



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

**2021**  
**Том 20**  
**№2**  
**(март-  
апрель)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 20

№2 (март-апрель)

2021

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;  
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Городецкая И.В. – 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;  
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,  
г.Витебск, Беларусь;  
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Лысенко О.В. – 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;  
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.

**Редакционный совет:**

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
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;  
Ключкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
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., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;  
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;  
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;  
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;  
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

**Секретариат:**

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

**Адрес редакции:** 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95, <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.

© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2021

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

# **V E S T N I K**

## **of Vitebsk State Medical University**

**(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)**

**Vol. 20                      No. 2 (March-April)                      2021**

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

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times 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:**

Shchastniy Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

**Editorial board:**

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;  
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;  
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), 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;  
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;  
Pimanov S.I. – 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.

**Editorial council:**

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Klochko S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
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), professor, Belarus;  
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;  
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;  
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), 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) 33-90-95, <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 No 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

**Василюк А.А., Козловский В.И.**

Перспективные направления применения производных пиперидина в качестве структурных компонентов нейротропных лекарственных средств

**Борисевич М.Н.**

О квантовом компьютере и квантовой медицине

### Гистология, цитология, эмбриология

**Щастный А.Т., Лебедева Е.И., Бабенко А.С.**

Роль уровня мРНК генов сигнального пути Notch при индуцированном фиброгенезе печени крысы

### Хирургия

**Янушко В.А., Климчук И.П., Мшар С.В., Кордзахия Г.Э., Роговой Н.А.**

Ближайшие результаты эндоваскулярного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей пациентов старше 70 лет

### Кардиология

**Крачак Д.И.**

Диагностическая ценность маркеров острого повреждения почек после кардиохирургических операций, выполняемых в условиях искусственного кровообращения

### Инфекционные болезни

**Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М., Колчанова Н.Э., Гончарова А.И., Корнилов А.В., Кабанова А.А., Аверченкова А.А.**

Зависимость биопленкообразования микроорганизмов от особенностей инфекционного процесса

**Семенов В.М., Побяржин В.В., Пашинская Е.С., Егоров С.К., Горбачев В.В., Косова М.С.**

Создание тест-систем для определения у лабораторных животных экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* с помощью ПЦР с флуоресцентной детекцией и оценка их эффективности

### Клиническая иммунология, аллергология

**Минина Е.С., Новикова В.И., Новиков П.Д., Бабенко А.С.**

Анализ ассоциации полиморфизма ADRB2 гена и

## CONTENTS

### Review

**8 Vasilyuk A.A., Kozlovsky V.I.**

Promising directions for the application of piperidine derivatives as structural components of neurotropic drugs

**18 Borisevich M.N.**

About quantum computer and quantum medicine

### Histology, cytology, embryology

**25 Shchastniy A.T., Lebedeva E.I., Babenka A.S.**

The role of mRNA level of the Notch signaling pathway genes in induced rat liver fibrogenesis

### Surgery

**38 Yanushko V.A., Klimchuk I.P., Mshar S.V., Kordzakhia G.E., Rogovoy N.A.**

Short-term results of endovascular treatment for obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries in patients over 70 years of age

### Cardiology

**45 Krachak D.I.**

Diagnostic value of biomarkers of acute kidney injury development after cardiac surgery performed in the conditions of cardiopulmonary bypass

### Infectious diseases

**56 Ziamko V.Y., Okulich V.K., Dzyadzko A.M., Kolchanova N.E., Goncharova A.I., Kornilov A.V., Kabanava A.A., Averchankava N.A.**

The dependence of microorganisms biofilm formation on the features of the infectious process

**65 Semenov V.M., Pabiarzhyn V.V., Pashinskaya E.S., Egorov S.K., Gorbachev V.V., Kosova M.S.**

The development of test systems for determining the expression of the *BIRC5* and *HER-2/neu* genes in laboratory animals using PCR with fluorescence detection and evaluation of their effectiveness

### Clinical immunology, allergology

**71 Minina E.S., Novikova V.I., Novikov P.D., Babenka A.S.**

The analysis of the association of ADRB2 gene



функции внешнего дыхания у детей  
с бронхиальной астмой

polymorphism and external respiratory function  
in children with bronchial asthma

### Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Жерко О.М., Шкребнева Э.И.**

Балльная шкала оценки риска выявления  
диастолической дисфункции правого желудочка II  
типа при хронической сердечной недостаточности

77

### Radiodiagnosis and radiotherapy

**Zherko O.M., Shkrebneva E.I.**

Scoring scale for assessing the risk of detecting right  
ventricle diastolic dysfunction of type II in chronic  
heart failure

### Стоматология

**Ядченко В.Н., Походенько-Чудакова И.О.,  
Ластовка А.С., Ядченко Е.С.**

Ультразвуковая навигация в хирургическом  
лечении пациента со слюннокаменной болезнью  
околоушной слюнной железы. Клиническое  
наблюдение

88

### Dentistry

**Yadchenko V.N., Pokhodenko-Chudakova I.O.,  
Lastovka A.S., Yadchenko E.S.**

Ultrasound navigation in surgical treatment  
of patients with salivary stone disease of the parotid  
salivary gland. Clinical observation

### Педагогика и психология высшей школы

**Овсяник Д.М.**

Повышение познавательной активности  
и самостоятельности студентов при обучении  
топографической анатомии и оперативной хирургии

94

### Pedagogics and psychology of higher school

**Ovsyanik D.M.**

Increasing cognitive activity and independence  
of students while teaching topographic anatomy  
and operative surgery to them

**Перевалов Я.О.**

Высшее медицинское образование БССР  
в вопросах помощи практическому  
здравоохранению (1950-1960 гг.)

104

**Perevalov Y.O.**

Higher medical education of the BSSR: main aspects  
of assistance to practical health care in the 1950s and  
1960s

**Камендровская А.А.**

Пребывание в университетской клинике г. Ульма  
(Германия)

109

**Kamiandrouskaya A.A.**

Stay in the Ulm University Clinic (Germany)

### Юбилей

К юбилею Анатолия Тадеушевича Щастного.  
60 лет со дня рождения

116

### Jubilee

To the 60th anniversary of A.T. Shchastniy

### Материалы семинара

**«Методы и формы организации  
образовательного процесса на клинических  
базах в условиях коронавирусной  
инфекции»**

**Яковлева Е.В.**

Реализация профессиональных компетенций  
в условиях распространения инфекции COVID-19

123

### Seminar materials

**«Methods and forms of organizing  
the educational process at clinical  
bases in conditions of coronavirus  
infection»**

**Yakovleva E.V.**

Realization of professional competencies  
in conditions of COVID-19 infection spread

**Пронько Т.П.**

Роль симуляционного обучения в преподавании  
дисциплины «Медицинский уход»

127

**Pronko T.P.**

The role of simulation training in teaching the subject  
«Medical care» to the students

**Редненко В.В., Поплавец Е.В., Редненко Л.И.**  
Опыт проведения текущей аттестации студентов

129

**Rednenko V.V., Poplavets E.V., Rednenko L.I.**

The experience of conducting current attestation

в условиях коронавирусной инфекции

of students in conditions of coronavirus infection

**Кабанова С.А.**

Организация работы кафедр стоматологического профиля в условиях коронавирусной инфекции

**130**

**Kabanova S.A.**

The organization of work of the stomatological profile chairs in conditions of coronavirus infection

**Козловский В.И., Печерская М.С.**

Опыт дистанционного преподавания внутренних болезней на кафедре факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК

**132**

**Kozlovsky V.I., Pecherskaya M.S.**

The experience of teaching internal diseases remotely at the Chair of Faculty Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining

**Киселева Н.И., Колбасова Е.А., Арестова И.М., Жукова Н.П.**

Преподавание акушерства и гинекологии с использованием современных технологий в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

**134**

**Kiseleva N.I., Kolbasova E.A., Arestova I.M., Zhukova N.P.**

Teaching obstetrics and gynecology with the use of modern technologies in conditions of pandemic of the new coronavirus infection

**Выхристенко Л.Р.**

Дистанционное обучение и мобильные технологии в преподавании дисциплины «Внутренние болезни»

**136**

**Vykhrytsenka L.R.**

Distance learning and mobile technologies in teaching the subject «Internal diseases»

**Выхристенко Л.Р., Судибор Н.Ф.**

Организация клинического практического занятия на кафедре общей врачебной практики со студентами ФПИГ в период пандемии COVID-19

**137**

**Vykhrytsenka L.R., Sudzibor N.F.**

The organization of clinical practical classes with the students of the faculty of training foreign citizens at the Chair of General Medical Practice during the COVID-19 pandemic

**Егоров К.Н., Выхристенко Л.Р., Серегин А.Г., Зубарева Е.В., Барышев А.Н.**

Формы и методы дистанционного обучения студентов на примере дисциплины «Поликлиническая терапия»

**138**

**Egorov K.N., Vykhrytsenka L.R., Seregin A.G., Zubareva E.V., Baryshev A.N.**

The forms and methods of distance learning by example of the academic discipline «Polyclinic therapy»

**Новости**

**140**

**News**

**Правила для авторов**

**143**

**Instructions for authors**

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ НЕЙРОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВАСИЛЮК А.А., КОЗЛОВСКИЙ В.И.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 8-17.

## PROMISING DIRECTIONS FOR THE APPLICATION OF PIPERIDINE DERIVATIVES AS STRUCTURAL COMPONENTS OF NEUROTROPIC DRUGS

VASILYUK A.A., KOZLOVSKY V.I.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):8-17.

