖ, % (n)	50,7 (38)	74,0 (74)	$\chi^2=85,72$ , p<0,001
Повышение давления наполнения ЛЖ, % (n)	0	6,0 (6)	$\chi^2=9,58$ , p=0,008
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,7 [101,1; 131,7]	120,2 [102,3; 145,0]	U=8911,5 p=0,55
Жесткость ЛЖ, мм рт. ст./мл	0,16 [0,10; 0,24]	0,26 [0,20; 0,35]	U=2002,0, p<0,001
e' <sub>septal</sub> , см/сек	9 [7; 11]	7 [6; 8]	U=2172,5, p<0,001
e' <sub>lateral</sub> , см/сек	10 [8; 12]	7 [6; 9]	U=2133,5, p<0,001
E/e' <sub>septal</sub>	6,0 [5,2; 7,8]	9,0 [7,0; 11,0]	U=2149,0, p<0,001
E/e' <sub>lateral</sub>	5,5 [4,2; 6,8]	7,7 [6,4; 9,8]	U=1972,5, p<0,001
E/e' <sub>среднее</sub>	5,3 [4,5; 7,2]	8,5 [6,6; 10,5]	U=1906,0, p<0,001
s' <sub>septal</sub> , см/сек	10 [9; 11]	8 [7; 9]	U=2234,5, p<0,001
s' <sub>lateral</sub> , см/сек	11 [9; 12]	8 [7; 9]	U=2146,0, p<0,001

p<0,001), s'<sub>lateral</sub> (r=-0,65, p<0,001).

У 74,0% пациентов с ХСНсохрФВ диагностирована ДД ЛЖ: в 29% наблюдений ДД ЛЖ I типа (замедленной релаксации); в 45% – II типа (псевдонормализации), в том числе в 6% случаев с повышенным в покое давлением наполнения ЛЖ.

Прогностическими для ХСНсохрФВ являются индексы массы миокарда ЛЖ у мужчин >124,8 г/м<sup>2</sup>, у женщин >109,6 г/м<sup>2</sup>, оперативная жесткость ЛЖ >0,19 мм рт. ст./мл. Установлены прогностические для ХСНсохрФВ функциональные аномалии ЛЖ: значения пиковых скоростей e'<sub>septal</sub> ≤ 7 см/сек и e'<sub>lateral</sub> ≤ 8 см/сек, индексы наполнения ЛЖ E/e'<sub>septal</sub> > 7,72, E/e'<sub>lateral</sub> > 6,4, E/e'<sub>среднее</sub> > 5,67, пиковые систолические скорости s'<sub>septal</sub> ≤ 8 см/сек и s'<sub>lateral</sub> ≤ 9 см/сек (табл. 2).

Контрольная и основная группы пациентов МНПЦХ сопоставимы по возрасту, частоте заболеваемости эссенциальной АГ и ее степени, ИБС, перенесенного ИМ, величине ФВ ЛЖ, достоверно различались по показателям STE, характеризующим механическую дисперсию и диссинергию ЛЖ (табл. 3).

По данным корреляционного анализа Спирмена определены статистически значимые

взаимосвязи между ХСНсохрФВ и аномалиями локальных и глобальных систолических деформаций: индексом механической дисперсии (r=0,45, p<0,001), дельтой времени до пиковой продольной деформации ЛЖ (r=0,39, p=0,0002), глобальным постсистолическим индексом ЛЖ (r=0,54, p<0,001), средней пиковой систолической скоростью деформации (r=0,59, p<0,001), глобальным пиковым продольным смещением ЛЖ (r=-0,76, p<0,001); между GLS<sub>Avg</sub> и индексом механической дисперсии (r=0,49, p<0,001), глобальным индексом раннего систолического растяжения (r=0,43, p<0,001), глобальным постсистолическим индексом ЛЖ (r=0,54, p<0,001); между индексом механической дисперсии и отношением ФВ/GLS<sub>Avg</sub> (r=-0,56, p<0,001).

Прогностическими для ХСНсохрФВ являются индекс механической дисперсии >54,69 мсек, дельта времени до пиковой продольной деформации ЛЖ >136 мсек, глобальный постсистолический индекс ЛЖ >5,24%, отношение ФВ/GLS<sub>Avg</sub> ≤ -3,37, значения средней пиковой систолической скорости деформации >-1,1 с<sup>-1</sup>, значения среднего пикового продольного смещения ЛЖ ≤10,18 мм (табл. 4).



Таблица 2 – Качество прогностических критериев ХСНсохрФВ по данным ROC-анализа

Критерий	AUC (95% ДИ) при $p < 0,0001$	Индекс Юдена	Чувстви- тельность, % (95% ДИ)	Специфич- ность, % (95% ДИ)	+LR (95% ДИ)	-LR (95% ДИ)
Индекс массы ЛЖ $>124,8$ г/м <sup>2</sup> у мужчин	0,84 (0,78-0,89)	0,52	74,6 (66,2-81,8)	77,3 (65,3-86,7)	3,28 (2,1-5,2)	0,33 (0,2-0,5)
Индекс массы ЛЖ $>109,6$ г/м <sup>2</sup> у женщин	0,88 (0,92-0,92)	0,64	88,7 (79,0-95,0)	75,5 (66,0-83,5)	3,62 (2,5-5,1)	0,15 (0,08-0,3)
Жесткость ЛЖ $>0,19$ мм рт.ст./мл	0,74 (0,67-0,80)	0,41	75,0 (65,3-83,1)	65,8 (54,0-76,3)	2,19 (1,6-3,1)	0,38 (0,3-0,6)
$e'_{\text{septal}} \leq 7$ см/сек	0,81 (0,74-0,87)	0,41	84,7 (54,4-74,5)	76,4 (64,9-85,6)	2,75 (1,8-4,3)	0,46 (0,3-0,6)
$e'_{\text{lateral}} \leq 8$ см/сек	0,80 (0,72-0,85)	0,42	70,0 (59,0-79,0)	75,4 (60,9-82,0)	2,84 (1,8-3,8)	0,40 (0,3-0,6)
$E/e'_{\text{septal}} > 7,72$	0,85 (0,78-0,90)	0,53	67,8 (57,1-77,2)	85,7 (74,6-93,3)	4,74 (3,5-7,5)	0,38 (0,2-0,5)
$E/e'_{\text{lateral}} > 6,4$	0,83 (0,76-0,89)	0,52	75,6 (65,4-84,0)	76,1 (64,1-85,7)	3,16 (2,5-4,9)	0,32 (0,2-0,5)
$E/e'_{\text{среднее}} > 5,67$	0,86 (0,80-0,91)	0,59	89,0 (80,7-94,6)	70,3 (57,6-81,1)	3,0 (2,5-4,7)	0,16 (0,1-0,3)
$s'_{\text{septal}} \leq 8$ см/сек	0,87 (0,80-0,92)	0,56	68,2 (57,2-77,9)	88,1 (77,1-95,1)	5,75 (4,2-8,7)	0,36 (0,2-0,4)
$s'_{\text{lateral}} \leq 9$ см/сек	0,88 (0,82-0,93)	0,55	80,0 (56,7-77,0)	74,6 (73,9-92,5)	4,45 (2,5-8,0)	0,38 (0,3-0,5)

Таблица 3 – Характеристика пациентов контрольной и основной групп пациентов МНПЦХ

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	64 [59; 71]	62 [56; 69]	U=834,5, p=0,31
АГ, % (n)	98,0 (48)	100,0 (39)	$\chi^2=1,63$ , p=0,44
АГ, степень	2 [2; 2]	2 [2; 2]	$\chi^2=1,30$ , p=0,73
ИБС, % (n)	85,7 (42)	97,4 (37)	$\chi^2=1,37$ , p=0,24
Перенесенный ИМ, % (n)	2,0 (1)	5,1 (2)	$\chi^2=0,67$ , p=0,41
ФВ ЛЖ, %	62,0 [60,0; 65,0]	62,0 [58,0; 64,0]	U=804,0, p=0,20
GLS <sub>Avg</sub> , %	-21,2 [-22,1; -19,9]	-15,8 [-16,6; -14,2]	U=19,50, p<0,001
Индекс механической дисперсии ЛЖ, мсек	45,69 [37,03; 53,22]	60,13 [50,90; 74,52]	U=456,0, p<0,001
Дельта времени до пиковой продольной деформации ЛЖ, мсек	135,0 [110,0; 161,5]	176,0 [157,0; 238,0]	U=256,0, p<0,001
Глобальный постсистолический индекс ЛЖ, мсек	2,71 [1,47; 5,06]	8,41 [4,00; 16,29]	U=356,5, p<0,001
Глобальная пиковая систолическая скорость деформации ЛЖ, с <sup>-1</sup>	-1,28 [-1,49; -1,11]	-1,02 [-1,14; -0,95]	U=245,0, p<0,001
Глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ, мм	11,53 [10,41; 12,06]	8,35 [7,29; 9,88]	U=632,0, p=0,007
ФВ/GLS <sub>Avg</sub>	-3,17 [-3,73; -2,77]	-4,07 [-6,88; -3,59]	U=487,0, p<0,001

## Обсуждение

Фундаментальной морфологической основой ремоделирования ЛЖ и ключевым фактором, способствующим развитию и прогрессии ХСН, является фиброз. Фиброз при ХСНсохрФВ многогранен: вызван повышенным напряжением стенок ЛЖ вследствие диастолической и систолической желудочковой дисфункции, связан с АГ, старением, т. к. с возрастом увеличивается производство коллагена, а его деградация становится менее эффективной. Таким образом, при ХСНсохрФВ формируется «хронический фиброзный ответ» [10], степень выраженности фиброза имеет значительную корреляцию с ДД ЛЖ [11].

Снижение скоростей раннего диастолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца  $e'_{\text{septal}}$  и  $e'_{\text{lateral}}$  при ХСНсохрФВ взаимосвязано с тяжестью ДД ЛЖ ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$  и  $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ ) и с повышением давления наполнения ЛЖ ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ). Индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $E/e'_{\text{septal}}$ ,  $E/e'_{\text{lateral}}$ ,  $E/e'_{\text{среднее}}$ ) статистически значимо коррелируют с тяжестью ДД ЛЖ ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,50$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), повышением давления наполнения ЛЖ ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,56$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, установленные функ-

циональные аномалии при ХСНсохрФВ связаны с ДД и повышенным давлением наполнения ЛЖ, что указывает на их прогностическую и диагностическую значимость.

ХСНсохрФВ и снижение значений  $GLS_{\text{Avg}}$  взаимосвязаны с аномалиями локальных продольных систолических деформаций ЛЖ: увеличением механической дисперсии и диссинергии миокарда ЛЖ. В норме все сегменты ЛЖ сокращаются синхронизировано, энергия миокарда эффективно используется для выброса крови из желудочка. Механические и электрические изменения ЛЖ тесно связаны, регионарную гетерогенность сокращения ЛЖ можно рассматривать как механические последствия электрических изменений и аномалий ткани [4, 8, 9]. Показателями, характеризующими электрические аномалии миокарда ЛЖ, являются индексы механической дисперсии и дельта времени до пиковой продольной деформации ЛЖ. При ишемии, фиброзе формируются региональные различия электрических и механических свойств миокарда. Межсегментарные различия в сократимости приводят к неоднородности сокращения – механической дисперсии, искажению систолической функции миокарда, постсистолическим деформациям, когда сегменты, активированные ранее и позднее, сокращаются в разное время, что приводит к диссинхронизированным характеристикам сокраще-

Таблица 4 – Качество прогностических критериев ХСНсохрФВ по данным STE

Критерий	AUC (95% ДИ) при $p<0,0001$	Индекс Юдена	Чувстви- тельность, % (95% ДИ)	Специфич- ность, % (95% ДИ)	+LR (95% ДИ)	-LR (95% ДИ)
Индекс механической дисперсии ЛЖ $>54,69$ мсек	0,76 (0,66-0,85)	0,51	71,8 (55,1-85,0)	79,6 (65,7-89,8)	3,52 (2,0-6,3)	0,35 (0,2-0,6)
Дельта времени до пиковой продольной деформации $>136$ мсек	0,83 (0,73-0,91)	0,52	88,6 (73,3-96,8)	63,6 (47,8-77,6)	2,44 (1,6-3,7)	0,18 (0,07-0,5)
Глобальный постсистолический индекс ЛЖ $>5,24\%$	0,83 (0,72-0,91)	0,52	65,5 (45,7-82,1)	86,5 (71,2-95,5)	4,85 (2,1-11,4)	0,4 (0,2-0,7)
ФВ ЛЖ/ $GLS_{\text{Avg}} \leq -3,37$	0,78 (0,67-0,86)	0,64	92,3 (79,1-98,4)	71,4 (56,7-83,4)	3,23 (2,1-5,1)	0,11 (0,04-0,3)
Глобальная пиковая скорость деформации $>-1,1 \text{ c}^{-1}$	0,85 (0,75-0,92)	0,85	68,6 (50,7-83,1)	84,4 (70,5-93,5)	4,41 (2,2-9,0)	0,37 (0,2-0,6)
Глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ $\leq 10,18$ мм	0,94 (0,86-0,98)	0,79	94,3 (80,8-99,3)	84,4 (80,8-99,3)	6,06 (3,1-12,0)	0,068 (0,02-0,3)

ния. Механическая дисперсия ЛЖ коррелирует со степенью фиброза миокарда [4, 8, 9, 12]. В норме механическая дисперсия ЛЖ, определяемая по данным STE, минимальна и составляет не более 2% [4, 9].

Функциональным и гемодинамическим последствием диссинхронизации локальных продольных систолических деформаций является задержка наступления и снижение глобальной релаксации в диастолу, повышение давления наполнения ЛЖ [8]. Так как продольную сократительную функцию в значительной мере определяют сокращения субэндокардиального слоя, снижение продольной деформации у лиц с ХСНсохрФВ может быть связано с субэндокардиальным фиброзом [11]. Таким образом, разработанные показатели STE отражают морфологические особенности ЛЖ и являются ведущими патофункциональными аномалиями, взаимосвязанными с развитием ХСНсохрФВ.