### Резюме.

Пиперидин является одним из наиболее распространённых гетероциклов, а его производные встречаются во множестве фармакологических групп, в том числе среди нейротропных средств. Многочисленны данные соединения среди анальгетиков, и, помимо «классических» промедола, фентанила и его производных, в работе приведены результаты исследований новых соединений с анальгетической активностью и пиперидиновым циклом. Рассмотрены обзоры по таким пиперидиновым антипсихотическим средствам, как галоперидол и рисперидон, а также освещены новые соединения, демонстрирующие антипсихотическую активность через влияние на дофаминовые и серотониновые рецепторы. Проанализированы данные о влиянии метилфенидата на головной мозг при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые помогают понять происходящие при данном заболевании нарушения. Тиагабин рассмотрен как противоэпилептическое средство, которое уменьшает количество приступов при резистентных формах парциальной эпилепсии, а также уменьшает активацию микроглии и может иметь эффективность при нейродегенеративных заболеваниях. Последний раздел посвящен средствам для лечения болезни Альцгеймера (БА), а именно донепезилу, его модификациям и некоторым новым соединениям, потенциально способным тормозить прогрессирование БА через торможение синтеза белка Аβ42.

*Ключевые слова:* производные пиперидина, опиоидные анальгетики, антипсихотические средства, болезнь Паркинсона, Болезнь Альцгеймера, эпилепсия.

### Abstract.

Piperidine is one of the most common heterocycles, and its derivatives are found in many pharmacological groups, including neurotropic drugs. These compounds are numerous among analgesics, and, in addition to “classical” promedol, fentanyl and its derivatives, the paper presents the results of studying new compounds with analgesic activity and piperidine cycle. Reviews of such piperidine antipsychotics as haloperidol and risperidone have been considered, and new compounds showing antipsychotic activity through their effects on dopamine and serotonin receptors have been elucidated. The data on the influence of methylphenidate on the brain in case of attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) have been analyzed, which help to understand the disturbances occurring in this disease. Tiagabine has been considered as an antiepileptic agent reducing the number of seizures in resistant forms of partial epilepsy, as well as the activation of microglia and may be effective in neurodegenerative diseases. The last section is devoted to drugs for the treatment of Alzheimer’s disease (AD), namely donepezil, its modifications, and some new compounds potentially capable of inhibiting AD progression through the inhibition of Aβ42 protein synthesis.

*Key words:* piperidine derivatives, opioid analgesics, antipsychotic drugs, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, epilepsy.

Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии, гетероциклическими соединениями, также называемыми гетероциклами, являются соединения, характеризующиеся тем, что некоторые или все атомы в их молекулах объединены в кольца, содержащие по крайней мере один атом элемента, отличного от углерода. Гетероциклические соединения играют одну из ключевых ролей в открытии и разработке новых лекарственных веществ благодаря разнообразию их биологических свойств [1]. Значительное количество антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, противовоспалительных и противоопухолевых средств по своему химическому строению являются гетероциклами [2].

Одним из наиболее часто встречающихся гетероциклов, обнаруживаемых в фармацевтических средствах, является пиперидин [3]. Это шестичленный насыщенный гетероцикл с одним атомом азота, который получил своё название от латинского названия черного перца *Piper nigrum*, из которого впервые был выделен Эрстедом в 1819 году. Производные пиперидина встречаются во многих фармакологических группах, в том числе среди противоаллергических, противовоспалительных, обезболивающих, антиоксидантных, антипсихотических, противодиабетических, противоопухолевых, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых средств [4].

### **Производные пиперидина с анальгетическими свойствами**

Почти 100-летнюю историю насчитывает применение производных пиперидина в качестве опиоидных обезболивающих средств. Первым представителем этого класса соединений, внедрённым в клиническую практику в качестве анальгетика, явился меперидин (петидин), синтезированный в 1932 г. В дальнейшем в качестве опиоидных анальгетиков в клиническую практику были внедрены и широко используются в настоящее время другие производные пиперидина, такие как промедол (1949), фентанил (1968) и его производные алфентанил (1986), суфентанил (1984), ремифентанил (1996), которые относятся к 4-анилидопиперидиновому ряду [5, 6]. Как и другие опиоидные анальгетики, производные пиперидина применяются при болевых синдромах различного происхождения и интенсивности, но, к сожалению, имеют целый ряд побочных эффек-

тов, таких как тошнота, рвота, запор, чрезмерная седация, помутнение чувств, головокружение, угнетение дыхания, формирование зависимости [7].

Действие опиоидных анальгетиков осуществляется через взаимодействие с опиоидными  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ - и ноцицептивными (ORL-1) рецепторами. Получены доказательства, что в анальгезии центральную роль играют  $\mu$ -рецепторы [7, 8], через которые реализуют свое обезболивающее действие и используемые в настоящее время пиперидиновые опиоидные анальгетики [9]. Взаимодействие с  $\mu$ -рецепторами обуславливает не только высокую эффективность пиперидиновых опиоидов, но и выраженные вышеперечисленные побочные эффекты. Поэтому уже несколько десятилетий ведется поиск опиоидов, в том числе производных пиперидина, которые обладают более благоприятным соотношением эффективности/безопасность, в частности, благодаря взаимодействию соединений не с  $\mu$ -рецепторами, а преимущественно с  $\kappa$ -,  $\delta$ - и ноцицептивными опиоидными рецепторами.

Так, 4'-пиперидинопиперидин (PP), 4-(аминотетил)пиперидин (AMP) и их производные (PP1-3 и AMP4-9) продемонстрировали больший, чем у средства сравнения петидина, анальгетический потенциал. Исследуемые производные показали потенциальное связывание с  $\mu$ -опиоидным рецептором, выраженную анальгетическую активность с ранним и продолжительным действием в относительно низких дозах [9, 10]. В другом исследовании оценивали обезболивающий потенциал производных синтетических четвертичных солей алкилпиперидина с фенацилбромидом (I (1a-1f) и II (IIa-IIf)). Соединения получали путем растворения в этаноле пиперидин-2-метанола и пиперидин-2-этанола и фенацилбромидов. Обнаружено, что производные алкилпиперидина I-II преимущественно более сильные анальгетики по сравнению с исходными соединениями. Соединения с фенильным замещением в бензольном кольце в пара-положении показали наиболее высокую анальгетическую активность [10].

Много работ посвящено модификации уже имеющихся опиоидов, в частности, фентанила. Расширение либо сжатие пиперидинового цикла фентанила значительно снижает его обезболивающую активность, что подтверждает ключевую роль данного цикла в формировании анальгетического эффекта. Так, N-фенэтильные гомологи фентанила показали в 150-200 раз меньшую анальгетическую активность в сравнении с

фентанилом. С другой стороны, метилирование данного анальгетика в 3-м положении приводит к выраженному усилению анальгетического действия, тогда как метильное замещение во 2-ом и 2,5-ом положениях значительно снижает анальгетическую активность. Наиболее сильным анальгетиком среди аналогов 3-метилфентанила оказался цис-(+)-N-(3-метил-1-(2-фенилэтил)-4-пиперидил]-N-фенилпропанамид, ED<sub>50</sub> которого составило 0,00058 мг/кг, что в 6700 раз меньше, чем у морфина [6].

Одним из аспектов, которые необходимо учитывать при поиске новых анальгетиков, является изучение влияния константы диссоциации (рКа) соединений на анальгетическую активность опиоидов. Имеются данные, что при снижении константы диссоциации опиоидных соединений до значений, близких к кислоте рН поврежденных тканей, обезболивающий эффект реализуется преимущественно за счет активации периферических  $\mu$ -опиоидных рецепторов, при этом центральные побочные эффекты не возникают. Группой исследователей были синтезированы и изучены два производных пиперидина со сниженной константой диссоциации. Это соединение ( $\pm$ )-N-(3-фтор-1-фенетилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропионамид (NFEPP), для получения которого было проведено фторирование пиперидинового кольца в фентаниле, и соединение ( $\pm$ )-N-[1-(2-фтор-2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]-N-фенилпропионамид (FF3), снижение рКа которого было достигнуто путем замещения водорода на фтор у этилиденного мостика в исходной молекуле фентанила [11].

Поиск производных пиперидина с анальгетической активностью проводится и в странах СНГ. С начала 70-х гг. прошлого века в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова (Алматы, Республика Казахстан) проводятся систематические синтетические и стереохимические исследования замещенных производных пиперидина по поиску высокоэффективных анальгетиков. Среди синтезированных N- и C-замещенных 4-фенил-4-пропионилоксипиперидинов обнаружен ряд соединений, превышающих по анальгетической активности морфин и промедол в 3...30 раз, а по широте фармакологического действия – в 2...100 раз, и в дозах, вызывающих обезболивание, не проявляющих наркотического эффекта. Одним из эффективных и технологичных

оказалось соединение под названием Просидол – гидрохлорид 1-(2-этоксизтил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина, внедренный в медицинскую практику России и Казахстана. По своему обезболивающему действию просидол не уступает такому популярному за рубежом анальгетику, как бупренорфин. Наличие минимальных нежелательных побочных эффектов у этого лекарственного средства связано, по-видимому, с присутствием в его молекуле этоксизтильного заместителя у атома азота пиперидинового цикла [12].

Нами была изучена анальгетическая активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом, которые были получены сотрудниками Института химических наук имени А.Б. Бектурова. Соединениям был присвоен шифр АГВ и номера 22-34. Из 13 новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью в дозе 50 мг/кг на моделях химического и термического раздражения обладали соединения АГВ-22, АГВ-23, АГВ-26, АГВ-34. Наиболее выраженный эффект показало соединение АГВ-22, которое в дозе 50 мг/кг на моделях превзошло по анальгетической эффективности диклофенак, а максимальный эффект АГВ-22 достигался через 60 мин после его введения [13]. Соединение АГВ-23 на модели химического раздражения в дозах 10, 20 и 50 мг/кг превзошло по анальгетическому эффекту диклофенак и, в дозе 50 мг/кг, было сопоставимо с диклофенаком на модели термического раздражения. Важно отметить, что LD<sub>50</sub> АГВ-23 для мышей при подкожном введении составило 680 мг/кг [14], а аналогичный показатель для диклофенака, по данным фирмы-производителя, 390 мг/кг [15].

### Антипсихотические свойства производных пиперидина

Антипсихотические средства (АС) можно разделить на две большие группы: типичные (ТАС) и атипичные (ААС). История применения производных пиперидина в качестве АС началась в 1958 году, когда был синтезирован галоперидол, который до настоящего времени является наиболее часто используемым АС [16, 17]. Помимо галоперидола, к ряду ТАС относятся другие пиперидиновые производные бутирофенона – бромперидол, моперон, трифлуперидол, бенперидол, мельперон, пипамперон, спиперон. К ТАС дифенилбутил-пиперидинам относятся пимозид, пенфлюридол, флуспирилен. Встречаются про-

изводные пиперидина и среди ААС: рисперидон, палиперидон, сертиндол [16, 18].

ТАС эффективно купируют положительные симптомы шизофрении (бред, галлюцинации) за счет блокады D2-рецепторов, но недостаточно действуют на негативные симптомы (апатия, социальное отчуждение) и когнитивные нарушения [19]. ААС благодаря влиянию не только на дофаминовые, но и на серотониновые рецепторы, эффективно подавляют позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении [20].

Из многочисленных пиперидиновых АС наиболее часто используемыми являются галоперидол и рисперидон. Согласно данным обзора 2015 года, в котором сопоставляли галоперидол и другие ТАС, эффективность прототипа ТАС галоперидола при шизофрении и других психозах не отличается от других ТАС. Кроме того, галоперидол характеризуется аналогичным по сравнению с другими ТАС профилем побочным эффектов и лучше других АС облегчает положительные симптомы шизофрении [17]. Сравнение рисперидона с плацебо, согласно данным обзора 2016 года, показало, что группы пациентов с шизофренией, принимающие рисперидон, с большей вероятностью достигают значительного клинического улучшения психического состояния по сравнению с группами, принимающими плацебо [21]. Однако, по данным другого обзора, рисперидон, в сравнении с другими ААС, чаще вызывает экстрапирамидные расстройства и оказывает большее влияние на уровень пролактина [22]. Интересным также является исследование, в котором провели сравнение терапевтической эффективности галоперидола и рисперидона при шизофрении. И рисперидон, и галоперидол были эффективны при лечении негативных симптомов шизофрении, при этом галоперидол оказался более эффективным на 2-й неделе терапии, а рисперидон – на 8-ой неделе [23].

Поскольку все имеющиеся в настоящее время АС не лишены недостатков, не прекращается поиск новых АС, преимущественно среди веществ, влияющих не только на дофаминовые, но и на серотониновые рецепторы. Так, группой исследователей синтезирован ряд производных 2-замещенных-5-тиопропилпиперазина(пиперидин)-1,3,4-оксадиазолов. Из 20 производных (каждому соединению присваивался номер от 7 до 26) 3 (14,16 и 22) проявляют высокое сродство к D2, 5-HT1A и 5-HT2A-рецепторам. Наиболее пер-

спективным оказалось соединение под номером 22, которое продемонстрировало высокое сродство к D2, D3, 5-HT1A и 5-HT2A-рецепторам, низкое сродство к 5-HT2C и H1-рецепторам. Модели на животных *in vivo* показали, что соединение 22 уменьшает симптомы психоза, преимущественно влияя на мезолимбическую область, а не на нигростриарную (подобно ААС), и при этом в терапевтических дозах практически не вызывает экстрапирамидные двигательные нарушения. Немаловажным является тот факт, что соединение 22 в экспериментальных моделях на животных оказалось более эффективным, чем ААС клозапин [20].

Еще одним перспективным АС с пиперидиновым циклом является N-(2-гидроксифенил)-1-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пропил] пиперидин-4-карбоксамид (сокращенное название D2AAK4). В дозе 100 мг/кг D2AAK4 обладает выраженными антипсихотическими свойствами на модели амфетаминовой гиперактивности. Оценка взаимодействия с различными типами рецепторов показало, что D2AAK4 обладает умеренным сродством к D1, D2, D3, 5-HT2A-рецепторам и 5-HT7-рецепторам. Немаловажным является низкое сродство D2AAK4 к H1- и M1-рецепторам, так как низкое сродство АС к этим рецепторам связывают с меньшим влиянием на массу тела и сердечную деятельность [24].

### **Метилфенидат как основное средство для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности**

Гидрохлорид метилфенидата [(dl-трео-метил-2-фенил-2-(2-пиперидил) ацетат] является стимулятором центральной нервной системы, который синтезирован еще в 1949 году и используется для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарколепсии, хронического нарушения сна [25]. Несмотря на то, что данное лекарственное средство имеет уже более чем 60-летнюю историю, под пристальным вниманием клиницистов и исследователей метилфенидат находится последние 20 лет.

Исследования данного средства позволяют не только раскрыть влияние производных пиперидина на центральную нервную систему, но и понять изменения, происходящие в головном мозге, в частности, при СДВГ [26]. По структуре метилфенидат похож на амфетамин, и общепринятым механизмом его действия является инги-

бирование обратного захвата норэпинефрина и дофамина путем ингибирования пресинаптических транспортеров дофамина и норэпинефрина [27]. Также было продемонстрировано, что метилфенидат обладает агонистической активностью к 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторам, а также активирует  $\alpha$ 2-адренорецепторы, что подтверждает резкое снижение влияния метилфенидата на когнитивные симптомы СДВГ при сочетании его с блокаторм  $\alpha$ 2-адренорецепторов идазоксаном [26]. Помимо этого, метилфенидат способствует опосредованной NMDA-рецепторами возбуждающей синаптической передаче через влияние на  $\sigma$ 1-рецепторы посредством активации PLC/РКС сигнального пути [28]. Протеинкиназа C- $\delta$  (PKC- $\delta$ ) относится к семейству протеинкиназ, ферментов, осуществляющих фосфорилирование белков и участвующих тем самым в сигнальных каскадах клеток, а фосфолипаза C (PLC- $\gamma$ ), в свою очередь, опосредует синаптическую пластичность, дифференцировку клеток и рост аксонов [29]. Таким образом, в том числе благодаря исследованию влияния метилфенидата на головной мозг пациентов с СДВГ, в настоящее время известно, что при СДВГ развивается нарушение в системе синаптической передачи дофамина и норэпинефрина с сопутствующей дисфункцией серотонинового, ацетилхолинового, опиоидного и глутаматного пути [26].

### **Тиагабин – противоэпилептическое средство с потенциальной противопаркинсонической активностью**

Противоэпилептические средства (ПЭС) чаще всего используются в формате монотерапии. К сожалению, некоторым пациентам недостаточно одного противоэпилептического препарата для контроля приступов, особенно часто это встречается при парциальных формах эпилепсии. Тиагабин – производное пиперидина [30], разработанное более 20 лет назад, которое назначается в качестве дополнительного ПЭС. Тиагабин ингибирует обратный нейрональный захват  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [3] посредством торможения переносчика ГАМК – GAT1, который участвует в транспорте ГАМК через биологическую мембрану в синаптическую щель и из нее [31]. По результатам Кокрейновского обзора 2014 года, посвященному эффективности тиагабина при лечении резистентных форм парциальной эпилепсии, тиагабин при комбинировании с другими ПЭС уменьшает количество приступов при резистентных формах парциальной эпилепсии. Тем не менее, добавление тиагабина к стандартной схеме лечения связано с увеличением частоты таких побочных эффектов, как головокружение, утомляемость, нервозность и тремор [32].

Кроме эпилепсии, с нарушением работы переносчика ГАМК GAT1 связаны такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона [31], поэтому не прекращаются исследования по изучению влияния тиагабина на течение данных заболеваний. ГАМК является главным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе, но имеются данные, что ГАМК также оказывает подавляющее влияние на иммунную систему в головном мозге [33]. Исследования показали, что активацию микроглии вызывает возбуждение глутаматергических нейронов, а усиление ГАМК-ергической нейротрансмиссии, наоборот, уменьшает активацию микроглии [30]. Активация микроглии приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад воспалительных реакций [34], индуцирующих апоптоз нейронов при нейродегенеративных расстройствах, в частности, при болезни Паркинсона. Было показано, что тиагабин уменьшает активацию микроглии, тем самым обеспечивая частичную защиту nigrostriatalной области и уменьшая моторный дефицит у мышей *in vivo* на моделях болезни Паркинсона. Это позволяет рассматривать тиагабин как одно из новых направлений в лечении не только болезни Паркинсона, но и других нейродегенеративных заболеваний [30].

**Перспективные направления применения производных пиперидина при болезни Альцгеймера**

### **Перспективные направления применения производных пиперидина при болезни Альцгеймера**

В патогенезе болезни Альцгеймера, помимо длительной активации микроглии, о которой говорилось выше [34], огромное значение имеет нарушение в деятельности холинергических нейронов (включая разрушение клеток) [35]. В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) являются одной из двух основных групп, применяемых при БА. Одним из антихолинэстеразных средств (АХЭС), одобренным FDA (Food and Drug Administration) еще в 1996 году для лечения БА [36, 37], является донепезил, который содержит в своей формуле пиперидиновое кольцо [3].