## Заключение

1. Ведущими структурно-функциональными аномалиями ЛЖ, взаимосвязанными с развитием ХСНсохрФВ, являются диастолическая дисфункция ЛЖ I и II типов, оперативная жесткость миокарда ЛЖ  $>0,19$  мм рт. ст./мл, индексы массы миокарда ЛЖ у мужчин  $>124,8$  г/м<sup>2</sup>, у женщин  $>109,6$  г/м<sup>2</sup>, скорости систолических пиков движения митрального фиброзного кольца  $s'_{\text{septal}} \leq 8$  см/сек,  $s'_{\text{lateral}} \leq 9$  см/сек, а также связанные с тяжестью ДД и повышением давления наполнения ЛЖ пиковые скорости раннего диастолического движения митрального фиброзного кольца  $e'_{\text{septal}} \leq 7$  см/сек,  $e'_{\text{lateral}} \leq 8$  см/сек, индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ  $E/e'_{\text{septal}} > 7,72$ ,  $E/e'_{\text{lateral}} > 6,4$ ,  $E/e'_{\text{среднее}} > 5,67$ .

2. Ведущими патофункциональными аномалиями, взаимосвязанными с развитием ХСНсохрФВ, являются аномалии локальных и глобальной систолических деформаций ЛЖ – механическая дисперсия и диссинергия миокарда ЛЖ: индекс механической дисперсии  $>54,69$  мсек, дельта времени до пиковой продольной деформации ЛЖ  $>136$  мсек, глобальный постсистолический индекс ЛЖ  $>5,24\%$ , глобальная пиковая систолическая скорость деформации  $>-1,1$

с<sup>-1</sup>, глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ  $\leq 10,18$  мм, отношения ФВ ЛЖ / GLS<sub>Avg</sub>  $\leq -3,37$ .

## Литература

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski [et al.] // Eur. Heart J. – 2016 Jul. – Vol. 37, N 24. – P. 2129–2200.
2. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske [et al.] // Eur. Heart J. – 2019 Oct. – Vol. 40, N 40. – P. 3297–3317.
3. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation / C. W. Yancy [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128, N 16. – P. 240–327.
4. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / J. Celutkienė [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018 Dec. – Vol. 20, N 12. – P. 1615–1633.
5. Жерко, О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография : практ. рук. для врачей / О. М. Жерко. – Минск : Альфа-книга, 2016. – 832 с.
6. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans / M. J. Garcia [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001 Feb. – Vol. 280, N 2. – P. H554–H561.
7. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314.
8. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2017. – 965 p.
9. Collier, P. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography / P. Collier, D. Phelan, A. Klein // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017 Feb. – Vol. 69, N 8. – P. 1043–1056.
10. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology / R. A. de Boer [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 272–285.
11. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF / M. Y. Su [et al.] // JACC. Cardiovasc. Imaging. – 2014 Oct. – Vol. 7, N 10. – P. 991–997.
12. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions / K. Russell [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2013 Oct. – Vol. 305, N 7. – P. H996–H1003.

Поступила 02.03.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul;37(24):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641
3. Yancy CW, Biykem MJ, Butler BJ, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2013;128(16):240-327.
4. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Dec;20(12):1615-1633. doi: 10.1002/ejhf.1330
5. Zherko OM. Clinical transthoracic echocardiography: praktikum dlia vrachei. Minsk, RB: Al'fa-kniga; 2016. 832 p. (In Russ.)
6. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL, Smedira N, Rodriguez L, Prior D, et al. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Feb;280(2):H554-61.
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
8. Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.
9. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb;69(8):1043-1056. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012
10. de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Diez J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):272-285. doi: 10.1002/ejhf.1406
11. Su MY, Lin LY, Tseng YH, Chang CC, Wu CK, Lin JL, et al. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):991-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.04.022
12. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Oct;305(7):H996-1003. doi: 10.1152/ajpheart.00191.2013

Submitted 02.03.2020

Accepted 25.03.2020

## Сведения об авторах:

Жерко О.М. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Шкрёбнева Э.И. – заведующая отделением функциональной диагностики, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

## Information about authors:

Zherko O.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Ultrasound Diagnosis, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Shkrebnova E.I. – head of the Department of Physiologic Diagnosis, Minsk Scientific - Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220013 г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра ультразвуковой диагностики. E-mail: zherco@mail.ru – Жерко Ольга Михайловна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Ultrasound Diagnosis. E-mail: zherco@mail.ru – Olga M. Zherko.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С УЧЕТОМ ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ С 2014 ПО 2019 гг.

КАРПУК Н.А.<sup>1</sup>, РУБНИКОВИЧ С.П.<sup>2</sup>, БОГИНСКИЙ О.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Витебский областной клинический стоматологический центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 78-88.

## THE POSSIBILITIES OF CYTOLOGIC DIAGNOSIS IN PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH PRECANCEROUS DISEASES OF THE ORAL MUCOSA TAKING INTO ACCOUNT THEIR PREVALENCE IN VITEBSK REGION FROM 2014 TO 2019

KARPUK N.A.<sup>1</sup>, RUBNIKOVICH S.P.<sup>2</sup>, BOGINSKIY O.Y.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Vitebsk Regional Clinical Dental Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(2):78-88.

### Резюме.

Цель – анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (ПЗСОР) в Витебской области с 2014 по 2019 гг. и обоснование цитологического принципа скрининга и диспансеризации пациентов.

Материал и методы. Проведен анализ распространенности нозологических форм ПЗСОР в Витебской области с 2014 по 2019 гг. Проводили оценку репрезентативности цитологического мазка шестью способами (по 20 мазков на каждый) с использованием: стоматологического шпателя и обычного предметного стекла; цитощетки «Юнона» и обычного предметного стекла; стоматологического шпателя и предметного стекла с адгезивным покрытием; цитощетки «Юнона» и предметного стекла с адгезивным покрытием; обычного предметного стекла; предметного стекла с адгезивным покрытием.

Результаты. Анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта в Витебской области с 2014 по 2019 гг. показал ежегодное увеличение числа пациентов с ПЗСОР, среди которых преобладали ПЗСОР, подлежащие хирургическому лечению. Наиболее распространенными нозологическими формами явились лейкоплакия и папиллома слизистой оболочки рта (СОР). Если в 2014 году на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области находились 269 пациентов с ПЗСОР, то в 2019 году – уже 685 пациентов. При сравнении шести способов забора цитологического материала для оценки состояния эпителия СОР установлено, что использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием является высокоинформативным (95%) способом получения клеточного материала, что позволяет рекомендовать его как инструмент диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОР.

Заключение. Для повышения эффективности диагностики опухолевой трансформации эпителия СОР на максимально ранних стадиях обоснован цитологический принцип диспансеризации пациентов с ПЗСОР.

*Ключевые слова:* предопухолевые заболевания, слизистая оболочка рта, дисплазия, скрининг, диспансеризация.

### Abstract.

Objectives. To analyze the prevalence of nosological forms of precancerous diseases of the oral mucosa (PDOM) in

Vitebsk Region from 2014 to 2019 and to substantiate the cytologic principle of screening and prophylactic medical examination of patients.

**Material and methods.** The analysis of the prevalence of nosological forms of PDOM in Vitebsk Region from 2014 to 2019 was conducted. The representativeness of the cytologic smear was assessed in six ways (20 smears each) using: a dental spatula and a conventional slide; a «Yunona» cytoset and a conventional slide; a dental spatula and a slide with an adhesive coating; a «Yunona» cytoset and a slide with an adhesive coating; a conventional slide; a slide with an adhesive coating.

**Results.** The analysis of the prevalence of nosological forms of precancerous diseases of the oral mucosa in Vitebsk Region from 2014 to 2019 has shown an annual increase in the number of patients with PDOM, among which PDOM that are subject to surgical treatment predominate. The most common nosological forms were leukoplakia and papilloma of the oral mucosa (OM). If in 2014 there were 269 patients with PDOM under dispensary observation in dental health institutions of Vitebsk Region, in 2019 there were already 685 patients.

When comparing the six-way sampling of the cytologic material for the evaluation of OM epithelial status it has been found that the use of a combination of cytometry and slides with an adhesive coating is a highly informative (95%) method of obtaining cellular material, which allows to recommend it as an instrument for dispensary observation of patients with PDOM.

**Conclusions.** To improve the effectiveness of diagnosing of tumor transformation of the OM epithelium at the earliest possible stages, the cytologic principle of prophylactic medical examination of patients with PDOM is justified.

**Key words:** *precancerous diseases, oral mucosa, dysplasia, screening, prophylactic medical examination.*

Республика Беларусь входит в группу стран с высоким риском развития злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (СОР). В 2016 году вновь выявлено 708 случаев опухолей СОР, что на 33% превышает показатель 2011 года (474 случая). Смертность в 2011 году составляла 3,1, а в 2016 – 3,8 человек на 100 000 населения. При этом интенсивный показатель «Отношение смертности к заболеваемости в %» был снижен с 62% в 2011 году до 50,7% в 2016 году [1].

Официальных данных статистической отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) по распространенности предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (ПЗСОР) и количеству пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении с данной патологией, нет. При этом очевидным является тот факт, что у данной группы пациентов риск злокачественного роста во рту превышает общепопуляционный. Отсутствуют также данные о частоте встречаемости и этиопатогенетической структуре (наличие/отсутствие дисплазии) ПЗСОР у населения Республики Беларусь. Механизмы же патогенеза ПЗСОР излагаются, как правило, в виде гипотез. Несомненно, что недостаточные знания об этиологии и патогенезе ПЗСОР, разнообразие клинических проявлений, сложности с организацией морфологических исследований и трактовкой результатов затрудняют их диагностику. К числу проблем практической стоматологии относятся вопросы тщательного отбора пациентов

с риском возникновения рака СОР и контроля за их состоянием.

Необходимо отметить, что у рака СОР есть поддающаяся выявлению преинвазивная и ранняя инвазивная стадии. Более чем в половине случаев рак СОР развивается на фоне клинически определяемых ПЗСОР. В связи с этим в снижении заболеваемости и смертности от рака СОР важнейшее значение имеет ранняя диагностика и рациональное лечение ПЗСОР [2].

Эпителий СОР относится к тканям с высокой интенсивностью пролиферации, что резко увеличивает частоту накопления мутаций при делении клеток и способствует развитию диспластических процессов с возможной последующей малигнизацией [3]. Дисплазия эпителия СОР представляет собой нестабильную патологическую форму, не имеет присущей только ей клинической симптоматики. На определенных этапах своего развития процесс обратим (1 и 2 степень), поэтому своевременное и рациональное лечение заболеваний СОР с дисплазией эпителия предотвращает развитие злокачественной опухоли [4]. В связи с этим изучение степени дисплазии эпителия при ПЗСОР во взаимосвязи с оценкой изменения пролиферативной активности эпителия СОР может служить критерием для определения характера течения и прогнозирования заболевания.

Главным диагностическим стандартом злокачественной трансформации является гистологический метод [5].

В Республике Беларусь планируется внедрение программы скрининга и организации работы по раннему выявлению злокачественных новообразований головы и шеи, осуществлению диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми заболеваниями головы и шеи. Ее цель – выделить группу пациентов, нуждающихся в более тщательном обследовании для своевременного выявления у них дисплазии эпителия или рака СОР [6].

Поэтому назрела необходимость в анализе распространенности нозологических форм ПЗСОР, разработке и научном обосновании принципа диспансеризации пациентов с ПЗСОР, направленного на раннее выявление пациентов с высоким риском рецидивирования и злокачественной трансформации эпителия.

Цель работы – анализ распространенности нозологических форм предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта в Витебской области с 2014 по 2019 гг. и обоснование цитологического принципа диспансеризации пациентов.

## Материал и методы

Анализ количества пациентов с ПЗСОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области с 2014 по 2019 гг., проводился по разработанной нами форме учета с включением нозологических форм ПЗСОР из классификации А.Л. Машкиллейсона (1970 г.) и приказов МЗ РБ. Эта форма была доведена до всех районных стоматологов Витебской области и представлялась как компонент годового отчета.

Оценку репрезентативности цитологического мазка проводили в зависимости от вида инструмента для забора цитологического материала с СОР и типа предметного стекла. Для исключения разрушающего воздействия воды и дезинфицирующих растворов на клеточные элементы используемые инструменты были стерильными и сухими.

Забор цитологического материала проводили шестью способами (по 20 мазков на каждый) с использованием:

- 1) стоматологического шпателя и обычного предметного стекла,
- 2) цитощетки «Юнона» и обычного предметного стекла,
- 3) стоматологического шпателя и предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine)

(Menzel (Thermo Scientific),

4) цитощетки «Юнона» и предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine) (Menzel (Thermo Scientific),

5) обычного предметного стекла,

6) предметного стекла с адгезивным покрытием (Polysine) (Menzel (Thermo Scientific).

Перед приготовлением препаратов испытуемые прополаскивали рот водой. Для проведения исследования каждый исполнитель обеспечивался информационными материалами по взятию цитологического материала СОР. Помимо этого, накануне исследования для всех исследователей проводили демонстрацию методик по забору цитологического материала, нанесению его на предметное стекло, окрашиванию, анализу полученного материала с использованием светового микроскопа.

Цитощетка вводилась рабочим концом в полость рта испытуемого, и выполнялось 2-4 оборота. За счет наличия щетинок на конце рабочей части инструмента происходил сбор и удержание цитологического материала с поверхности СОР. После этого осуществляли перенос собранного материала на предметное стекло за счет совершения вращательных и поступательных движений рабочей частью устройства по поверхности предметного стекла. На предметное стекло материал с цитощетки переносили с края стекла, противоположного от маркировки. Цитощетку прокатывали одним движением (не зигзагом) без нажима до получения тонкого равномерного мазка, после чего материал был готов к окрашиванию и микроскопическому цитологическому анализу.

Особенностью использования стоматологического шпателя являлась необходимость более интенсивного механического воздействия на слизистую для получения достаточного количества клеточного материала. Взятый шпателем материал также наносили на предметное стекло и равномерно в виде тонкого монослоя распределяли вдоль стекла, избегая чрезмерного механического воздействия во избежание травматизации клеток.