Донепезил – это обратимый и высокоселективный ингибитор АХЭ, уменьшающий распад ацетилхолина в синаптической щели, тем самым усиливающий холинергическую передачу [38]. В Кокрейновском обзоре 2018 года было проанализировано 30 исследований с общим количеством пациентов – 8257 человек. В результате анализа сделаны выводы, что у людей с БА, которые принимали 10 мг донепезила в день в течение шести месяцев, отмечаются более высокие показатели когнитивных функций (например, мышление и запоминание), чем у пациентов, принимавших плацебо. Следовательно, донепезил способствует стабилизации когнитивных способностей и помогает поддерживать повседневную активность. Большинство побочных эффектов, возникающих на фоне приема донепезила, были описаны как легкие. Чаще всего наблюдались тошнота, рвота и диарея [37].

Помимо синтеза новых соединений, в поисках потенциально новых полезных свойств проводят модификации уже имеющихся соединений. Так, группой исследователей проведены различные структурные модификации донепезила. При замене в молекуле донепезила бензилпиперидина на незамещенный пиперидин антихолинэстеразная активность соединения снизилась. Производные 3-гидрокси-6-оксима(пиперидин-1-илметил)пиколинальдегида оказались реактиваторами АХЭ. Присоединение бензилпиперидина с гетероциклическими кольцами пиридина привело к тому, что соединение снижало активность не только АХЭ, но и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) [39]. БуХЭ относится к семейству ферментов холинэстераз, его физиологическая роль изучена недостаточно, однако уже точно известно, что одной из его функций является дублирование роли АХЭ в условиях функциональной недостаточности последней [40]. Была присоединена бензилпиперидиновая часть донепезила к конденсированному гетероциклическим кольцам фталазина, хинолина, тетрагидробензотиофина, индола, все полученные соединения уменьшали активность холинэстеразы. Гибридные молекулы донепезила с феруловой кислотой показали более высокую ингибирующую активность по отношению к БуХЭ, чем к АХЭ, помимо этого данные соединения продемонстрировали антиоксидантную активность, а также торможение агрегации Аβ-белка. Гибридные молекулы донепезила с производным такрина снижали активность АХЭ и БуХЭ. Гибридные молекулы донепезила

с натуральными соединениями, флавоноидами, кумаринами и куркумином, показали антиоксидантную активность, а также ингибировали АХЭ и МАО [39].

Однако основные средства, доступные в настоящее время для лечения БА, это ингибиторы холинэстеразы – такрин, галантамин, ривастигмин, донепезил и блокатор NMDA-рецепторов мемантин [36], только облегчают симптомы, но не влияют на прогрессирование заболевания [41]. В настоящее время основная теория патогенеза БА предполагает, что накопление патологических форм амилоида Аβ является первичным патологическим процессом при БА. Накопление пептидов Аβ приводит к их олигомеризации и образованию β-амилоидных бляшек. Эти бляшки вызывают провоспалительный ответ, способствуя окислительному стрессу в нейронах и нарушая нормальную активность киназ и фосфатаз, что приводит к формированию нейрофибрилярного клубка [42]. β-амилоидные бляшки образуются из белка Аβ42, который является продуктом расщепления белка-предшественника амилоида (APP). В результате опосредованного β-секретазой расщепления APP образуется растворимый фрагмент (β-APP) и мембраносвязанный участок (С-99). Затем γ-секретаза расщепляет С-99, образуется белок Аβ42, который и формирует нерастворимые агрегаты, основные компоненты β-амилоидных бляшек. Теоретически ингибирование β-секретазы или γ-секретазы будет предотвращать образование белка Аβ42, следовательно, предотвращать образование бляшек и тормозить прогрессирование БА [43].

Так, уже были представлены химические формулы производных пиперидина, которые селективно ингибируют γ-секретазу и потенциально полезны для лечения БА. Водород в пиперидиновом цикле замещали на галогены (фтор и хлор) в различных комбинациях в положениях 1,2 или 3 [43]. Еще ранее был представлен ряд соединений, различных модификаций N-замещенного спиро[бензоксазепин-пиперидина], которые на клеточной модели снижали образование Аβ-белка, вероятнее, за счет ингибирования γ-секретазы, но не оказывали влияния на активность β-секретазы [44]. В другом исследовании сообщили о синтезе ряда 4,4-дизамещенных производных пиперидина, которые также снижали в мозге мышей секрецию белка Аβ42 [45].

Выше обсуждалось, что при БА одним из звеньев патогенеза является усиление окисли-



тельного стресса, поэтому проводится поиск соединений, которые, помимо основных механизмов лечебного эффекта при БА, проявляют также антиоксидантную активность. В одном из исследований было изучено 13 N-замещенных производных пиперидина, аналогов карбамоилпиперидина, под номерами 16-26, 29 и 30. Соединения 16, 19, 20-23, 29 и 30 показали, помимо ингибирования АХЭ, значительное снижение количества кислородных радикалов. Эти новые аналоги карбамоилпиперидина можно использовать в качестве шаблона для создания мультитаргетных препаратов для лечения БА, которые сочетают антихолинэстеразную активность и антиоксидантные свойства. [46].

## Заключение

Пиперидиновый цикл встречается почти в каждой фармакологической группе. Многочисленны пиперидиновые производные и среди нейротропных лекарственных средств. Обзор литературных данных о производных пиперидина показал, что данная группа соединений является не только структурным компонентом множества нейротропных средств с многолетней историей применения, но и перспективным прекурсором лекарственных веществ с потенциальными обезболивающими, антипсихотическими, антиоксидантными, противоэпилептическими свойствами, а также с перспективой применения при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезнях Паркинсона и Альцгеймера.

## Литература

- Asif, M. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus / M. Asif // Asian J. Chem. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 1, N 1. – P. 29–35.
- Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box / P. Martins [et al.] // Molecules. – 2015 Sep. – Vol. 20, N 9. – P. 16852–16891.
- Baumann, M. An overview of the synthetic routes to the best-selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I. R. Baxendale // Beilstein J. Org. Chem. – 2013 Oct. – Vol. 9. – P. 2265–2319.
- Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant Plasmodium falciparum / M. N. Ngemenya [et al.] // BMC Pharmacol. Toxicol. – 2018 Jul. – Vol. 19, N 1. – P. 42.
- Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения / В. И. Козловский [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 3. – С. 38–41.
- Vardanyan, R. S. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications / R. S. Vardanyan, V. J. Hraby // Future Med. Chem. – 2014 Mar. – Vol. 6, N 4. – P. 385–412.
- Bradley, C. S. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain / C. S. Bradley, F. D. Parsa // Hawaii J. Med. Public Health. – 2016 Mar. – Vol. 75, N 3. – P. 63–67.
- Зайцева, С. Е. Перспективы поиска агонистов каппа-опиоидных рецепторов с анальгетической активностью (обзор) / Н. И. Зайцева, С. Е. Галан, Л. А. Павлова // Хим.-фармацевт. журн. – 2017. – Т. 51, № 10. – С. 3–11.
- Synthesis, Pharmacological Evaluation and In-Silico Studies of Some Piperidine Derivatives as Potent Analgesic Agents / S. Ansari [et al.] // J. Dev. Drugs. – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 2–9.
- Analgesic activity of alkyl piperidine derivatives / S. Jahan [et al.] // Pak. J. Pharm. Sci. – 2016 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 77–82.
- Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist [Electronic resource] / V. Spahn [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – 8965.
- Синтез и фармакологические свойства нового гомолога отечественного оригинального анальгезирующего лекарственного средства просидол / Г. С. Ахметова [и др.] // Изв. Том. политехн. у-та. – 2010. – Т. 317, № 3. – С. 140–143.
- Василук, А. А. Скрининг анальгетической активности новых производных пиперидина на моделях химического и термического раздражения / А. А. Василук, В. И. Козловский // Современные достижения молодых ученых в медицине 2020 [Электронный ресурс] : сб. материалов VII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 27 нояб. 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 46–49. – 1 электрон. опт. диск.
- Василук, А. А. Сравнение анальгетических свойств новых производных пиперидина на моделях термического и химического раздражения / А. А. Василук, Е. Ю. Гизмонт, А. П. Кравчук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 72-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск 12-13 мая 2020 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2020. – С. 687–690.
- Safety data sheet: Diclofenac (sodium salt) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.caymanchem.com/msds/70680m.pdf>. – Date of access: 31.03.2021.
- Vardanyan, R. Classes of Piperidine Based Drugs / R. Vardanyan // Vardanyan, R. Piperidine-Based Drug Discovery / R. Vardanyan. – Tucson, 2017. – P. 303–308.
- Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders (Review) / M. Dold [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015 Jan. – Vol. 1. – CD009831.
- Данилов, Д. С. Современная классификация антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы) / Д. С. Данилов // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2010. – № 3. – С. 36–42.
- Хаустова, Е. А. Атипичные антипсихотики при шизофрении: эффективность, безопасность, стратегии лечения / Е. А. Хаустова, В. Г. Безшейко // Нейронews. – 2014. – № 1.

- C. 23–27.
20. Synthesis and Evaluation of a Series of 2-Substituted-5-Thiopropylpiperazine (Piperidine)-1,3,4-Oxadiazoles Derivatives as Atypical Antipsychotics / Yin Chen [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 4. – e35186.
21. Risperidone versus placebo for schizophrenia / R. D. Rattehalli [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016 Dec. – Vol. 12, N 12. – CD006918.
22. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia / K. Komossa [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011 Jan. – Vol. 1. – CD006626.
23. The Therapeutic Effectiveness of Risperidone on Negative Symptoms of Schizophrenia in Comparison with Haloperidol: A Randomized Clinical Trial / A. Mirabzadeh [et al.] // Basic. Clin. Neurosci. – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 212–217.
24. N-(2-Hydroxyphenyl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl) propyl] piperidine-4-Carboxamide (D2AAK4), a Multi-Target Ligand of Aminergic GPCRs, as a Potential Antipsychotic / A. A. Kaczor [et al.] // Biomolecules. – 2020 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. 349.
25. Vardanyan, R. Piperidine Based Drug Discovery / R. Vardanyan // Vardanyan, R. 2-Substituted and 1,2-Disubstituted Piperidines / R. Vardanyan. – Tucson, 2017. – C. 3. – P. 103–118.
26. Faraone, S. V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities / S. V. Faraone // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2018 Apr. – Vol. 87. – P. 255–270.
27. Methylphenidate off-label use and safety [Electronic resource] / T. Trenque [et al.] // Springerplus. – 2014 Jun. – Vol. 3. – P. 286.
28. Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action / Chun-Lei Zhang [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 12. – e51910.
29. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т. А. Гудашева [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3–13.
30. Tiagabine Protects Dopaminergic Neurons against Neurotoxins by Inhibiting Microglial Activation / J. Liu [et al.] // Scientific RepOrts. – 2015 Oct. – Vol. 5. – P. 15720.
31. Zafar, S. Molecular Dynamic Simulations to Probe Stereoselectivity of Tiagabine Binding with Human GAT1 [Electronic resource] / S. Zafar, I. Jabeen // Molecules. – 2020 Oct. – Vol. 25, N 20. – P. 4745.
32. Pulman, J. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy / J. Pulman, A. G. Marson, J. L. Hutton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014 May. – Vol. 5, N 5. – CD001908.
33. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation / R. Bhat [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010 Feb. – Vol. 107, N 6. – P. 2580–2585.
34. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease / Wen-Ying Wang [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2015 Jun. – Vol. 3, N 10. – P. 136.
35. Discovery, synthesis, biological evaluation and structure-based optimization of novel piperidine derivatives as acetylcholine-binding protein ligands / J. Shen [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica. – 2017. – Vol. 38. – P. 146–155.
36. Szeto, J. Y. Y. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia / J. Y. Y. Szeto, S. J. G. Lewis // Curr. Neuropharmacol. – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 326–338.
37. Birks, J. S. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease / J. S. Birks, R. J. Harvey // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018 Jun. – Vol. 6, N 6. – CD001190.
38. Anand, P. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's diseases / P. Anand, B. Singh // Arch. Pharm. Res. – 2013 Apr. – Vol. 36, N 4. – P. 375–399.
39. Mohsin, N. A. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity / N. A. Mohsin, M. Ahmad // Braz. J. Pharm. Sci. – 2020. – Vol. 56.
40. Петров, К. А. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога / К. А. Петров, А. Д. Харламова, Е. Е. Никольский // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 160–167.
41. Maia, M. A. BACE-1 and  $\gamma$ -Secretase as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease / M. A. Maia, E. Sousa // Pharmaceuticals (Basel). – 2019 Mar. – Vol. 12, N 1. – P. 41.
42. Lane, C. A. Alzheimer's disease / C. A. Lane, J. Hardy, J. M. Schott // Eur. J. Neurol. – 2018 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 59–70.
43. Blass, B. E. Bridged Piperidine Derivatives Useful as  $\gamma$ -Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease / B. E. Blass // ACS Med. Chem. Lett. – 2018 Dec. – Vol. 10, N 1. – P. 6–7.
44. Synthesis and biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A $\beta$ -peptide production inhibitors / Y. Laras [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2008 Dec. – Vol. 23, N 6. – P. 996–1001.
45. Lead optimization of 4,4-biaryl piperidine amides as  $\gamma$ -secretase inhibitors / J. Close [et al.] // Bio. Med. Chem. Letters. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 3203–3207.
46. Youssef, K. M. N-substituted-piperidines as Novel Anti-alzheimer Agents: Synthesis, antioxidant activity, and molecular docking study / K. M. Youssef, I. M. Fawzy, H. I. El-Subbagh // F. J. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 1–7.

Поступила 09.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Asif M. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus. Asian J Chem Pharm. Sci. 2016;1(1):29-35.
2. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, et al. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. Molecules. 2015 Sep 16;20(9):16852-91. doi: 10.3390/molecules200916852
3. Baumann M, Baxendale IR. An overview of the synthetic routes to the best-selling drugs containing 6-membered heterocycles. Beilstein J Org Chem. 2013 Oct 30;9:2265-319. doi: 10.3762/bjoc.9.265
4. Ngemenya MN, Abwenzoh GN, Ikome HN, Zofou D, Ntie-Kang F, Efange SMN. Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant Plasmodium falciparum. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 Jul 4;19(1):42. doi: 10.1186/s40360-018-0233-2
5. Kozlovskii VI, Praliev KD, Goncharuk VV, Zavodnik LB, Akhmetova GS, Iskakova TK, i dr. Analgesic activity of

- original substances of the piperidine series: an experimental study on a model of thermal irritation. *Zhurn GrGMU*. 2014;(3):38-41. (In Russ.)
6. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem*. 2014 Mar;6(4):385-412. doi: 10.4155/fmc.13.215
7. Bradley CS, Parsa FD. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain. *Hawaii J Med Public Health*. 2016 Mar;75(3):63-7.
8. Zaitceva SE, Galan SE, Pavlova LA. Prospects for the Search for kappa-opioid receptor Agonists with analgesic activity (review). *Khim-Farmatsevt Zhurn*. 2017;51(10):3-11. (In Russ.)
9. Ansari S, Arifl S, Mushtaq N, Ahmed A, Akhtar S, Munawar R, et al. Synthesis, Pharmacological Evaluation and In-Silico Studies of Some Piperidine Derivatives as Potent Analgesic Agents. *J Dev Drugs*. 2017;6(1):2-9. doi: 10.4172/2329-6631.1000170
10. Jahan S, Akhtar S, Kamil A, Mushtaq N, Saify ZS, Arif M. Analgesic activity of alkyl piperidine derivatives. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Jan;29(1):77-82.
11. Spahn V, Del Vecchio G, Rodriguez-Gaztelumendi A, Temp J, Labuz D, Kloner M, et al. Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist. *Sci Rep*. 2018;8:8965. doi: 10.1038/s41598-018-27313-4
12. Akhmetova GS, Amantaeva AK, Praliev KD, Moiseeva LM, Lukianova MS, Koltunova AA, i dr. Synthesis and pharmacological properties of a new homologue of the domestic original analgesic drug prosidol. *Izv Tom Plitekh U-ta*. 2010;317(3):140-3. (In Russ.)
13. Vasiliuk AA, Kozlovskii VI. Synthesis and pharmacological properties of a new homologue of a domestic original analgesic drug PROSIDOL Screening of the analgesic activity of new piperidine derivatives on models of chemical and thermal irritation. V: Grodn gos med un-t; redkol: EN Krotkova (otv red) [i dr]. *Sovremennye dostizheniia molodykh uchenykh v meditsine 2020 [Elektronnyi resurs]: sb materialov VII Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, Grodno, 27 noiab 2020 g. Grodno, RB; 2020. R. 46-9. 1 elektron opt disk*. (In Russ.)
14. Vasiliuk AA, Gizmont EYu, Kravchuk AP. Comparison of analgesic properties of new piperidine derivatives on models of thermal and chemical irritation. V: Viteb gos med un-t; Shchastnogo AT, red. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 72-i nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk 12-13 maia 2020 g. Vitebsk, RB; 2020. P. 687-90*. (In Russ.)
15. Safety data sheet: Diclofenac (sodium salt). Available from: <https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf>. [Accessed 31th March 2021].
16. Vardanyan R. Classes of Piperidine Based Drugs. In: Vardanyan R. *Piperidine-Based Drug Discovery*. Tucson; 2017. P. 303-8.
17. Dold M, Samara MT, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 16;1:CD009831. doi: 10.1002/14651858.CD009831.pub2
18. Danilov DS. Modern classification of antipsychotic drugs and their significance for clinical practice (current state of the issue and its prospects). *Obozrenie Psikiatrii Med Psikhologii*. 2010;(3):36-42. (In Russ.)
19. Khaustova EA, Bezsheiko VG. Atypical antipsychotics in schizophrenia: efficacy, safety, treatment strategies. *Neironews*. 2014;(1):23-7. (In Russ.)
20. Yin Chen, Xiangqing Xu, Xin Liu, Minquan Yu, Bi-Feng Liu, Guisen Zhang. Synthesis and Evaluation of a Series of 2-Substituted-5-Thiopropylpiperazine (Piperidine)-1,3,4-Oxadiazoles Derivatives as Atypical Antipsychotics. *PLoS One*. 2012;7(4):e35186. doi: 10.1371/journal.pone.0035186
21. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 15;12(12):CD006918. doi: 10.1002/14651858.CD006918.pub3
22. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006626. doi: 10.1002/14651858.CD006626.pub2
23. Mirabzadeh A, Kimiaghali P, Fadai F, Samiei M, Daneshmand R. The Therapeutic Effectiveness of Risperidone on Negative Symptoms of Schizophrenia in Comparison with Haloperidol: A Randomized Clinical Trial. *Basic Clin Neurosci*. 2014;5(3):212-7.
24. Kaczor AA, Targowska-Duda KM, Silva AG, Kondej M, Biala G, Castro M. N-(2-Hydroxyphenyl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl) propyl] piperidine-4-Carboxamide (D2AAK4), a Multi-Target Ligand of Aminergic GPCRs, as a Potential Antipsychotic. *Biomolecules*. 2020 Feb 24;10(2):349. doi: 10.3390/biom10020349
25. Vardanyan R. Piperidine Based Drug Discovery. In: Vardanyan R. *2-Substituted and 1,2-Disubstituted Piperidines*. Tucson; 2017. C 3. P. 103-18.
26. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:255-270. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001
27. Trenque T, Herlem E, Taam MA, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. *Springerplus*. 2014 Jun;3:286. doi: 10.1186/2193-1801-3-286
28. Chun-Lei Zhang, Ze-Jun Feng, Yue Liu, Xiao-Hua Ji, Ji-Yun Peng, Xue-Han Zhang, et al. Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action. *PLoS One*. 2012;7(12):e51910. doi: 10.1371/journal.pone.0051910
29. Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Povarnina Plu, Seredenin SB. Brain neurotrophic factor and its low-molecular-weight mimetics. *Farmakokinetika Farmakodinamika*. 2017;(3):3-13. (In Russ.)
30. Liu J, Huang D, Xu J, Tong J, Wang Z, Huang L, et al. Tiagabine Protects Dopaminergic Neurons against Neurotoxins by Inhibiting Microglial Activation. *Sci Rep*. 2015 Oct 26;5:15720. doi: 10.1038/srep15720
31. Zafar S, Jabeen I. Molecular Dynamic Simulations to Probe Stereoselectivity of Tiagabine Binding with Human GAT1. *Molecules*. 2020 Oct 16;25(20):4745. doi: 10.3390/molecules25204745
32. Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012