Одними из ключевых моментов любой методики являлись полноценность мазка и сохранность эпителиальных элементов. Удовлетворительный для оценки мазок характеризовался наличием хорошо визуализируемых клеток эпителия СОР. Оценку качества взятия цитологического материала со СОР проводили с использованием светового микроскопа Leica DM2500 при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$ .

## Результаты

В Республике Беларусь нозологические формы ПЗСОР обозначены 2-мя «онкологическими» и 2-мя «стоматологическим» приказами. Последними не предусмотрено понятие «предпухоловое заболевание слизистой оболочки рта», но отмечена необходимость в консультации врача-онколога. При этом нет критериев, в каком клиническом случае необходимо направлять пациента к врачу-онкологу, а в каком случае наблюдать самостоятельно. Проблема заключается в том, что облигатные предраки, указанные в «онкологических» приказах, практически не встречаются в практической работе врача-стома-

толога (кожный рог, кератоакантома, бородавчатый предрак, актинический хейлит, бородавчатая форма лейкоплакии, эритроплакия, гиперкератотическая форма красной волчанки, лейкедема), а актуальные нозологические формы, указанные в «стоматологических» приказах, не разделены по степени риска злокачественной трансформации (табл. 1).

В ходе проведенного анализа установлено, что общее число пациентов с ПЗСОР, состоявших на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения Витебской области с 2014 по 2019 год, увеличивалось с каждым годом (табл. 2) (номера приказов указаны в крайнем левом столбце таблицы).

Таблица 1 – Сравнение нозологических форм

Классификация А.Л. Машкиллейсона (1970 г.) (принята в 1977 году Комитетом по изучению опухолей головы и шеи)	Приказ МЗ РБ от 21.12.2010 № 1350 «О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний»	Приказ МЗ РБ от 28.01.2006 № 48 «О диспансеризации больных с онкологическими заболеваниями»	Приказ МЗ РБ от 26.12.2011 № 1245 «Об утверждении клинических протоколов стоматологического профиля»	Приказ МЗ РБ от 30.05.2011 № 558 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого и детского населения у врача- стоматолога»
<b>Облигатные предраки</b> 1. Болезнь Боуэна (дискератоз Боуэна). 2. Бородавчатый или узелковый предрак красной каймы губы. 3. Ограниченный гиперкератоз красной губы. 4. Абразивный преканцерозный хейлит Манганотти. 5. Пигментная ксеродерма. 6. Болезнь Кейра (эритроплазия Кейра). 7. Болезнь Педжера.	<b>Облигатные предраки</b> 1. Кожный рог. 2. Ограниченный гиперкератоз. 3. Кератоакантома. <b>Фоновые заболевания (процессы):</b> 1. Плоская форма лейкоплакии. 2. Хронические язвы и трещины губ. 3. Атмосферный и актинический хейлит.	<b>I-Б клиническая группа</b> 1. Постлучевой стоматит. 2. Состояние после операции по поводу доброкачественных опухолей мягких тканей (смешанная, сосудистая, папилломы, фибромы, миомы и др.). 3. Лейкоплакия (стадия пятна, веррукозная, эрозивно-язвенная стадия). 4. Лейкоплакия: стойкая ремиссия.	<b>Отмечена необходимость в консультации врача- онколога:</b> 1. Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык (K13.2). 2. Лейкоплакия идиопатическая (K13.20). 3. Лейкоплакия, связанная с употреблением табака (K13.21). 4. Эритроплакия (K13.22). 5. Лейкедема (K13.23). 6. Небо курильщика (K13.24). 7. Лишай красный плоский (проявления в полости рта) (L43.9).	1. Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта, включая язык (K13.2). 2. Волосатая лейко- плакия (K13.3). 3. Другие уточненные болезни губ (K13.08). 4. Болезни языка (K14). 5. Лишай плоский (L43). 6. Трещина цен- тральной части губы (K13.00) (хроническая трещина губы). 7. Другие уточненные болезни губ (K13.08). 8. Кератоакантома (D37.0). 9. Доброкачественные образования рта (D10.0-D10.3). 10. Гипертрофия десны (K06.1, K06.10) (фиброматоз). 11. Другие уточненные изменения десны и беззубого альвеолярного края (K06.8) (эпулис)
<b>Факультативные предраки:</b> 1. Лейкоплакия, плоская, эрозивная и веррукозная формы. 2. Папиллома и папилломатоз. 3. Кожный рог. 4. Кератоакантома. 5. Эрозивная и гиперкератотическая формы красного плоского лишая, красной волчанки.	<b>Факультативные предраки:</b> 1. Бородавчатая и эрозивная формы лейкоплакии. 2. Папиллома с ороговением. 3. Эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и красного плоского лишая. 4. Постлучевой хейлит.			



При этом наиболее распространенными нозологическими формами ПЗСОР оказались лейкоплакия (рис. 1) и папиллома СОР (рис. 2).

Алгоритм обследования и тактика ведения пациентов с ПЗСОР, подлежащих хирургическому лечению (в таблице 2 – «состояния после операции по поводу доброкачественных опухолей мягких тканей»), не вызывают затруднений, так как в этом случае гистологическое исследование иссеченной ткани является обязательным, и дальнейшая тактика ведения

пациента определяется морфологическим заключением. Однако иная ситуация складывается в отношении пациентов с ПЗСОР, не требующих хирургического лечения: тактика ведения и диспансеризации не обозначены и в связи с этим затруднены.

Согласно приказу № 558 [10] критериями эффективности диспансеризации у врачей-стоматологов являются следующие: стабилизация; ремиссия; без изменений; ухудшение. Этим же приказом у пациентов при ПЗСОР, в осно-

Таблица 2 – Количество пациентов с предопухолевыми заболеваниями слизистой оболочки рта, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля в Витебской области с 2014 по 2019 гг.

№ приказа	Нозологическая форма	Количество пациентов в год					
		2014	2015	2016	2017	2018	2019
48	Хирургическое лечение	<b>174</b>	<b>165</b>	<b>197</b>	<b>228</b>	<b>270</b>	<b>261</b>
48	• смешанная, сосудистая	5	6	4	5	8	7
48	• папилломы (всего)	61	78	81	87	92	104
1350	• папиллома с ороговением	14	17	21	25	29	34
1245	• папиллома без ороговения	47	61	60	62	63	70
48	• фибромы	24	23	30	38	47	43
48	• миомы	1	-	-	-	-	1
Нет в приказах	• ретенционная киста	46	30	35	57	64	54
	• эпюлис:	27	20	26	28	38	32
	фиброзный	8	8	17	12	20	20
	гемангиозный	2	-	4	1	1	-
	Преимущественно консервативное лечение	<b>95</b>	<b>145</b>	<b>183</b>	<b>256</b>	<b>312</b>	<b>424</b>
1350	Кожный рог	-	-	-	-	-	-
1350	Ограниченный гиперкератоз	3	3	4	3	2	1
1350	Кератоакантома	-	-	-	-	-	-
1350	Бородавчатый предрак	-	-	-	-	-	-
1350	Постлучевой хейлит	-	-	-	-	1	1
1350	Постлучевой стоматит	-	1	-	1	2	1
1350	Атмосферный хейлит	3	4	4	4	2	2
1350	Актинический хейлит	-	-	-	-	-	-
1350	Хронические трещины губ	5	7	4	12	14	12
1350	Хронические язвы губ	-	-	-	-	-	1
1350, 48	Плоская форма (стадия пятна) лейкоплакии	36	40	49	63	74	89
1350, 48	Веррукозная форма (стадия) лейкоплакии	17	14	16	18	9	4
1350, 48	Эрозивно-язвенная форма (стадия) лейкоплакии	4	6	5	4	2	1
1350, 48	Бородавчатая форма (стадия) лейкоплакии	-	-	-	-	-	-
1245	Лейкоплакия идиопатическая	-	-	1	1	-	1
48	Лейкоплакия: стойкая ремиссия	17	55	78	136	196	307
1245	Эритроплакия	-	-	-	-	-	-
1350	Эрозивно-язвенная форма красной волчанки	-	3	6	3	1	-
1350	Гиперкератотическая форма красной волчанки	-	-	-	-	-	-
1350, 1245	Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая	7	10	8	9	5	2
1350, 1245	Гиперкератотическая форма красного плоского лишая	3	2	9	3	4	2
1245	Лейкедема	-	-	-	-	-	-
Всего пациентов		<b>269</b>	<b>310</b>	<b>380</b>	<b>484</b>	<b>582</b>	<b>685</b>



Рисунок 1 – Количество пациентов с лейкоплакией СОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.

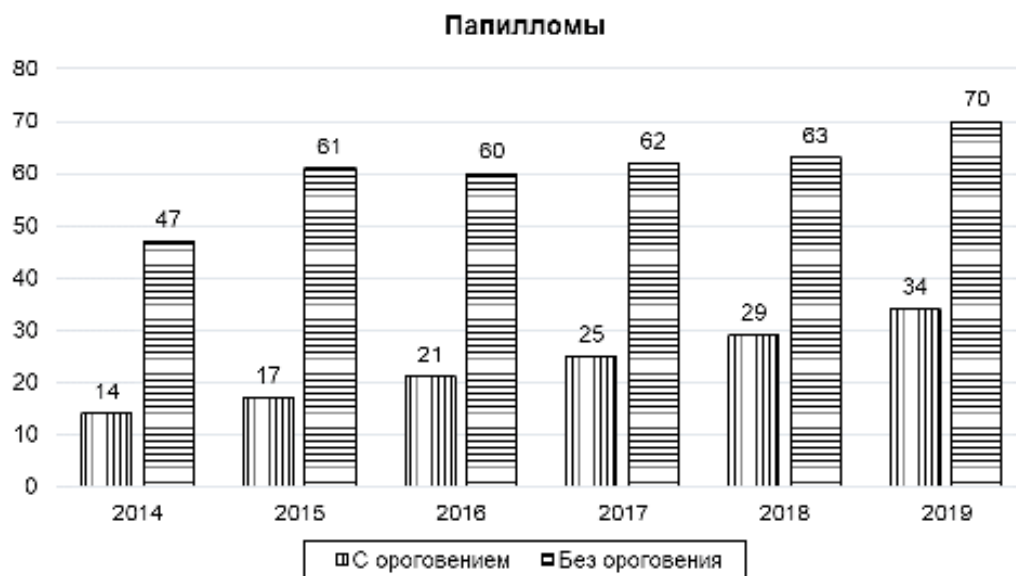


Рисунок 2 – Количество пациентов с папилломами СОР, находившихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.

ве которых лежит хроническое воспаление с нарушением ороговения и целостности СОР, предусмотрено проведение дополнительного исследования в процессе лечения (табл. 2). Однако алгоритм этих исследований и действий врача-стоматолога в зависимости от их результатов при обращении пациента с ПЗСОР не разработан, несмотря на ежегодное увеличение числа таких пациентов (рис. 3).

По мнению исследователей из США, па-

циенты с ПЗСОР, особенно с дисплазией, нуждаются в наблюдении за признаками раннего рака, что определяет необходимость в проведении биопсии [11]. Однако вопрос о влиянии биопсии как фактора, травмирующего СОР, относится к категории недостаточно изученных. При этом очевидно, что повторные биопсии – это дополнительная травматизация СОР, которая может негативно повлиять на дальнейшее течение патологического процесса.

### Цитологическое исследование материала СОР в стоматологической практике

Цитологическое исследование мазков с СОР является легко выполнимым и малоинвазивным методом, позволяющим выявлять ранние патологические изменения на клеточном уровне, в том числе при отсутствии видимых изменений со стороны эпителия СОР.

Всемирной организацией здравоохранения в 1968 году была предложена классификация, основанная на морфологических критериях, описательная система оценки цитологического теста. В настоящее время международным стандартом цитологических заключений является «The Bethesda System» (TBS) (табл. 3).

Для традиционного цитологического исследования применяют мазок-отпечаток по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942) [12] и

соскобы эпителия по методу М.Ф. Камаева (1970) [13]. По ряду причин они не имеют широкого применения в стоматологической практике. Учитывая анатомические особенности рта, выполнение мазков-отпечатков предметным стеклом в настоящем исследовании вызывало определенные трудности, в результате чего получить клеточный материал представлялось возможным лишь из доступных, но ограниченных по площади взятия зон. При этом клеточный материал независимо от типа стекла оказывался достаточно скудным.

Метод соскобов стоматологическим шпателем в силу травматичности также позволял получить клеточный материал только из доступных мест. Кроме того, информативность данного способа менялась в силу неудачного взятия материала: труднодоступное место для получения материала, слишком поверхностный или слишком

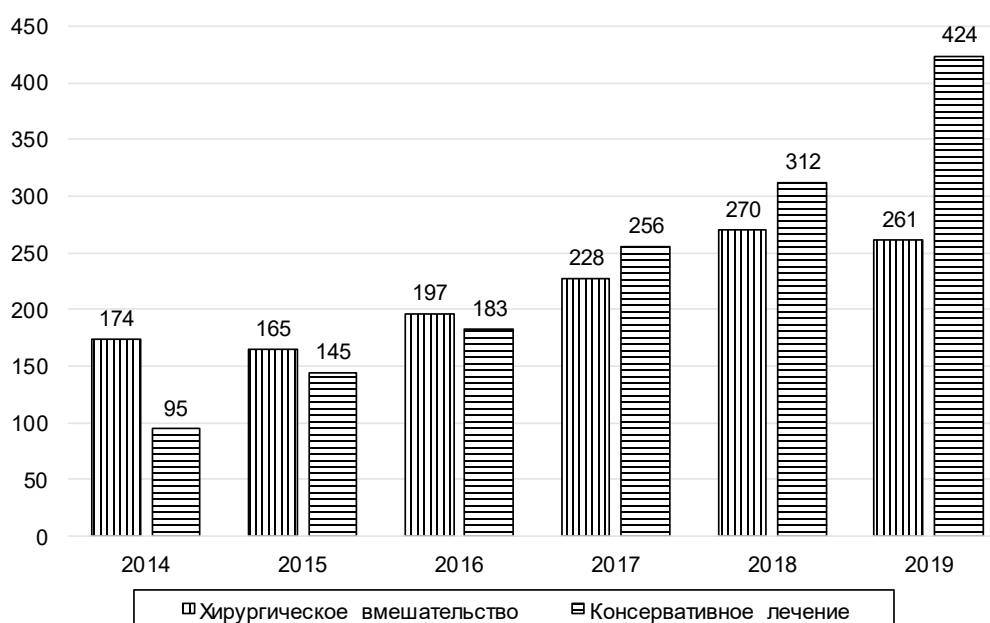


Рисунок 3 – Соотношение ПЗСОР подлежащих хирургическому и консервативному лечению, находящихся на диспансерном наблюдении в учреждениях здравоохранения стоматологического профиля Витебской области.