- May 16;5(5):CD001908. doi: 10.1002/14651858.CD001908.pub2
33. Bhat R, Axtell R, Mitra A, Miranda M, Lock C, Tsien RW, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 9;107(6):2580-5. doi: 10.1073/pnas.0915139107
  34. Wen-Ying Wang, Meng-Shan Tan, Jin-Tai Yu, Lan Tan. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2015 Jun;3(10):136. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49
  35. Shen J, Yang X, Yu M, Xiao L, Zhang X, Sun H, et al. Discovery, synthesis, biological evaluation and structure-based optimization of novel piperidine derivatives as acetylcholine-binding protein ligands. *Acta Pharmacol Sinica*. 2017;38:146-55.
  36. Szeto JYY, Lewis SJG. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(4):326-38. doi: 10.2174/1570159x14666151208112754
  37. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
  38. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's diseases. *Arch Pharm Res*. 2013 Apr;36(4):375-99. doi: 10.1007/s12272-013-0036-3
  39. Mohsin NA, Ahmad M. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. *Braz J Pharm Sci*. 2020;56. doi: 10.1590/s2175-97902019000418325
  40. Petrov KA, Kharlamova AD, Nikolskii EE. Cholinesterases: a neurophysiologist's view. *Geny Kletki*. 2014;9(3):160-7. (In Russ.)
  41. Maia MA, Sousa E. BACE-1 and  $\gamma$ -Secretase as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019 Mar 19;12(1):41. doi: 10.3390/ph12010041
  42. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439
  43. Blass BE. Bridged Piperidine Derivatives Useful as  $\gamma$ -Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ACS Med Chem Lett*. 2018 Dec 7;10(1):6-7. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00544
  44. Laras Y, Pietrancosta N, Tomita T, Iwatsubo T, Kraus JL. Synthesis and biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A $\beta$ -peptide production inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008 Dec;23(6):996-1001. doi: 10.1080/14756360701832706
  45. Close J, Heidebrecht R, Hendrix J, Li C, Munoz B, Surdi L, et al. Lead optimization of 4,4-biaryl piperidine amides as  $\gamma$ -secretase inhibitors. *Bio Med Chem Letters*. 2012;22(9):3203-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.038
  46. Youssef KM, Fawzy IM, El-Subbagh HI. N-substituted-piperidines as Novel Anti-alzheimer Agents: Synthesis, antioxidant activity, and molecular docking study. *F J Pharm Sci*. 2018;4(1):1-7. doi: 10.1016/j.fjps.2017.06.002

Submitted 09.02.2021

Accepted 15.04.2021

# Сведения об авторах:

Василюк А.А. – аспирант кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет;

Козловский В.И. – д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет.

# Information about authors:

Vasilyuk A.A. – postgraduate of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University;

Kozlovsky V.I. – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230005, г. Гродно, ул. Большая Троицкая, 4, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии им. профессора М.В. Кораблева. E-mail: kapri7475uta@gmail.com – Василюк Анна Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 230005, Grodno, 4 Bolshaya Troitskaya str., Grodno State Medical University, Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev. E-mail: kapri7475uta@gmail.com – Anna A. Vasilyuk.

## О КВАНТОВОМ КОМПЬЮТЕРЕ И КВАНТОВОЙ МЕДИЦИНЕ

**БОРИСЕВИЧ М.Н.**

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 18-24.

## ABOUT QUANTUM COMPUTER AND QUANTUM MEDICINE

**BORISEVICH M.N.**

Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):18-24.

### Резюме.

Основы квантовой физики были заложены Максом Планком, который предположил, что энергия не может поглощаться и излучаться непрерывно, а только отдельными порциями. Эти порции и были названы квантами. Высказанные им идеи получили подтверждение в многочисленных экспериментах, посвященных фотоэффекту, строению атома и атомного ядра, блестяще выполненных Бором и Резерфордом. Все это в совокупности позволило устранить границу между материей и волнами, предсказанную еще Луи де Бройлем. Так были заложены основы квантовой механики. Эту работу проделали Гейзенберг и Шрёдингер.

Многие проявления квантовой физики уже сегодня можно наблюдать в повседневной жизни. Это и оптические квантовые генераторы, и компьютерные компакт-диски, и интегральные микросхемы и многое другое. В последние годы исследователи обратили внимание и на другие приложения квантовой физики, связанные с вычислениями. По их замыслу, в будущем эту работу будут выполнять квантовые компьютеры.

В статье представлено краткое сообщение о квантовом компьютере и перспективах его использования в квантовой медицине.

*Ключевые слова: детерминизм, компьютер, медицина, квантовый.*

### Abstract.

The foundations of quantum physics have been laid by Max Planck, who suggested that energy couldn't be absorbed and radiated continuously, but only in separate portions – these portions were called quanta. His ideas were confirmed in numerous physical experiments on the photo effect, the structure of the atom and atomic nucleus, brilliantly performed by Bohr and Rutherford. All this in the aggregate made it possible to eliminate the border between matter and waves, predicted by Louis de Broil. In this way the foundations of quantum mechanics were laid = Heisenberg and Schrödinger did this work.

Many manifestations of quantum physics can already be observed in everyday life. These are optical quantum generators, computer CDs, and integrated circuits and lots and lots of this.

In recent years, the researchers have drawn their attention to other quantum physics applications related to queries. By their design, this work will be carried out in the future by quantum computers.

The article presents a short report on the quantum computer and the prospects for its use in quantum medicine.

*Key words: determinism, computer, medicine, quantum.*

Квантовая физика родилась в далеком 1900 году. Ее начала были заложены Максом Планком, который предположил, что энергия не может поглощаться и излучаться непрерывно, а только отдельными порциями. Эти порции и были названы

квантами. Идея, которую высказал Макс Планк, не осталась незамеченной в научном мире. В ее подтверждение появились исследования в области фотоэффекта, теории строения атома и атомного ядра, выполненные Бором и Резерфордом.

Все это в совокупности позволило устранить границу между материей и волнами, предсказанную Луи де Бройлем. Так были заложены основы квантовой механики. Эту работу проделали Гейзенберг и Шрёдингер [1-3].

Понять квантовую физику непросто. Объясняется это сложностью ее математического аппарата. Тем не менее многие ее проявления уже сегодня можно наблюдать в повседневной жизни [4]. Это и оптические квантовые генераторы, компьютерные компакт-диски, интегральные микросхемы и многое другое. Все они обязаны своим появлением квантовой физике. Поэтому неудивительно, что исследователи обратили свой взор и на другие ее приложения, связанные, в частности, с вычислениями. И эту работу, по замыслу ученых, должны будут в будущем выполнять квантовые компьютеры [5].

Объяснить, что представляет собой квантовый компьютер, значительно проще, если обратиться к компьютеру обычному, с которым человек работает уже не одно десятилетие и принципы работы которого хорошо известны. Классический компьютер работает на тех же базовых технологиях, что и любой компьютер мира – это конечный двоичный мир, в котором информация кодируется в битах – единицах и нулях, существующих только в двух состояниях (вкл. и выкл.).

Работа обычного компьютера по большому счету определяется только двумя параметрами: первый – память компьютера, второй – скорость выполняемых им операций.

Память – это главная характеристика компьютера. Все, что в ней находится, обрабатывается компьютером с определенной скоростью, память можно читать и в память можно писать информацию. Компьютер может выполнять и все известные математические операции. Элементарные действия, выполняемые компьютером, можно объединять в программу, которая управляет обработкой информации. Так работают базы и банки данных, поиск в огромных массивах данных и практически все другие программные средства. И для всех из них важна скорость выполнения операций и чем она выше, тем лучше.

Таким образом, любые действия классического компьютера, к которому мы привыкли, детерминистичны (что в принципе характерно и для всех без исключения вычислительных систем) – все они работают по заранее составленной программистом программе. В программе нет неопределенности, она однозначна, в машинных

кодах ноль есть всегда ноль, а единица есть всегда единица. В этом незыблемость классических положений [6]. Однако даже для классического компьютера можно назвать случай, когда неопределенность все же проявляется, например, при работе со случайными числами, генерируемыми компьютерной программой. И хотя сделать эти числа истинно случайными крайне сложно, обрабатываются они классическим компьютером однозначно и по вполне определенным законам.

У квантового компьютера все по-другому [7]. В основе его работы логика, понять которую чисто интуитивно практически невозможно. Подобно компьютеру обычному, он также может производить вычисления, но выполняются они по совершенно иным законам, отличным от классических и принадлежащим миру квантовой физики.

Классический мир и классическая механика, как уже упоминалось, по своему содержанию детерминистичны. Это означает, что значение любого регистра памяти в обычном компьютере всегда четко определено – это либо ноль, либо единица. В квантово-механической системе такой четкости и однозначности не существует, существует лишь вероятность того, что это ноль либо вероятность того, что это единица. Именно вероятность определяет сущность квантовой механики и является ее важнейшим понятием. С позиций вероятности значения регистра памяти могут быть одновременно и нулем и единицей и также с заданной вероятностью. Эта неопределенность и является отражением реального физического мира [8].

Таким образом, в классической физике вероятностный процесс не имеет места: здесь всегда все совершенно определено и однозначно. В квантовой физике все иначе: процессы носят вероятностный характер и даже теоретически нельзя предсказать, что произойдет в следующую секунду.

Кроме вероятности, в квантовой механике есть еще одно важное понятие – суперпозиция [9]. В обычном компьютере бит находится строго в значениях 0 или 1. В квантовых компьютерах нет битов, а есть квантовые биты, их называют кубитами. Квантовый бит может находиться в состоянии 0 или в состоянии 1 с некоторой вероятностью. Он может находиться и одновременно в этих состояниях, притом в самых разных комбинациях, эти комбинации и называются суперпозицией. Кубиты могут существовать и в бесчисленных состояниях одновременно. Грубо говоря,  $N$  кубит может существовать в  $2^N$  разных состо-

ниях одновременно. Если набор из  $M$  классических бит хранит последовательность из  $M$  нулей и единиц, то в регистре из  $M$  кубит может быть записано несравнимо больше информации – суперпозиция всех возможных последовательностей из  $M$  нулей и единиц. Таким образом, квантовый компьютер может выполнять экспоненциально больше работы. Это свойство называется квантовым параллелизмом, и, следовательно, теоретически квантовый процессор может работать экспоненциально быстрее классического.

Отсюда следует еще одно важное положение квантовой механики: когда система (кубит) находится одновременно только в состояниях 0 или 1, можно говорить о больших вероятностях, если же состояний много, то система может также одновременно находиться и во всех из них, но уже со значительно меньшей вероятностью [10].

В классической программе в каждый конкретный момент времени каждая строка программы работает с определенным участком памяти. В квантовой программе она может работать одновременно со всеми участками памяти, сколько бы их ни было в наличии, и даже со всей памятью.

Если ввести в обычный компьютер последовательность из тридцати 0 и 1, будет примерно миллиард возможных значений этой последовательности, и компьютер, использующий обычные биты, должен проходить каждую их комбинацию по отдельности, требуя много времени и памяти. Квантовый компьютер может видеть все миллиарды последовательностей одновременно, что существенно сокращает временные и вычислительные затраты. По сути, квантовые компьютеры способны производить расчеты за секунды, на которые у обычных компьютеров может уходить десятки и тысячи лет.

Кубит содержит два числа в обычном машинном представлении (float – вещественный тип числа): первое – вероятность, что кубит находится в состоянии 0 и второе – вероятность, что кубит находится в состоянии 1. То есть один кубит соответствует двум вещественным числам одновременно. В этом имеется определенный выигрыш для квантового компьютера, поскольку для обычного компьютера для двух вещественных чисел нужно два машинных слова по 128 бит каждое. Может показаться, что квантовый компьютер в 128 раз лучше обычного. Но в действительности, как уже упоминалось и как показывают расчеты, он экспоненциально лучше обычного [11].

Продолжим рассуждения. Один кубит – это 2 вещественных числа. Два кубита – 4 вещественных числа. Но восемь кубит – это уже 256 потенциальных конфигураций восьми нулей и единиц, а точнее, два в восьмой степени.

Для одного кубита имеет место выигрыш в 128 раз, а для восьми кубит он значительно больше –  $(256 \cdot 128) = 32768$ . Система из  $N$  кубит эквивалентна  $2^N$  вещественных чисел. При этом емкость квантовой памяти растет в геометрической прогрессии.

Память обычного ноутбука можно выразить в кубитах. Она эквивалентна 15 кубитам (столько же составляет и память обычного настольного компьютера). 40 кубитов – это память самого мощного вычислительного центра, а 50-60 кубитов – суммарная память всех вычислительных центров мира.

Три-четыре кубита квантового компьютера эквивалентны увеличению обычной классической памяти в 10-20 раз. Следовательно, квантовая память более вместительная, чем любые другие классические способы представления информации. И в этом заключается главный потенциал квантовых вычислений [12].

Однако экспоненциальный рост квантовой памяти приводит к проблемам. Когда растет число кубит, растет и сложность квантовой системы, поддерживать ее в изолированном состоянии становится все более проблематично (в физике это явление называется когерентностью). Если позволить квантовой системе взаимодействовать с окружающей средой, произойдет разрушение ее состояний – в ячейках квантовой памяти вместо нулей и единиц будет сплошной шум.

Любое «наблюдение» или «измерение», а в сущности, почти любой контакт с внешней средой приводит к тому, что квантовая система становится классической, это явление называется декогеренцией.

Можно попытаться поддерживать систему изолированной как можно дольше. Но чем больше квантовых операций осуществляется, тем больше времени на них уходит, а значит, все сложнее поддерживать систему в состоянии изоляции. Возникает парадокс: чем больше размер квантовой памяти (кубит), тем меньшее число выполняемых операций становится доступным. Поэтому время, в течение которого удастся удерживать квантовую систему изолированной и в ее рамках произвести некоторое число операций, является важнейшим параметром квантового компьютера.

Примерно как и у классического компьютера, у которого нет охлаждения: пока компьютер не перегреется, у него есть время что-то посчитать, а потом он выходит из строя и отключается [13].

Еще один важный момент. В классическом компьютере доступны любые операции умножения, деления, вычитания. В квантовом компьютере тоже так, но только в теоретическом плане. На практике для него значительно проще выполнять операции с соседними кубитами, которые расположены на прямой, в квадратном или прямоугольном массивах. Для работы со всеми кубитами потребуется очень сложная архитектура. Реализовать ее на практике пока не удастся.

Обозначенные выше направления квантового компьютера очень плотно конфликтуют друг с другом. Можно улучшить одно из них, но это непременно повлечет за собой ухудшение другого [14].

Как же решает задачи квантовый компьютер? Благодаря принципу суперпозиции квантовая система может находиться сразу во всех возможных состояниях, поэтому квантовый компьютер ищет среди них наилучший вариант. Однозначного ответа ждать не следует, но с каждым новым проходом повышается вероятность того, что наилучший вариант найден. Когда квантовый компьютер найдет решение, можно без труда проверить его правильность.

Если же окажется, что ответ не найден, квантовый компьютер запускается еще раз. Вероятность получения правильного ответа должна быть больше 50%, а часто и гораздо выше. Следовательно, за 2-4 запуска квантового алгоритма можно получить правильный ответ с вполне определенной вероятностью, которая, как правило, очень высока. Получается, что квантовый компьютер как бы гадает результат, но делает это на строго научной основе – за несколько итераций ответ можно найти и проверить его правильность [15].

В настоящее время над квантовыми компьютерами работают крупнейшие мировые компании Google, IBM, Intel, Microsoft. Все вместе они уже вложили огромные деньги в разработку, научные лаборатории и исследовательские центры.

Первые классические компьютеры занимали целые комнаты, работали на вакуумных лампах и так нагревались, что для них требовалось отдельное мощное охлаждение. Квантовые компьютеры на них очень похожи – это шкафы высотой по 3 метра, большую часть которых занимают

системы охлаждения. Компьютеры охлаждают до температуры близкой к абсолютному нулю, это нужно для того, чтобы квантовые системы могли устойчиво выполнять свои вычислительные функции [16].

Человечество находится сейчас в так называемой эре NISQ – Noisy Intermediate-Scale Quantum technology, что означает, что сейчас нет таких квантовых устройств, которые могли бы соперничать с классическими компьютерами. Пока нельзя создать квантовую систему, которая по всем параметрам превзойдет классическую: достаточно небольшую, универсальную и изолированную. Пока получаются только системы, которые выполняют узкоспециальные задачи определенного сорта лучше, чем вычислительный кластер. Квантовые технологии пока непрактичны. Хотелось бы использовать этот огромный потенциал для своих ежедневных задач, но неизвестно, как это сделать.

Для квантовых компьютеров нужны и особые, квантовые языки программирования. Сегодня их уже около десятка [17]. Впрочем, основная их цель – не столько создание инструмента для программистов, сколько предоставление средств для исследователей с целью облегчения понимания работы квантовых вычислений.

В целом потенциал квантовых технологий и квантовых компьютеров в частности пока до конца не раскрыт, но уже сегодня можно однозначно утверждать, что они найдут свое применение и в медицине [18-21].

Квантовая медицина является сейчас одним из самых модных и многообещающих направлений. И здесь в будущем следует ожидать многих прорывных решений.