Таблица 3 – Сопоставление цитологических классификаций

ВОЗ (1968)	TBS (2001)	
Норма	NIL - Отсутствие эпителиальной атипии	
Атипия	ASC - Атипические плоские клетки	ASC-US - Неопределенной значимости
		ASC-H - Нельзя исключить HSIL
Дисплазия легкой степени	LSIL - Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения слабой степени	
Дисплазия умеренной степени	HSIL -Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени	
Тяжелая дисплазия		
CIS (Cancer <i>in situ</i> )		
Инвазивный рак		

Таблица 4 – Сравнительная оценка результатов цитологического исследования СОР с использованием различных инструментов для взятия материала и предметных стекол

Критерий	Репрезентативность мазка в зависимости от применяемого инструментария, n (%)					
	Цитощетка (n=20)		Шпатель (n=20)		Мазок-отпечаток (n=20)	
	1	2	1	2	1	2
Материал распределен равномерным тонким слоем	17 (85%)	19 (95%)	10 (50%)	12 (60%)	16 (80%)	17 (85%)
В материале в достаточном количестве присутствуют клетки плоского эпителия	19 (95%)	19 (95%)	11 (55%)	13 (65%)	10 (50%)	12 (60%)
Отсутствуют явления лизиса (разрушения) клеток	20 (100%)	20 (100%)	16 (80%)	17 (85%)	16 (80%)	17 (85%)
Неинформативные мазки (%)	0%	0%	10%	5%	25%	15%

Примечание: 1 – Обычное предметное стекло; 2 – Предметные стёкла с адгезивным покрытием (Polysine).

глубокий соскоб, травматизация СОР при более глубоком взятии (табл. 4).

Использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием позволяло получить легко доступный, полноценный, информативный клеточный материал для микроскопической оценки.

С учетом достаточно высокой информативности цитологического исследования мы предлагаем осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с ПЗСОР не только по нозологическому принципу, но и по цитологическому.

#### **Принципы диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОР в зависимости от степени цитологических изменений**

Для диспансерного наблюдения пациентов с ПЗСОР нами предлагается внедрение в стоматологическую практику общепринятых цитологических принципов ведения пациентов (табл. 3). У пациентов с наличием в мазках ASC-US необходимо повторное выполнение мазка на фоне клинических или цитологических признаков атрофии и/или воспаления; мазок необходимо повторить в срок от 6 до 12 месяцев.

Если в заключении врача-цитолога отмечено нормальное строение эпителия СОР, то пациента возвращают к стандартному лечению.

Если же первый повторный мазок также имеет картину ASC-US, необходимо взятие еще одного мазка через 6-12 месяцев, и в случае повторения в заключении ASC-US необходимо направление на биопсию. Выявление дисплазии в повторных мазках является показанием для биопсии.

Цитологическое заключение ASC-H является показанием для проведения безотлагательной биопсии. В случае отсутствия патологии при биопсии и цитологической картине ASC-US после пересмотра мазков рекомендуется тестирование на ВПЧ или выполнение повторных мазков через 6 и 12 месяцев.

Все пациенты с выявленным HSIL должны быть немедленно направлены к врачу-онкологу.

#### **Обсуждение**

Рост заболеваемости ПЗСОР и раком СОР, поражение лиц трудоспособного возраста, высокий процент рецидивов являются свидетельством многочисленных проблем диагностики и лечения этих заболеваний.

Сегодня приобретают популярность методы оптической визуализации патологических изменений слизистой оболочки рта. По данным исследований, посвященных аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФЦ) аппаратом VEL scope (LED Medical Diagnostics Inc., Бернаби Канада), показан низкий диапазон диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС), рассчитанный относительно гистологического метода для ПЗСОР: Mehrotra (2010 г.) – 50,0% и 38,9% [14]; Farah (2012 г.) – 30,0% и 63,0% [15]; Kaur and Jacobs (2015 г.) – 67,0% и 62,0% [16] соответственно. Для рака СОР диапазон ДЧ и ДС оказался выше и составил: Scheer (2016 г.) – 33,3% и 88,6% [17]; Yamamoto (2017 г.) – 85,9% и 26,7% [18]; Amirchaghmaghi (2018 г.) – 90,0% и 15,0% [19]. Низкая ДС (большое количество положительных результатов у

здоровых) АФЦ указывает на гипердиагностику. Более высокая ДЧ у пациентов с раком СОР объясняется наличием визуально определяемых клинических признаков рака СОР.

Начальные степени (1-я и 2-я) дисплазии эпителия СОР трудноотличимы от патологической регенерации, особенно учитывая возможность дисплазии метаплазированного эпителия. Эти степени дисплазии часто обратимы [20].

Поэтому раннее выявление дисплазии эпителия СОР крайне важно для предупреждения возможной малигнизации. Тем не менее дисплазию невозможно установить при визуальной оценке СОР, а также с использованием методов АФЦ и хемилюминисцентной визуализации. Поэтому врач-стоматолог должен знать анатомию СОР, причины развития рака, владеть методиками скрининга, диагностики и лечения патологии СОР, а также применять методы профилактики.

Поскольку прогрессирование дисплазии до инвазивного рака СОР может продолжаться несколько лет, уже в настоящее время имеется реальная возможность снизить до минимума заболеваемость и смертность от рака СОР. Важным аспектом эффективности скрининга является не только охват максимального количества пациентов, но и обязательный диспансерный учет тех, у кого выявлены факторы риска развития рака СОР. Из-за бессимптомного течения ПЗСОР и рака СОР на ранней стадии (при одинаковой клинической картине ПЗСОР при гистологическом исследовании может наблюдаться, как наличие, так отсутствие дисплазии эпителия) многие пациенты отказываются от дальнейшего наблюдения и связь с ними утрачивается.

Особенности строения эпителия СОР определяют правила забора материала для цитологического исследования и выбор других методов диагностики. Золотым стандартом для диагностики дисплазии и рака СОР является гистологический метод. Однако вопрос о влиянии биопсии как фактора, травмирующего СОР, относится к категории дискуссионных. В литературе имеются данные о патологическом воздействии частого проведения биопсий на пораженные ткани [21]. Повторные биопсии – это дополнительная травматизация СОР, которая может негативно повлиять на дальнейшее течение патологического процесса.

По данным литературы, цитологический метод имеет более высокие значения чувствительности и специфичности, чем АФД, ДЧ и ДС

цитологического метода составляют 92% и 94% соответственно [22]. Высокая диагностическая эффективность цитологического метода доказана в отношении рака шейки матки [23], 90% случаев которого приходится на плоскоклеточный рак. Рак СОР – это тоже в 90% плоскоклеточный [24], что расширяет возможности цитологического метода как инструмента скрининга в стоматологии.

## Заключение

1. Анализ распространенности нозологических форм ПЗСОР у пациентов, состоявших на диспансерном наблюдении в Витебской области с 2014 по 2019 гг., показал ежегодное увеличение их числа (269 пациентов – в 2014 году и 685 пациентов – в 2019 году) с преобладанием лейкоплакии и папиллом СОР.

2. Для раннего выявления признаков злокачественной трансформации эпителия СОР обоснованным является цитологический принцип диспансеризации пациентов с ПЗСОР.

3. Сравнение шести способов забора цитологического материала показало, что использование сочетания цитощетки и предметного стекла с адгезивным покрытием является высокоинформативным (95%) и малоинвазивным способом получения клеточного материала.

## Литература

1. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2018 г., № 60 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>. – Дата доступа: 26.03.2020.
2. Стоматологический статус как прогностический фактор развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / Е. В. Кочурова [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 34–37.
3. Результаты аутофлюоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Н. И. Крихели [и др.] // Рос. стоматология. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 13–18.
4. Identification of *Candida albicans* using different culture media and its association in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma / V. Gupta [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2019 Jan-Apr. – Vol. 23, N 1. – P. 28–35.
5. Methylene blue as a diagnostic aid in the early detection of potentially malignant and malignant lesions of oral mucosa / A. Lejoy [et al.] // Ethiop. J. Health Sci. – 2016 May. – Vol. 26, N 3. – P. 201–208.
6. О создании рабочей группы по разработке проекта при-

каза Министерства здравоохранения «Об организации работы по раннему выявлению злокачественных новообразований головы и шеи, порядке осуществления диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми заболеваниями головы и шеи»: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 04 янв. 2020 г., № 4.

7. О мерах совершенствования работы по раннему выявлению онкологических заболеваний [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 дек. 2010 г., № 1350 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
8. О диспансеризации больных с онкологическими заболеваниями [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 28 янв. 2006 г., № 48 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
9. Об утверждении клинических протоколов стоматологического профиля и признании утратившими силу отдельных структурных элементов приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 октября 2006 г. № 807, от 25 февраля 2008 г. № 142 [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 26 дек. 2011 г., № 1245 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
10. Об организации диспансерного наблюдения взрослого и детского населения у врача-стоматолога [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 мая 2011 г., № 558 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
11. Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: A population-based cohort study / A. K. Chaturvedi [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2019 Dec. – pii: djz238.
12. Покровская, М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны / М. П. Покровская, М. С. Макаров; под общ. ред. П. М. Журавлева. – Москва: Медгиз, 1942. – 44 с.
13. Камаев, М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М. Ф. Камаев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина,

1970. – 160 с.

14. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions / R. Mehrotra [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2010 Feb. – Vol. 141, N 2. – P. 151–156.
15. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions / C. S. Farah [et al.] // Head Neck. – 2012 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 856–862.
16. Kaur, J. Combination of Autofluorescence imaging and salivary protoporphyrin in Oral precancerous and cancerous lesions: Non-invasive tools / J. Kaur, R. Jacobs // J. Clin. Exp. Dent. – 2015 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. e187–e191.
17. Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma / M. Scheer [et al.] // Oral Maxillofac. Surg. – 2016 Mar. – Vol. 20, N 1. – P. 27–33.
18. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio / N. Yamamoto [et al.] // Int. J. Oral Sci. – 2017 Nov. – Vol. 9, N 11. – P. e2.
19. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity / M. Amirchaghmaghi [et al.] // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2018 Mar. – Vol. 21. – P. 19–27.
20. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. – Москва: Литтерра, 2010. – 880 с.
21. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update / S. L. Wong [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2018 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 356–377.
22. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association / M. W. Lingen [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2017 Nov. – Vol. 148, N 11. – P. 797–813.e52.
23. Комплексная борьба с раком шейки матки: крат. практ. рук. / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 2010. – 290 с.
24. Злокачественные опухоли органов слизистой оболочки полости рта и языка: учеб.-метод. пособие / О. П. Чудаков [и др.]. – Минск: БГМУ, 2007. – 39 с.

Поступила 20.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. On the approval of the clinical protocol «Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms» [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 6 iuliia 2018 g., № 60. Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Rezhim dostupa: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833500p>. Data dostupa: 26.03.2020. (In Russ.)
2. Kochurova EV, Nikolenko VN, Mukhanov AL, Demenchuk PA. Dental status as a prognostic factor for the development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Stomatologiya. 2019;98(4):34-7. (In Russ.)
3. Krikheli NI, Pozdnyakova TI, Bulgakova NN, Prokudina EYu. Results of autofluorescence lichen planoscopy as a screening method for detecting precancerous and cancerous changes in the oral mucosa. Ros Stomatologiya. 2016;9(4):13-8. (In Russ.)
4. Gupta V, Abhishek K, Balasundari S, Devendra NK, Shadab

- K, Anupama M. Identification of Candida albicans using different culture media and its association in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol. 2019 Jan-Apr;23(1):28-35. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_157\_18
5. Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Methylene blue as a diagnostic aid in the early detection of potentially malignant and malignant lesions of oral mucosa. Ethiop J Health Sci. 2016 May;26(3):201-8. doi: 10.4314/ejhs.v26i3.2
6. On the creation of a working group to develop a draft order of the Ministry of Health «On the organization of work on the early detection of malignant neoplasms of the head and neck, the procedure for the follow-up of patients with precancerous diseases of the head and neck»: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 04 ianv 2020 g., № 4. (In Russ.)
7. On measures to improve the early detection of cancer [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 21 dek. 2010 g., № 1350. ООО «Professional'nye

- pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
8. On the clinical examination of patients with cancer [Elektronnyy resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 28 ianv 2006 g, № 48. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
9. On approval of clinical protocols of the dental profile and recognition as invalid of certain structural elements of the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of October 25, 2006 No. 807, dated February 25, 2008 No. 142 [Elektronnyy resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 26 dek 2011 g, № 1245. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
10. About the organization of dispensary observation of the adult and children's population at the dentist [Elektronnyy resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 30 maia 2011 g, № 558. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
11. Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA, Katzel JA, Yanik EL, Katki HA1, et al. Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: A population-based cohort study. J Natl Cancer Inst. 2019 Dec 20. pii: djz238. doi: 10.1093/jnci/djz238
12. Pokrovskaya MP, Makarov MS; Zhuravlev PM, red. Cytology of wound exudate as an indicator of the wound healing process. Moscow, RF: Medgiz; 1942. 44 p.
13. Kamaev MF. Infected wound and its treatment. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1970. 160 p. (In Russ.)
14. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010 Feb;141(2):151-6. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0132
15. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. Head Neck. 2012 Jun;34(6):856-62. doi: 10.1002/hed.21834
16. Kaur J, Jacobs R. Combination of Autofluorescence imaging and salivary protoporphyrin in Oral precancerous and cancerous lesions: Non-invasive tools. J Clin Exp Dent. 2015 Apr;7(2):e187-91. doi: 10.4317/jced.52100.
17. Scheer M, Fuss J, Derman MA, Kreppel M, Neugebauer J, Rothamel D, et al. Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. Oral Maxillofac Surg. 2016 Mar;20(1):27-33. doi: 10.1007/s10006-015-0520-7
18. Yamamoto N, Kawaguchi K, Fujihara H, Hasebe M, Kishi Y, Yasukawa M, et al. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio. Int J Oral Sci. 2017 Nov;9(11):e2. doi: 10.1038/ijos.2017.37
19. Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Delavarian Z, Shakeri MT, Hatami M, Mosannen Mozafari P. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018 Mar;21:19-27. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.019
20. Strukov AI, Serov VV. Pathological anatomy: uchebnik. 5-e izd, ster. Moscow, RF: Litterra; 2010. 880 p. (In Russ.)
21. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Ann Surg Oncol. 2018 Feb;25(2):356-377. doi: 10.1245/s10434-017-62677
22. Lingen MW, Tampi MP, Urquhart O, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. J Am Dent Assoc. 2017 Nov;148(11):797-813.e52. doi: 10.1016/j.adaj.2017.08.045
23. Vsemir org zdravookhraneniya. Integrated fight against cervical cancer: krat prakt ruk. Geneva, Switzerland; 2010. 290 p. (In Russ.)
24. Chudakov OP, Moyseychik LE, Lyudchik TB, Bykadorova LG. Malignant tumors of the organs of the oral mucosa and tongue: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2007. 39 p. (In Russ.)

Submitted 20.02.2020

Accepted 25.03.2020

# **Сведения об авторах:**

Карпук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
 Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;  
 Богинский О.Ю. – главный врач Витебского областного клинического стоматологического центра.

# **Information about authors:**

Karpuk N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
 Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;  
 Boginskiy O.Y. – head doctor of Vitebsk Regional Clinical Dental Center.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Наталья Анатольевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Natalia A. Karpuk.

## **ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БРИЛЛИАНТОВОГО ЗЕЛЕННОГО И ЙОДА КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО В СПИРТОСОДЕРЖАЩИХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ**

**АДАМЕНКО Г.В., МАРЦИНКЕВИЧ А.Ф.**

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 89-95.

## **VALIDATION OF QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS OF BRILLIANT GREEN AND CRYSTALLINE IODINE IN ALCOHOL-CONTAINING ANTISEPTIC MEDICINAL AGENTS**

**ADAMENKO G.V., MARTSINKEVICH A.F.**

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):89-95.

---

### **Резюме.**

Валидация аналитической методики проводится с целью экспериментального доказательства пригодности методики для решения предполагаемой задачи. Валидации подлежат методики количественного определения, в том числе методики определения примесей и методики определения предела содержания. При валидации методик количественного определения активных фармацевтических субстанций и других компонентов ЛС применяют одинаковые валидационные характеристики. При валидации проводится оценка аналитической методики по следующим характеристикам: специфичности, пределу обнаружения, пределу количественного определения, аналитической области, линейности, правильности, прецизионности, устойчивости. Выбор характеристики зависит от типа методики.

Целью исследования являлась адаптация и валидация методик количественного определения бриллиантового зелёного в антисептических лекарственных средствах «Витасепт-СКЗ» и «Витасепт-СКЗ-А» и йода кристаллического в «Витасепт-СКИ».

Объекты исследований – ЛС на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») для профилактической антисептики.

Предмет исследования – методики количественного определения в ЛС бриллиантового зелёного («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А») и йода кристаллического («Витасепт-СКИ») методом титрования.

Валидацию проводили в соответствии с ТКП 432-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и ТКП 438-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации».

Адаптированы и валидированы методики количественного определения бриллиантового зелёного в антисептических ЛС «Витасепт-СКЗ» и «Витасепт-СКЗ-А» и йода кристаллического в антисептическом ЛС «Витасепт-СКИ» методом титрования по показателям специфичности, линейности, сходимости, внутрилабораторной прецизионности, правильности и диапазону определяемых содержаний.

*Ключевые слова:* валидация, титрование, йодометрия, Витасепт-СКЗ, Витасепт-СКИ, Витасепт-СКЗ-А, бриллиантовый зелёный, йод кристаллический.

### **Abstract.**

The validation of the analytical methodology is carried out with the aim to prove experimentally the suitability of the methods for solving the proposed problem. Quantitative determination methods, including impurity determination ones



and those used for determining the content limit are subject to validation. When validating the methods for quantitative determination of active pharmaceutical substances and other components of drugs, the same validation characteristics are used. During validation, the analytical methodology is evaluated according to the following characteristics: specificity, detection limit, limit of quantification, analytical domain, linearity, correctness, precision, stability. The characteristics choice depends on the technique type.

The aim of the study was the adaptation and validation of quantitative determination methods of brilliant green in the antiseptic drugs «Vitasept-SKZ» and «Vitasept-SKZ-A» and crystalline iodine in «Vitasept-SKI».

Drugs based on ethyl alcohol with brilliant green («Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKZ-A»), crystalline iodine («Vitasept-SKI») used for prophylactic antiseptics served as an object of research.

The subject of the study was the methods for quantitative determination of brilliant green («Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKZ-A») and crystalline iodine («Vitasept-SKI») in drugs by means of titration.

Validation was carried out in accordance with TKP 432-2012 (02041) «Production of medicines. Validation of test methods» and TKP 438-2012 (02041) «Production of medicines. Application of statistical validation methods».

The techniques for quantitative determination of brilliant green in «Vitasept-SKZ» and «Vitasept-SKZ-A» and crystalline iodine in «Vitasept-SKI» antiseptic medicinal agents with the help of titration method according to the indices of specificity, linearity, convergence, intralaboratory precision, correctness and range of defined contents have been adapted and validated.

*Key words: validation, titration, iodometry, Vitasept-SKZ, Vitasept-SKI, Vitasept-SKZ-A, brilliant green, crystalline iodine.*

Качество является важнейшей составляющей наряду с безопасностью и эффективностью в характеристике лекарственного средства (далее ЛС). Для достижения качества ЛС должны выдерживать установленные для них требования, изложенные в нормативной документации. Одним из показателей качества ЛС является содержание активных фармацевтических субстанций. Содержание активных фармацевтических субстанций и других компонентов определяется различными аналитическими методами. Все методики количественного определения должны проходить процедуру валидации [1-4].

При валидации методик количественного определения активных фармацевтических субстанций и других компонентов ЛС применяют одинаковые валидационные характеристики. Методику количественного определения валидируют по таким показателям, как правильность, прецизионность, внутрилабораторная прецизионность, специфичность, линейность, диапазон применения [3-5].

Для определения бриллиантового зеленого и йода кристаллического в водных и неводных растворителях применяют титриметрический метод количественного определения. Широко используется йодометрия, которая представляет собой метод количественного химического анализа, в основе которого лежат окислительно-восстановительные свойства йода. По сравнению с другими титриметрическими методами йодометрия

отличается высокой степенью точности и надежности полученных данных. Кроме того, йод хорошо растворяется в неводных растворителях, в частности в спирте этиловом [6-9].

Целью исследования являлась адаптация и валидация методик количественного определения бриллиантового зеленого в антисептических лекарственных средствах «Витасепт-СКЗ» и «Витасепт-СКЗ-А» и йода кристаллического в «Витасепт-СКИ».

## Материал и методы

Объекты исследований – ЛС на основе спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») для профилактической антисептики. Предмет исследования – методики количественного определения в ЛС бриллиантового зеленого («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А») и йода кристаллического («Витасепт-СКИ») методом титрования.

В работе использовали следующее оборудование: бюретки для титрования, колбы для титрования, химические реактивы (серная кислота 16,0%, 0,05 М йод, 0,01 М натрия тиосульфат).

Методика количественного определения бриллиантового зеленого: 6,0 мл ЛС помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибав-

ляют 10 мл серной кислоты разведенной Р 16%, 25,0 мл 0,01 М раствора йода, взбалтывают, доводят объем раствора водой очищенной Р до метки, перемешивают и отстаивают на протяжении 10 мин. Полученный раствор быстро фильтруют через вату, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 50,0 мл полученного фильтрата титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 0,5 мл раствора крахмала) до обесцвечивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт. Для расчета используют формулу (1):

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 0,005932 \times 100 \times 100}{50 \times V} \quad (1)$$

где:

$V_1$  – объем 0,01 М раствора натрия тиосульфата, использованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

$V_2$  – объем 0,01 М раствора натрия тиосульфата, использованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

$K$  – поправочный коэффициент к молярности 0,01 М раствора натрия тиосульфата;

$V$  – объем ЛС, взятый для анализа, в миллилитрах;

0,005932 – количество бриллиантового зеленого, соответствующее 1 мл 0,01 М раствора йода [10].

Методика количественного определения йода кристаллического: 2,0 см<sup>3</sup> лекарственного средства помещали в коническую колбу вместимостью 200,0 см<sup>3</sup> с притертой пробкой и титровали 0,01 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. Содержание йода в средстве вычисляли по формуле (2):

$$X = \frac{V_1 \times k_1 \times 1,269}{V} \quad (2)$$

где:

$X$  – содержание йода в средстве, мг/см<sup>3</sup>;

$V_1$  – объем 0,01 М раствора натрия тиосульфата, в см<sup>3</sup>;

$V$  – объем ЛС, взятого на титрование, в см<sup>3</sup>;

$k_1$  – поправочный коэффициент 0,01 М раствора натрия тиосульфата;

1,269 – количество йода, мг, соответствующее 1,0 см<sup>3</sup> 0,01 М раствора натрия тиосульфата [10].

Валидацию проводили в соответствии с ТКП 432-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и ТКП 438-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации» [3-5].

## Результаты и обсуждение

Методика количественного определения бриллиантового зеленого в антисептических ЛС «Витасепт-СКЗ» и «Витасепт-СКЗ-А» методом титрования позволяла проводить определение бриллиантового зеленого в присутствии других компонентов, входящих в состав ЛС. Величина аналитического сигнала, получаемого при исследовании плацебо, была равна 0,00% от значения аналитического сигнала, соответствующего нижней границе определяемого содержания бриллиантового зеленого в ЛС, и, таким образом, не превышала пороговое значение в 2,0%, что подтверждало специфичность методики.

При определении линейности методики были приготовлены стандартные растворы с содержанием бриллиантового зеленого (0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,125 и 0,15 мг/см<sup>3</sup>). Полученные результаты титрования приведены в таблице 1.

По полученным данным строили график зависимости содержания анализируемого вещества и визуально оценивали линейность по графику (рис. 1).

Коэффициент аппроксимации ( $R^2$ ) был равен 0,9999, что удовлетворяет критериям приемлемости. Пересечения с осью  $Y$  при значении аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию бриллиантового зеленого, состави-

Таблица 1 – Результаты титрования испытуемых растворов

С, мг/см <sup>3</sup> стандартного раствора	С, мг/см <sup>3</sup> испытуемого раствора (среднее)
0,01	0,010
0,025	0,025
0,05	0,051
0,1	0,102
0,125	0,126
0,15	0,152

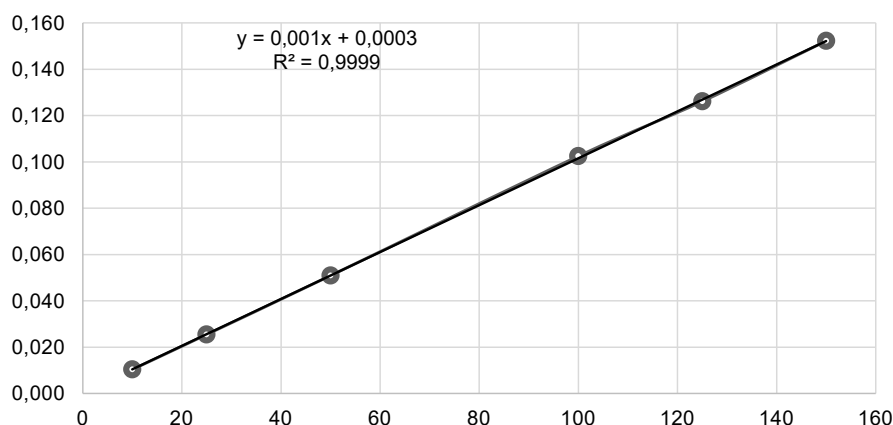


Рисунок 1 – Градуировочный график, уравнение регрессии, коэффициент аппроксимации  $R^2$ .

Таблица 2 – Полученные результаты титрования испытуемых растворов и обработка данных

$C_{\text{введено}}, \text{мг/см}^3$	$C_{\text{найденно}}, \text{мг/см}^3$					$\bar{N}, \text{мг/см}^3$	RSD, %
0,01	0,010	0,010	0,010	0,011	0,010	0,010	1,92
0,025	0,025	0,025	0,026	0,025	0,026	0,025	1,65
0,050	0,050	0,052	0,051	0,050	0,050	0,051	1,40
0,100	0,102	0,101	0,103	0,102	0,105	0,102	1,58
0,125	0,126	0,125	0,128	0,125	0,125	0,126	1,03
0,150	0,154	0,150	0,155	0,151	0,151	0,152	1,41

Таблица 3 – Полученные результаты титрования испытуемых растворов при исследовании внутрилабораторной прецизионности

Номер образца	Аналитик 1/День 1	Аналитик 2/День 2
1	0,102	0,102
2	0,101	0,101
3	0,103	0,102
4	0,102	0,102
5	0,105	0,103
Среднее	0,102	0,101
%RSD	1,58	0,54
Общее среднее	0,102	
Общее %RSD	0,61	
Разность	0,001	

ло 0,29% и не превышало заданных требований (2,0%). Открываемость R, рассчитываемая как отношение средней концентрации, определенной по градуировочному графику, и номинальной концентрации, умноженная на 100%, была в пределах 98-102% и составила в среднем 99,86%. Следовательно, методика является линейной.

Для оценки прецизионности методики были приготовлены на одной среде растворения (спирт этиловый 72,0 об/об %) в течение всего периода исследования модельные растворы бриллиантового зеленого (0,01; 0,1 и 0,125 мг/см<sup>3</sup>). Результаты исследования модельных рас-

творов приведены в таблице 2.

Относительное стандартное отклонение (RSD) для количественного определения модельных растворов было равно в среднем 1,50% и не превышало 2,0%, что позволяет сделать вывод о прецизионности методики.

Для определения внутрилабораторной прецизионности 5 измерений той же серии были проанализированы другим аналитиком в другой день. Согласно полученным результатам %RSD соответствовало критериям приемлемости (менее 2,0%) и было равно 0,61% (табл. 3).

Была установлена степень соответствия

между истинным значением определяемой величины и результатами, полученными по валидируемой методике. Правильность контролируется путем приготовления модельных растворов бриллиантового зеленого в предполагаемом диапазоне определяемых содержаний методики. Полученное таким образом среднее значение открываемости было равно 99,86% и лежало в диапазоне от 99,42% до 100,91%, что соответствовало заданным требованиям.

Диапазон определяемых содержаний по разработанной методике составляет 0,01-0,15 мг/см<sup>3</sup> бриллиантового зеленого.

Методика количественного определения йода кристаллического в антисептическом ЛС «Витасепт-СКИ» методом титрования позволяла проводить определение йода кристаллического в присутствии других компонентов, входящих в состав ЛС. Величина аналитического сигнала, получаемого при исследовании плацебо, не превышала по модулю более чем на 2,0% значение аналитического сигнала, соответствующего нижней границе определяемого содержания бриллиантового зеленого в ЛС, что подтверждало специфичность методики.

При определении линейности методики

были приготовлены стандартные растворы с содержанием йода кристаллического (3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5 и 6,0 мг/см<sup>3</sup>). Полученные результаты титрования приведены в таблице 4.

По полученным данным строили график зависимости содержания анализируемого вещества и визуально оценивали линейность по графику (рис. 2).

Коэффициент аппроксимации ( $R^2$ ) соответствовал заданным требованиям (не менее 0,99 (0,9999) и был равен 0,9999. Пересечения с осью Y было не более 2,0% значения аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию йода кристаллического, и составило 0,52%. Открываемость R, рассчитываемая как отношение средней концентрации, определенной по градуировочному графику, и номинальной концентрации, умноженная на 100%, была в пределах 98-102%. Следовательно, методика является линейной.

Для оценки прецизионности методики были приготовлены на одной среде растворения (спирт этиловый 72,0 об/об %) в течение всего периода исследования модельные растворы йода кристаллического (3,5, 4,0, 4,5; 5,0; 5,5 и 6,0 мг/см<sup>3</sup>). Результаты исследования модельных растворов приведены в таблице 5.

Таблица 4 – Результаты титрования испытуемых растворов

С, мг/см <sup>3</sup> стандартного раствора	С, мг/см <sup>3</sup> испытуемого раствора (среднее)
3,50	3,50
4,00	4,00
4,50	4,51
5,00	5,00
5,50	5,51
6,00	5,99

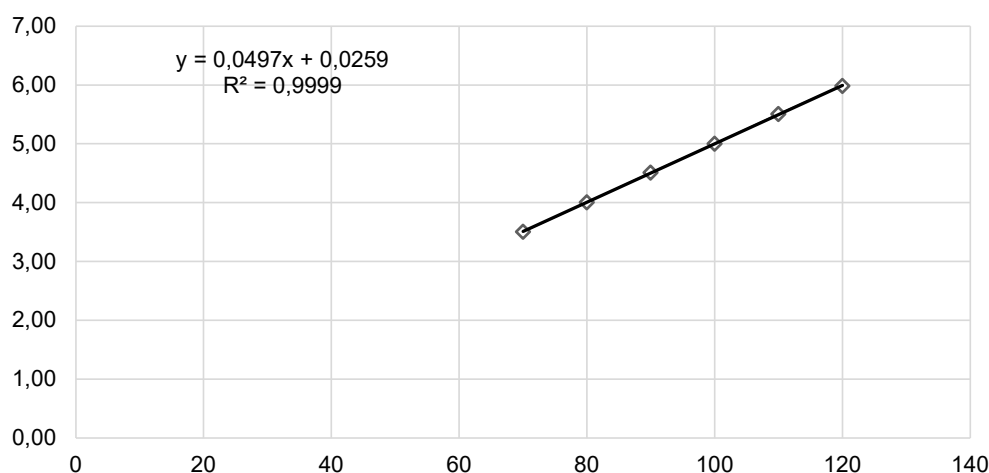


Рисунок 2 – Градуировочный график, уравнение регрессии, коэффициент аппроксимации  $R^2$ .

Таблица 5 – Полученные результаты титрования испытуемых растворов и обработка данных

$C_{\text{введено}}, \text{мг/см}^3$	$C_{\text{найденно}}, \text{мг/см}^3$					$\bar{N}, \text{мг/см}^3$	RSD, %
3,50	3,51	3,49	3,51	3,51	3,50	3,50	0,26
4,00	4,01	4,00	4,00	4,00	4,01	4,00	0,14
4,50	4,51	4,50	4,51	4,52	4,51	4,51	0,16
5,00	5,01	5,00	5,01	4,99	4,99	5,00	0,20
5,50	5,51	5,51	5,51	5,51	5,50	5,51	0,08
6,00	5,99	5,98	5,99	5,99	5,98	5,99	0,09

Таблица 6 – Полученные результаты титрования испытуемых растворов при исследовании внутрилабораторной прецизионности

Номер образца	Аналитик 1/День 1	Аналитик 2/День 2
1	5,01	5,01
2	5,00	5,01
3	5,01	5,01
4	4,99	5,01
5	4,99	5,00
Среднее	5,00	5,01
%RSD	0,20	0,09
Общее среднее	5,00	
Общее %RSD	0,13	
Разность	-0,008	

Относительное стандартное отклонение (RSD) для количественного определения модельных растворов не превышало 2,0% и в среднем составило 0,15%, следовательно, методика прецизионна.

Для определения внутрилабораторной прецизионности 5 измерений той же серии были проанализированы другим аналитиком в другой день. Полученные результаты не отличались (табл. 6).

Была установлена степень соответствия между истинным значением определяемой величины и результатами, полученными по валидируемой методике. Правильность контролируется путем приготовления модельных растворов йода кристаллического в предполагаемом диапазоне определяемых содержаний методики. Значения открываемости находились в диапазоне от 99,84% до 100,18% и в среднем составили 100,00%.

Диапазон определяемых содержаний по разработанной методике составляет 3,5-6,0 мг/см<sup>3</sup> йода кристаллического.

## Заключение

Адаптированы и валидированы методики количественного определения бриллиантового

зеленого в антисептических ЛС «Витасепт-СКЗ» и «Витасепт-СКЗ-А» и йода кристаллического в антисептическом ЛС «Витасепт-СКИ» методом титрования по показателям специфичности, линейности, сходимости, внутрилабораторной прецизионности, правильности и диапазону определяемых содержаний.

## Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : разработана на основе Европейской Фармакопеи : в 2 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.
2. Производство лекарственных средств. Контроль качества : ТКП 428-2017 (33050). – Введ. 2018-04-01. – Изд. офиц. – Минск : М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2018. – 40 с.
3. Гризодуб, А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб. – Харьков : Украин. науч. фармакоп. центр качества лекарств. средств, 2016. – 396 с.
4. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний : ТКП 432-2012 (02041). – Введ. 2013-03-01. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 24 с.
5. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации : ТКП 438-2012 (02041). – Введ. 2013-03-01. – Изд. офиц. – Минск : Департамент

- фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 32 с.
6. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа : учеб. пособие для студентов вузов по фармацевт. и хим. специальностям / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск : Новое знание, 2010. – 541 с.
7. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Практикум : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск : Новое знание ; Москва : ИНФРА-М, 2013. – 428 с.
8. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 640 с.
9. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. для вузов : в 2 ч. / В. Г. Беликов. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – Петрозаводск, 2003. – 720 с.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. Т. 3 / ред.: Г. В. Авраменко, О. Г. Потанина, Е. В. Буданова. – 13-е изд. – Москва, 2015. – 1294 с. – Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/). – Дата доступа: 04.04.2020.

Поступила 12.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: razrab na osnove Evropeiskoi Farmakopei: v 2 t. Molodechno, RB: Pobeda, 2012. T 1: Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. 1220 p. (In Russ.)
2. Production of medicines. Quality control: TKP 428-2017 (33050). Vved 2018-04-01. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2018. 40 p. (In Russ.)
3. Grizodub AI. Standardized validation procedures for drug quality control procedures. Kharkov, Ukraine: Ukrain nauch farmakop tsentr kachestva lekarstv sredstv; 2016. 396 p. (In Russ.)
4. Production of medicines. Validation of test procedures: TKP 432-2012 (02041). Vved 2013-03-01. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2012. 24 p. (In Russ.)
5. Production of medicines. Application of statistical validation methods: TKP 438-2012 (02041). Vved. 2013-03-01. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2012. 32 p. (In Russ.)
6. Zhebentyaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Chemical analysis methods: ucheb posobie dlia studentov vuzov po farmatsevt i khim spetsial'nostiam. Minsk, RB: Novoe znanie; 2010. 541 p. (In Russ.)
7. Zhebentyaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Workshop: ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; Moscow, RF: INFRA-M; 2013. 428 p. (In Russ.)
8. Arzamastsev AP, red. Pharmaceutical chemistry: ucheb posobie. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2008. 640 p. (In Russ.)
9. Belikov VG. Pharmaceutical chemistry: ucheb dlia vuzov: v 2 ch. Izd 3-e, pererab i dop. Pyatigorsk, RF; 2003. 720 p. (In Russ.)
10. Avramenko GV, Potanina OG, Budanova EV, red. State Pharmacopoeia of the Russian Federation [Elektronnyi resurs]. T 3. 13-e izd. Moscow, RF; 2015. 1294 r. Rezhim dostupa: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/). Data dostupa: 04.04.2020. (In Russ.)

Submitted 12.02.2020

Accepted 25.03.2020

## Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Марцинкевич А.Ф. – к.б.н., старший преподаватель кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

Adamenko G.V. – senior lecturer of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
Martsinkevich A.F. – Candidate of Biological Sciences, senior lecturer of the Chair of General & Clinical Biochemistry 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 организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: [geniusadam@mail.ru](mailto:geniusadam@mail.ru) – Адаменко Геннадий Владимирович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [geniusadam@mail.ru](mailto:geniusadam@mail.ru) – Gennadiy V. Adamenko.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ОДОНТОГЕННЫМ ГАЙМОРИТОМ

БАЙТУС Н.А., ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 96-102.

## CLINICAL CASE OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS TREATMENT, COMPLICATED BY ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS

BAITUS N.A., CHERNYAVSKI Y.P.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(2):96-102.

---

### Резюме.

Цель исследования – клиническое изучение эффективности использования материала на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» пасты и материала на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» при лечении деструктивного процесса в тканях апикального периодонта зуба 1.6, осложненного хроническим одонтогенным гайморитом. Объектом исследования явился пациент с деструктивными процессами в тканях апикального периодонта зуба 1.6, осложненного хроническим одонтогенным гайморитом верхней челюсти справа, который обратился на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» в 2018 г. Временную obturation корневых каналов проводили материалом на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» паста. Постоянную obturation корневых каналов корня зуба 1.6 осуществляли с использованием отечественного материала на основе Минерал Триоксид Агрегата (MTA) – «Рутсил». Окончательную реставрацию коронки зуба осуществляли после рентген-контроля с момента постоянной obturation корневых каналов через 3 месяца. Дополнительно динамически R-контроль проводили через 6 и 12 месяцев. Результаты лечения показали, что применение гидроксиапатит содержащей пасты «Биопласт-Дент» и отечественного материала на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» вызывает активизацию остеогенеза в тканях периодонта при деструктивных формах апикального периодонтита. Сроки восстановления костной ткани при их применении сокращаются в 2-3 раза по сравнению с традиционным лечением. *Ключевые слова: апикальный периодонтит, деструкция костной ткани, гидроксиапатит.*

### Abstract.

The aim of the research was a clinical study of the effectiveness of using a material based on «Bioplast-Dent» hydroxyapatite paste and a material based on mineral trioxide aggregate – «Rootsil» in the treatment of the destructive process in the tissues of the apical periodontium of tooth 1.6, complicated by chronic odontogenic sinusitis. The object of the study was a patient with destructive processes in the tissues of the apical periodontium of tooth 1.6, complicated by chronic odontogenic sinusitis of the upper jaw on the right, who applied to the Chair of Therapeutic Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of VSMU in 2018. Temporary obstruction of the root canals was performed with a material based on «Bioplast-Dent» hydroxyapatite paste. Permanent obstruction of the root canals of the root of tooth 1.6 was carried out using domestic material based on mineral trioxide aggregate (MTA) – «Rootsil». The final restoration of the tooth crown was carried out after X-ray control from the moment of constant obstruction of the root canals in 3 months. Additionally, dynamic R-control was performed in 6 and 12 months. The treatment results have shown that the use of hydroxyapatite containing paste «Bioplast-Dent» and domestic material based on the mineral trioxide aggregate – «Rootsil» leads to the activation of osteogenesis in periodontal tissues in case of destructive forms of apical periodontitis. The terms of bone tissue restoration during their use 2-3 times decrease compared with the traditional treatment.

*Key words: apical periodontitis, bone tissue destruction, hydroxyapatite.*

Деструктивные формы хронического апикального периодонтита представляют собой достаточно агрессивные одонтогенные очаги хронической инфекции, инициирующие очаговообусловленные соматические заболевания. В повседневной практике при наличии у пациента зубов с деструктивными процессами в тканях апикального периодонта, осложненных хроническим одонтогенным гайморитом, у врачей-стоматологов в большинстве случаев возникают затруднения по поводу выбора методов и материалов лечения зубов с таким диагнозом. Проблема выбора метода лечения данной патологии является трудноразрешимой в клинической стоматологии, так как данная категория пациентов наиболее сложно поддается консервативной терапии. В то же время опыт лечения пациентов с сочетанной патологией апикального периодонта и общесоматического заболевания незначителен и, как правило, направлен только на устранение патогенной микрофлоры из очага воспаления, не уделяя должного внимания при проведении эндодонтического лечения регенерации утраченной костной ткани. Среди известных и широко используемых кальцийсодержащих паст материалами выбора для временного пломбирования корневых каналов являются вещества, которые содержат коллаген 1-го типа и синтетические ортофосфаты кальция (гидроксиапатит,  $\beta$ -трикальцийфосфат, карбонат апатит), стимулирующие образование костной ткани [1-3].

Материал «Биопласт-Дент» (депротеинизированный) представляет собой костную ткань крупного рогатого скота, очищенную методом химико-ферментативной обработки с сохранением гидроксиапатита биологического происхождения и пространственной архитектоники, что способствует фиксации биологически активных веществ на структурах биоматериала без снижения их биологической активности. Биоматериал является достаточно прочной, резорбируемой во времени матрицей (6-8 месяцев), со скоростью биорезорбции синхронизированной по времени с процессом образования новой ткани. В результате депротеинизации материал лишен клеточных элементов и белковых фракций. Физиологическая резорбция протекает с образованием нетоксичных продуктов распада. Материал является идеальным остовом прорастания кровеносных сосудов и врастания клеток из костного ложа, т.к. обладает пористой структурой трабекулярной и диафизарной части трубчатых костей (микро-

поры, макропоры, гаверсовы каналы). Гидроксиапатит биологического происхождения способствует ангиогенезу, миграции и прикреплению к поверхности материала стромальных стволовых клеток костного мозга, их дифференцировке в остеобласты и репаративному остеогенезу. Обладает остеогенными (остеоиндуктивными и остеоиндуктивными) свойствами. Паста «Биопласт-Дент» (депротеинизированный) представляет собой смесь, состоящую из увлажненных гранул кортикально-губчатой кости с размером гранул до 300 мкм. Содержащийся в пасте коллаген способствует формированию первичного кровяного сгустка и проникновению в аугментат клеток, участвующих в процессе заживления и регенерации. Кортикально-губчатая смесь играет роль каркаса. При температуре выше 25°C вязкость пасты увеличивается.

Для постоянной obturации корневых каналов материалом выбора являются гуттаперчевые штифты с различными видами силеров. Однако при деструктивных процессах в тканях периодонта необходимо не просто герметично изолировать сообщение между системой корневого канала и тканями периодонта, но и активизировать процессы остеогенеза, что требует применения материала с дополнительными свойствами и соответствующей методики его внесения. Минерал Триоксид Агрегат (МТА) был предложен для применения в эндодонтическом лечении и одобрен FDA в 1998 г. как материал для изоляции системы корневого канала. Компонентами материала МТА являются: дикальция силикат; трикальция силикат; кальция сульфат дигидрат; трикальция алюминат; оксид висмута; микроэлементы. Фармакодинамика этих веществ проявляется отсутствием цитотоксичности, способностью предотвращать микропроницаемость и бактериальную инвазию в периапикальные ткани, подавляя деструктивно-воспалительные процессы и стимулируя остеогенез. Рентгеноконтрастное вещество используется для лучшей визуализации материала в корневых каналах и костной ткани при рентгенологическом исследовании. Все компоненты препарата характеризуются биосовместимостью с тканями человека и не вызывают реакцию отторжения [4-5].

Однако для получения достоверных сведений об эффективности эндодонтического лечения необходимо учитывать то обстоятельство, что для полного восстановления дефекта костной ткани требуется определенный промежуток времени. По данным Н.Н. Бажанова и соавторов, при



консервативном лечении хронические очаги периапикального воспаления ликвидируются в 22% наблюдений через 4-8 месяцев, а в 78% случаев – только через 1-2 года и позже [6]. По мнению авторов, более длительные сроки восстановления зависят от размеров очага поражения. При больших зонах деструкции восстановление костной ткани происходит в более поздние сроки. Однако оценить эффективность лечения с высокой степенью достоверности можно после клинико-рентгенологического обследования пациентов через более короткий промежуток времени с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) [7].

Цель исследования – клиническое изучение эффективности использования материала на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» пасты и материала на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» при лечении деструктивного процесса в тканях апикального периодонта зуба 1.6, осложненного хроническим одонтогенным гайморитом.

### Материал и методы

Пациент Б., 24 года, в мае 2018 года обратился на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с жалобами на скол реставрации в зубе 1.6 и чувство дискомфорта при накусывании на зуб. Из анамнеза перенесенных заболеваний пациент отмечал затрудненное дыхание и заложенность носовой полости в области гайморовой пазухи справа, связывая это с зубом 1.6, повышение температуры; насморк в гнойной форме; частое чихание и ощущение болезненности в верхней части лица и в голове, усиливающиеся при движении головой, чихании или кашле; полное отсутствие обоняния; гнусавость. Обострения заболевания в течение последнего года происходили не менее 3 раз. После дополнительной консультации у оториноларинголога по месту жительства пациенту был выставлен диагноз – хронический одонтогенный гайморит верхней челюсти справа (J32.0 одонтогенный гайморит хронический).

При объективном экстраоральном осмотре: лицо симметрично, кожные покровы бледно-розового цвета, открывание рта и движения височно-нижнечелюстного сустава в полном объеме. Регионарные лимфоузлы: околоушные, поднижнечелюстные, подбородочные, шейные не увеличены и безболезненны при пальпации.

При интраоральном осмотре: прикус ортогнатический, индекс КПУ=19 (К=0, П=18, У=1, что соответствует высокой интенсивности кариеса), индекс ОНIS=1,5 (удовлетворительный уровень гигиены полости рта), индекс КПИ=1,2 (легкая степень заболеваний тканей периодонта). Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, плотной консистенции. Десна безболезненна при пальпации, без патологических элементов поражения, незначительно кровоточит во фронтальном отделе зубного ряда нижней челюсти. При обследовании зуба 1.6 выявлено, что на медиально-окклюзионно-дистальной поверхности зуба пломба неудовлетворительного качества, после удаления пломбы – вход в корневые каналы закрыт пломбировочным материалом грязно-серого цвета неплотной консистенции. Перкуссия зуба 1.6 и пальпация по переходной складке в области проекции верхушек корней безболезненны. Рентгенологическое исследование тканей периодонта зуба 1.6 на основе дентального рентген-снимка показало obturацию корневых каналов равномерно по всей длине до верхушек корней, периапикальных патологических изменений не выявило.

Для более детального изучения состояния тканей периодонта и пазух верхней челюсти справа было проведено обследование с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Выявлено следующее: на верхушках корней зуба 1.6 визуализировались очаги деструкции костной ткани округлой формы с нечеткими контурами диаметром: медиальный щечный – 6×5 мм, дистальный щечный – 5×4 мм, небный – 4×3 мм (рис. 1а и 1б). Также определено затемнение нижних отделов верхнечелюстной пазухи справа, утолщение слизистой оболочки по границе верхушек корней зуба 1.6.

После проведенных исследований поставлен диагноз – хронический апикальный периодонтит (апикальная гранулема) зуба 1.6 (код по МКБ-10: K045), хронический одонтогенный гайморит верхней челюсти справа (J32.0 одонтогенный гайморит хронический).

С целью сохранения зуба, рекомендованного к удалению стоматологом-хирургом в связи со значительной деструкцией тканей апикального периодонта, на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» было проведено консервативное лечение пациента с деструктивным процессом в тканях апикального периодонта (хронический апикальный периодон-



а



б

Рисунок 1 – а – Рентгенологическая картина состояния тканей периодонта зуба 1.6 до начала эндодонтического лечения с использованием КЛКТ в проекции панорамы; б – Рентгенологическая картина состояния тканей периодонта зуба 1.6 до начала эндодонтического лечения с использованием КЛКТ на срезе по касательной и поперечном срезе.

тит зуба 1.6 (апикальная гранулема) (K04.5)).

Нами была выбрана следующая тактика лечения. В первое посещение пациенту были проведены механические очищение, обработка и дезинфекция корневых каналов зуба 1.6 с использованием машинных инструментов повышенной конусности. Медикаментозная обработка корневых каналов осуществлялась дезинфектантом (3% стабилизированным раствором гипохлорита натрия) и хелатом (препаратом на основе ЭДТА). Временная obturation корневых каналов проводилась в это же посещение после промы-

вания подготовленных корневых каналов дистиллированной водой и высушивания стерильными бумажными штифтами материалом на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» депротенизированный в форме пасты (ВладМиВа, Россия) сроком на 14 дней. Срок временной obturation составлял не менее 14 дней согласно данным о процессах и механизмах остеоиндукции материалов на основе гидроксиапатита [3, 8]. В качестве материала для изготовления коронковой пломбы использовали стеклоиономерный цемент химического отверждения. Пациенту даны реко-

мендации. В первые сутки у пациента произошло обострение одонтогенного гайморита верхней челюсти справа после проведенного эндодонтического лечения, в связи с чем ему были назначены консультация оториноларинголога и антибиотик ампицилинового ряда по общепринятой схеме лечения. Во второе посещение через 14 дней после проведенного курса антибиотикотерапии и стабилизации процесса проведены извлечение материала «Биопласт-Дент» с признаками серозно-гнойного экссудата и повторная механическая и медикаментозная обработка корневых каналов. Для постоянной obturации корневых каналов использовали отечественный материал на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» (регистрационный номер – Мн-7.116792-1210, «Гродно-Азот», Республика Беларусь). Материалом obturировали корневые каналы на всю длину с созданием «апикальных пробок». После рентгенологического контроля уровня и качества заполнения корневых каналов осуществляли постановку пломбы из СИЦ.

Окончательную реставрацию коронки зуба пломбой из композиционного материала светового отверждения осуществляли после рентгенконтроля через 3 месяца с момента постоянной obturации корневых каналов материалом «Рутсил». Динамически R-контроль проводили через 3, 6, 12 месяцев. Заключение о благоприятном исходе эндодонтического лечения делалось на основании следующих клинико-рентгенологических критериев:

- отсутствие жалоб на боли в области леченого зуба и окружающих тканях;
- отсутствие видимых патологических изменений, например свищевых ходов;
- безболезненность перкуссии зуба и пальпации в проекции верхушки корня (корней);
- неизменность степени подвижности зуба или ее уменьшение;
- отсутствие в окружающей корень зуба костной ткани видимых рентгенологических изменений;
- полное исчезновение очага деструкции костной ткани или существенное уменьшение его размеров;
- восстановление целостности внутренней кортикальной пластинки;
- сохранение признаков качественной пломбировки корневого канала;
- сохранность в удовлетворительном состоянии реставрации коронки зуба.

## Результаты и обсуждение

После проведенного эндодонтического лечения зуба 1.6 пациент жалоб больше не предъявлял. На контрольной рентгенограмме зуба 1.6 непосредственно после obturации и через 3 месяца после эндодонтического лечения реорганизация очага деструкции костной ткани не визуализировалась из-за малых сроков наблюдения. Анализ дентальной рентгенограмм в 2-D проекции лишь показал, что корневые каналы obturированы равномерно на всем протяжении с визуализацией «апикальных пробок» (рис. 2).

Подробнее изучить состояние тканей апикального периодонта по дентальной рентгено-



Рисунок 2 – Рентгенологическая картина состояния тканей периодонта зуба 1.6 через 3 месяца на дентальной рентгенограмме после проведенного эндодонтического лечения с использованием пасты «Биопласт-Дент» и материала «Рутсил».

грамме не представлялось возможным и требовалось проведение КЛКТ.

На контрольный осмотр через 6 месяцев пациент не явился по причине проживания в другом городе, жалобы на зуб 1.6 в указанный период не предъявлял. КЛКТ была проведена спустя 12 месяцев после постоянной obturации корневых каналов. На КЛКТ зуба 1.6 заапикальный очаг частично реорганизовался костными балками, объем первоначальных очагов деструкции уменьшился на медиальном щечном корне до 3×2 мм; на дистальном щечном – 2×1 мм; на небном корне – очаг деструкции костной ткани реорганизовался полностью, периодонтальная щель визуализи-



Рисунок 3 – Рентгенологическая картина зуба 1.6 после эндодонтического лечения с использованием пасты «Биопласт-Дент» и материала «Рутсил» через 12 месяцев.

ровалась по всей длине корня. Корневые каналы obturированы равномерно на всем протяжении с сохранением «апикальных пробок» на верхушках корней зуба 1.6. Нижние отделы верхнечелюстной пазухи справа не затемнены (рис. 3).

Пациент продолжает находиться на диспансерном учете по поводу хронического апикального периодонтита зуба 1.6 до окончательного восстановления тканей периодонта с дополнительным проведением наиболее информативного метода исследования КЛКТ через 24 месяца после лечения.

Планируется дальнейшее изучение эффективности использования материала на основе гидроксиапатита и материала на основе Минерал Триоксид Агрегата при лечении деструктивных процессов в тканях апикального периодонта для основной и контрольной групп исследования с описанием полученных результатов и их дальнейшей статистической обработки.

### Заключение

Применение гидроксиапатит содержащей пасты «Биопласт-Дент» (Россия) и отечественного материала на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» (Республика Беларусь) вызывает активизацию остеогенеза в тканях периодонта при деструктивных формах апикального периодонтита, сокращая сроки восстановления костной ткани по сравнению с традиционным лечением (пломбированием корневых каналов силером и гуттаперчей). Особенно эффективно лечение деструктивных форм апикального пери-

одонтита с применением материалов на основе МТА у лиц молодого возраста. В связи с полученными результатами представляется целесообразным дальнейшее исследование применения отечественного материала «Рутсил» для лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита, как осложненных общесоматическими заболеваниями, так и без них. Использование дентальных снимков для диагностики деструктивных форм хронического апикального периодонтита является малоинформативным. Для более точного обследования и изучения тканей периодонта мы рекомендуем использовать современный метод исследования – конусно-лучевую компьютерную томографию.

### Литература

1. Митронин, А. В. История эндодонтии: от науки к практике / А. В. Митронин, И. Г. Островская, Т. П. Вавилова // Эндодонтия today. – 2016. – № 1. – С. 69–72.
2. Модина, Т. Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Болбат, В. А. Михайлова // Клини. стоматология. – 2007. – № 1. – С. 50–52.
3. Байтус, Н. А. Синтетические остеопластические материалы на основе гидроксиапатита в стоматологии / Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 29–34.
4. Применение цемента ProRoot МТА в терапевтической стоматологии / В. Ф. Михальченко [и др.] // Волгоград. науч.-мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 57–59.
5. Разработка стоматологического портландцемента / Т. Н. Манак [и др.] // Мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 141–144.
6. Кабак, Ю. С. Консервативное лечение хронического апикального периодонтита : учеб.-метод. пособие / Ю.

- С. Кабак ; Бел. гос. мед. ун-т. – Минск : БГМУ, 2004. – 16 с.
7. Чернявский, Ю. П. Мультидисциплинарный подход в терапии эндопериодонтитов / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения – 2014», Минск, 10-11 апр. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 542–544.
8. Марченко, Е. И. Остеоинтегрирующие материалы в терапевтической стоматологии / Е. И. Марченко, И. Г. Чухрай, Н. А. Байтус // Вестн. БГМУ. – 2012. – Т. 11. № 1. – С. 146–151.

Поступила 24.02.2020 г.  
Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Mitronin AV, Ostrovskaya IG, Vavilova TP. The history of endodontics: from science to practice. *Endodontia Today*. 2016;(1):69-72. (In Russ.)
2. Modina TN, Bolbat MV, Mikhaylova VA. The concept of «intelligence» or informational content of implanted materials in periodontal surgery. *Klin Stomatologiya*. 2007;(1):50-2. (In Russ.)
3. Baytus NA. Hydroxyapatite-based synthetic osteoplastic materials in dentistry. *Vestn. VGMU*. 2014;13(3):29-34. (In Russ.)
4. Mikhal'chenko VF, Alekhanova IF, Vasenev EE, Agasaryan AS, Drozdov MYu. The use of ProRoot MTA cement in therapeutic dentistry. *Volgograd Nauch-med Zhurn*. 2009;(3):57-9. (In Russ.)
5. Manak TN, Chernysheva TV, Sushkevich AV, Kuz'menkov MI, Shalukho NM. Development of dental Portland cement. *Med Zhurn*. 2013;(2):141-4. (In Russ.)
6. Kabak YuS; Bel gos med un-t. Conservative treatment of chronic apical periodontitis. Minsk, RB: BGMU; 2004. 16 p. (In Russ.)
7. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. A multidisciplinary approach in the treatment of endoperiodontitis. V: *Integrativnaia meditsina v cheliustno-litsevoi khirurgii i stomatologii: sb tr nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem «Parinskie chteniia – 2014»*, Minsk, 10-11 apr 2014 g. Minsk, RB; 2014. P. 542-4. (In Russ.)
8. Marchenko EI, Chukhray IG, Baytus NA. Osteointegrating materials in therapeutic dentistry. *Vestn VGMU*. 2012;11(1):146-51. (In Russ.)

Submitted 24.02.2020  
Accepted 25.03.2020

## Сведения об авторах:

Байтус Н.А. – к.м.н., старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>;  
Чернявский Ю.П. – к.м.н., заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

*Baitus N.A. – Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Therapeutic Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Chernyavski Y.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Therapeutic Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 41, к. 3, кв. 106. E-mail: [nina.belarus@mail.ru](mailto:nina.belarus@mail.ru) – Байтус Нина Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 41-3 Pravdy str., 106. E-mail: [nina.belarus@mail.ru](mailto:nina.belarus@mail.ru) – Nina A. Baitus.



## 125 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ВАСИЛИЯ ИВАНОВИЧА ОШКАДЕРОВА – ПЕРВОГО ШТАТНОГО ЗАВЕДУЮЩЕГО КАФЕДРОЙ АНАТОМИИ ВГМУ

УСОВИЧ А.К., МАКЕЕНКО В.В.

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



Василий Иванович Ошкадеров родился 27 февраля 1895 г. в с. Ивановское Льговского уезда Курской губернии в семье крестьянина-бедняка. Его отец до Октябрьской революции работал у богатых крестьян, а после революции на сахарном заводе. Василий Ошкадеров смог получить среднее образование и поступил на медицинский факультет Воронежского государственного университета. Будучи студентом, с 1918 по 1921 год работал препаратором кафедры анатомии. С 1921 года по окончании университета работал ассистентом кафедры анатомии. В 1925 году В.И. Ошкадеров защитил докторскую диссертацию на тему «Форма, положение и прикрепление толстых кишок у взрослых» и утвержден старшим ассистентом кафедры, работал старшим ассистентом. В 1929 г. В.И. Ошкадеров был переведен в Кубанский медицинский институт в г. Краснодаре профессором, заведующим кафедрой анатомии. Там же по совместительству работал заместителем директора

по научной и учебной работе до 1931 г. В 1931 г. профессор В.И. Ошкадеров был переведен в г. Ленинград профессором, заведующим кафедрой анатомии института физкультуры им. П.Ф. Лесгафта. Там же по совместительству выполнял обязанности заместителя директора по научной и учебной части. Одновременно с 1931 по 1937 год был заведующим кафедрой анатомии 1-го Ленинградского медицинского института. 27.02.1935 г. В.И. Ошкадеров решением квалификационной комиссии Наркомздрава РСФСР (протокол № 18/4) был утвержден в учёной степени доктора медицинских наук и звании профессора по кафедре «нормальная анатомия».

В 1937 г. в связи с арестом его брата И.И. Ошкадерова (ректора Иркутского медицинского института) В.И. Ошкадеров был переведен в г. Хабаровск, но перенаправлен в г. Витебск, где на кафедре анатомии не было штатного заведующего. В 1937-1940 гг. под руководством В.И. Ошкадерова в Витебском медицинском институте учебно-вспомогательный персонал с привлечением студентов создал фонд учебных препаратов, небольшой учебный анатомический музей. В этот период В.И. Ошкадеров преподавал анатомию и в Витебском ветеринарном институте. В июне 1940 г. В.И. Ошкадеров призван в г. Кронштадт, где до 1942 г. был начальником кафедры анатомии Кронштадтского военно-морского училища. В 1942 г., после расформирования училища, работал заведующим кафедрой анатомии ветеринарного факультета Ивановского сельскохозяйственного института. В 1943-1944 гг. работал в г. Москве инструктором Всесоюзного комитета по физкультуре и спорту и заместителем директора по научной части Центрального Научно-Исследовательского института физкультуры и спорта. После освобождения г. Ленинграда, в 1944 г. попросился работать по месту жительства жены и назначен профессором кафедры анатомии Ленинградского фармацевтического института и одновременно профессором кафедры анатомии сельскохозяйственного института в г. Пушкин.

С 1 ноября 1946 г. Министерством высшего образования СССР профессор В.И. Ошкадеров назначен заведующим кафедрой анатомии человека ВГМИ. С февраля по июль 1947 г. он исполнял обя-



Ошкадеров В.И. с сотрудниками кафедры, 1947 г.

занности декана института. За 3 года вновь создал учебный музей, содержащий препараты по всем разделам анатомии. За эту работу в январе 1949 г. В.И. Ошкадерову и его сотрудникам были объявлены благодарности министра здравоохранения БССР.

В августе 1951 г. В.И. Ошкадеров переехал в г. Смоленск, где с 8 сентября возглавил кафедру анатомии и химии государственного Смоленского института физической культуры. За 2 месяца работы в институте В.И. Ошкадеров зарекомендовал себя как хороший организатор работы, и уже 3 ноября ему была объявлена благодарность ректора. Но 16 ноября 1951 г. он скоропостижно скончался.

Научные исследования В.И. Ошкадера посвящены описанию формы, положения и прикрепления ободочной кишки у взрослых людей, всех атипичных вариантов анатомии, путей оттока лимфы от различных областей тела человека и некоторых органов, особенно костей и суставов у человека и животных.

В.И. Ошкадеров награждён медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне».

Профессор В.И. Ошкадеров, начавший свою трудовую деятельность с препаратора, был классическим анатомом, внесшим большой вклад в формирование фонда учебных препаратов и организацию анатомических музеев во всех учебных заведениях, где он работал: в Краснодаре, Ленинграде, Витебске, Кронштадте, Смоленске. Более 50 анатомических препаратов, демонстрирующихся в музее Витебского медицинского университета и служащих делу подготовки медицинских кадров, изготовлены В.И. Ошкадеровым и под его руководством в 1946-1951 гг.

## Литература

1. 50 лет кафедре анатомии человека Витебского медицинского института / З. И. Ибрагимова [и др.] // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 87, № 7. – С. 95–96.
2. Лобко, П. И. Анатомы Беларуси / П. И. Лобко. – Минск : Технопринт, 2003. – 89 с.
3. Усович, А. К. 80-летняя история обучения анатомии человека будущих врачей в г. Витебске / А. К. Усович // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 6. – С. 91–94.

## Сведения об авторах:

Усович А.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Макеев В.В. – ассистент кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анатомии человека. E-mail: usovicha@mail.ru – Усович Александр Константинович.

## ИТОГИ РАБОТЫ ВГМУ ЗА 2019 ГОД И ЗАДАЧИ НА 2020 ГОД

27 февраля 2020 года в актовом зале ВГМУ прошло собрание, посвящённое итогам работы ВГМУ за 2019 год и задачам на 2020 год. После доклада ректора университета профессора А.Т. Щастного состоялась церемония награждения студентов и сотрудников университета.



За разработку и внедрение элементов дистанционного обучения иностранных слушателей подготовительного отделения по дисциплине «Химия» на русском и английском языках, разработку и внедрение новых форм профориентационной работы кафедры со студентами и учащейся молодежью г.Витебска, организацию научно-исследовательской деятельности студентов на кафедре и результативную подготовку студентов к участию в международном студенческом экологическом конгрессе STEC 2019 и международных студенческих научных конференциях, организацию онлайн-форумов и круглых столов со студентами «Диалоги сотрудничества студент – преподаватель», разработку направлений работы онлайн-площадки для преподавателей «Педагогическая мастерская» и реализацию её деятельности признать победителем в номинации «Лучший преподаватель» Кунцевич Зинаиду Степановну, доктора педагогических наук, заведующую кафедрой общей, физической и коллоидной химии, профессора.

За победу в конкурсе молодых преподавателей ВГМУ, активное участие в мероприятиях, проведённых Школой молодого преподавателя, научных и учебно-методических конференциях и семинарах, добросовестный труд признать победителем в номинации «Лучший молодой преподаватель» Гимро Ольгу Георгиевну, старшего преподавателя кафедры военной подготовки и экстремальной медицины, подполковника медицинской службы.

За усовершенствование способов лечения неспецифических гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника, метода дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов, прогнозирования гнойных осложнений у пациентов с неспецифическим остеомиелитом позвоночника признать победителем в номинации «Лучший рационализатор» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Кубракова Константина Михайловича, кандидата медицинских наук, доцента кафедры неврологии и нейрохирургии.

За выявление генетической предрасположенности к развитию заболеваний печени и её взаимосвязи с фенотипическими проявлениями, разработку и внедрение схем дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени признать победителем в номинации «Молодой учёный года» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Прищепенко Вячеслава Александровича, ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней.

За разработку методов немедикаментозного и медикаментозного лечения и реабилитации детей с бронхиальной астмой: признать победителем в номинации «Учёный года» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Асирян Елену Геннадьевну, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии.



За выполнение большого объёма работ и подготовку документов для открытия новых специальностей II ступени высшего образования (магистратуры), подтверждения государственной аккредитации университета на соответствие заявленному виду и по специальностям, а также за организацию разработки образовательного стандарта и типового учебного плана по специальности 1-79 80 30 «Фармация», организацию Международной научно-практической конференции «Медицинское образование XXI века: разработка модели «Университет 3.0» и по итогам 2019 года: признать победителем в номинации «Лучшее структурное подразделение» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета учебно-методический отдел.





За большой вклад в развитие практического здравоохранения и науку, разработку приоритетных направлений в инфектологии, профессионализм и подготовку высококвалифицированных кадров признать победителем в номинации «Кафедра 2019 года» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета кафедру инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК.



За большой личный вклад в организацию и проведение общественно значимых и политических внутриуниверситетских, районных, городских, областных, республиканских мероприятий; содействие развитию международного фестивального движения студентов-медиков; победу в районном этапе областного смотра-конкурса на лучшую организацию идеологической работы в трудовых коллективах Витебской области в 2019 году признать победителем в номинации «Человек 2019 года» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета Сыродоеву Ольгу Аркадьевну, проректора по воспитательной и идеологической работе.

## А.Т. ЩАСТНЫЙ – ЛУЧШИЙ РУКОВОДИТЕЛЬ ГОДА ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ



20 марта 2020 года ректору ВГМУ профессору А.Т. Щастному были вручены диплом и памятный знак «Лучшему руководителю года Витебской области» по итогам работы за 2019 год. Награду вручал председатель исполнительной дирекции Витебского областного союза нанимателей В.П. Туравинов.

Поздравляем Анатолия Тадеушевича и весь коллектив сотрудников ВГМУ с заслуженной наградой!

## **МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНАТОМИИ», ПОСВЯЩЁННАЯ 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ВАСИЛИЯ ИВАНОВИЧА ОШКАДЕРОВА**



27 февраля 2020 г. состоялась международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анатомии», посвящённая 125-летию со дня рождения профессора Василия Ивановича Ошкадерова. Конференция организована УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и Международной ассоциацией морфологов. Конференция проходила on-line. Модератором конференции был заведующий кафедрой анатомии человека

ВГМУ, профессор А.К. Усович. Анатомы 9 государств (Австрии, Азербайджана, 4 университетов Беларуси, Болгарии, Грузии, Молдовы, 11 университетов России, Туркменистана, 3 университетов Украины) и Луганска в онлайн-режиме обсудили актуальные для них вопросы. Работа конференции была организована в виде докладов и фиксированных сообщений по 4 направлениям:

- жизнь и творческая деятельность В.И. Ошкадерова;
- современные образовательные технологии в преподавании морфологических дисциплин и новые технологии изготовления биологических препаратов;
- вариантная анатомия органов и систем организма в норме, эксперименте и при патологии;
- микроструктура органов и систем организма в норме, эксперименте и при патологии.

Всего на конференцию было представлено 82 доклада. По материалам конференции издан сборник, предисловие к которому написал Президент Международной ассоциации морфологов, член-корреспондент РАН, профессор В.В. Банин.

*Зав.кафедрой анатомии человека ВГМУ,  
профессор Усович А.К.*

## 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 25.03.2020 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 12,79.

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.