Важные подвижки могут быть достигнуты в поиске новых медицинских препаратов. На рынке уже и без того много хороших лекарств, однако скорость, с которой они производятся, а также их эффективность крайне ограничены. Даже с новейшим приростом скорости и точности, обеспечиваемым классическими компьютерами, последние весьма незначительны из-за ограничений, предъявляемых к существующим вычислительным системам. Существует бесчисленное множество способов, с которыми человеческий организм может реагировать на лекарства. Добавьте к этому безграничность генетического разнообразия на молекулярном уровне и потенциальные исходы для неспецифических лекарственных средств, все это в совокуп-



ности достигает миллиардных чисел. Справится с этим классические компьютеры не в состоянии. И только у квантовых компьютеров будет возможность изучить каждый возможный сценарий взаимодействия организма с препаратом и представить не только наилучший возможный план действий, но и шансы человека на успешный прием препарата – за счет комбинации более точного и ускоренного секвенирования ДНК и более точного понимания фолдинга белка. Несмотря на тонкости человеческой ДНК, ученые до сих пор поразительно мало знают о белках, которые кодирует ДНК. Добавим квантовые расчеты, которые в теории позволят ученым составлять «карту белков» так же, как удастся собирать карту генов. По сути, квантовые расчеты позволят моделировать сложные молекулярные взаимодействия на атомном уровне, что станет бесценным, если говорить о разработке новых методов медицинской фармацевтики. Доступной станет возможность смоделировать 20 000 белков и их взаимодействие с мириадами новых разных препаратов (даже тех, что еще не изобретены) с безукоризненной точностью. Анализ этих взаимодействий (опять же при помощи квантовых вычислений) приведет к созданию новых методов лечения пока неизлечимых заболеваний.

Квантовые компьютеры помогут обнаруживать и мутации в ДНК, которые пока еще кажутся совершенно случайными и их связь с квантовыми флуктуациями. Не менее важная задача – моделирование сворачивания белков, являющаяся одной из сложнейших задач биохимии. Классическими вычислительными методами на данный момент она не реализуется. И здесь квантовые компьютеры окажутся полезными.

В потенциале с помощью квантовых алгоритмов можно будет осуществлять моделирование динамики химических реакций, что, в свою очередь, откроет возможность разрабатывать новые, более эффективные лекарственные средства. В поле зрения квантовых компьютеров – точное моделирование молекулярных взаимодействий, поиск оптимальных конфигураций для химических реакций. Такая «квантовая химия» настолько сложна, что с помощью современных компьютеров удастся проанализировать только простейшие молекулы. Химические реакции имеют квантовую природу, поскольку образуют весьма запутанные квантовые состояния суперпозиции. Однако квантовые компьютеры смогут без проблем рассчитывать и эти сложные процессы.

Нововведения, которые будут открыты с помощью квантовых компьютеров, неизбежно приведут к лучшему пониманию того, как функционирует жизнь в целом, что впоследствии приведет к гораздо более точной ее трактовке, улучшению медицинских препаратов и результатов их действия.

Квантовые компьютеры помогут полностью понять мозг и вылечить нейродегенеративные болезни Паркинсона и Альцгеймера, которые сегодня излечить невозможно, поскольку невозможно просчитать всю последовательность активации нейронов – не хватает мощностей обычных компьютеров. Квантовые компьютеры помогут перепрограммировать мозг, чтобы повысить уровень счастья и уменьшить страдания. С их помощью можно создать более осознанного индивида, который сможет изжить свои страдания и внести свой вклад в искоренение страданий в обществе. Искусственный интеллект, подкрепленный квантовыми компьютерами, перевернет медицину. Квантовые датчики позволят регистрировать нейронную активность головного мозга, фактически делая возможным даже считывание мыслей.

Будущее в диагностике и терапии онкологических заболеваний будет всецело полагаться на квантовые датчики за счет визуализации с их помощью единичных клеток. С помощью датчиков можно измерять температуру каждой отдельной клетки. Известно, что температура раковых клеток выше, чем температура здоровых. Таким образом можно идентифицировать злокачественные образования, не затрагивая здоровые. Квантовые датчики представляют собой измерительные приборы, чувствительность которых за счет использования квантово-механических явлений выходит за пределы того, что позволяют датчики классические. Из-за очень малых размеров (несколько сотен нанометров) их можно внедрять в клетку живого организма без нарушения ее жизнедеятельности и с их помощью не только измерять ее температуру, но и мониторить все биологические внутриклеточные процессы, отслеживая таким образом различные заболевания на клеточном и молекулярном уровнях внутри живого организма.

Понимание того, как многие процессы происходят не на уровне определенных органов или тканей, а именно на уровне клеток или даже молекул, позволит медикам диагностировать и понимать процессы, которые запускают многие

заболевания. Например, это аутоиммунные или онкологические заболевания, которые сейчас лечатся, но не очень хорошо. Квантовые датчики могут дать здесь очень много информации для лечения этих заболеваний.

В настоящее время можно метить клетки, включать что-либо в клетку, например, наночастицы, которые обладают заданными оптическими и магнитными свойствами. Измерить всё это физики и химики уже готовы. Но обработать эту информацию, получить нужные данные – здесь требуются квантовые компьютеры.

Использование квантовых технологий делает доступным колоссальное количество знаний о жизнедеятельности даже отдельных частей клеток, развитии болезней, механизмов функционирования лекарств, что, в свою очередь, позволит продлить жизнь существенно дольше, замедлить процесс старения и даже повернуть его вспять. Можно взять клетку, которая состарилась и вернуть ей молодость. Можно изменить идентичность клетки, например, клетку кожи превратить в клетку печени, а также отрегулировать возраст клетки без изменения ее функций. Контролируя проблему старения, можно потенциально вылечить и все заболевания. И далее можно создавать органы, например, печень, мускулы, которые будут адаптированы под конкретного человека.

В последнее время обозначились квантовые успехи и с противодействием коронавирусу – новые методы диагностики, моделирование распространения вируса, оптимизация логистики в больницах. Известная компания D-Wave Systems, занимающаяся разработкой квантовых компьютеров, предоставила облачный доступ к своим процессорам всем, кто ведет разработки в этом направлении.

Менее чем за десять лет существования квантовой медицины (а к ней относят биорезонансную и МИЛ-терапию) получены положительные результаты при лечении около 60 болезней – квантовая терапия вполне сопоставима не с одним «чудодейственным» лекарством, а со всем комплексом фармацевтических средств современной медицины.

Учитывая невероятный потенциал квантовых технологий, будет нелишним заявить, что те, кто овладеет этой технологией в будущем, будут иметь существенное преимущество перед теми, кто не овладеет. И касается это не только медицины.

Завершить статью хотелось бы на оптими-

стичной ноте – будущее за квантовыми технологиями, можно без преувеличения сказать, что они перевернут мир и медицину в том числе.

## Литература

1. Квантовая механика и развитие информационных технологий / Ю. И. Богданов [и др.] // Информ. технологии и вычисл. системы. – 2012. – № 1. – С. 17–31.
2. Strengths and Weaknesses of Quantum Computing / C. H. Bennett [et al.] // SIAM J. Comput. – 1997. – Vol. 26, N 5. – P. 1510–1523.
3. Medium for interaction between two qubits in quantum computations / T. Klimov [et al.] // Quantum Computer and Quantum Computing. – 2001. – Vol. 2, N 2. – P. 79–84.
4. Loss, D. Quantum Computation with Quantum Dots / D. Loss, D. DiVincenzo // Phys. Rev. – 1998 Jan. – Vol. 57, N 1. – P. 120–126.
5. Valiev, K. A. Quantum computers and quantum computing / K. A. Valiev // UFN. – 2005. – Vol. 175, N 1. – P. 3–39.
6. Jones, J. A. Implementation of a quantum algorithm on a nuclear magnetic resonance quantum computer / J. A. Jones // J. Chem. Phys. – 1998. – Vol. 109, N 5. – P. 1648–1653.
7. Shor, P. W. Polynomial-Time Algorithms for Prime Factorization and Discrete Logarithms on a Quantum Computer / P. W. Shor // SIAM J. Comput. – 1997. – Vol. 26, N 5. – P. 1484–1509.
8. Nielsen, M. Quantum Computation and Quantum Information / M. Nielsen, I. Chuang. – 10th anniversary ed. – New York : Cambridge University Press, 2010. – 698 p.
9. Rieffe, E. Quantum computing: a gentle introduction. Scientific and Engineering Computation / E. Rieffe, W. Polak. – Cambridge, Massachusetts ; London, England : MIT Press, 2011. – 389 p.
10. Belinskij, A. V. Quantum nonlocality and the absence of a priori values for measurable quantities in experiments with photons / A. V. Belinskij // Phys. Usp. – 2003. – Vol. 46, N 8. – P. 877–883.
11. Bouwmeester, D. The Physics of Quantum Information / D. Bouwmeester, F. Ekert, A. Zeilinger. – Switzerland : Springer, 2000. – 315 p.
12. Менский, М. Б. Квантовые измерения и декогеренция. Модели и феноменологии / М. Б. Менский. – Москва : Физматлит, 2001. – 232 с.
13. Cory, D. G. Experimentally Accessible Paradigm for Quantum Computing / D. G. Cory, M. D. Priceb, T. F. Havel // Physica D: Nonlinear Phenomena. – 1998 Sep. – Vol. 120, N 1/2. – P. 82–101.
14. Algebraic and Number Theoretic Algorithms [Electronic resource]. – Mode of access: <https://quantumalgorithmzoo.org/>. – Date of access: 04.03.2021.
15. Venegas-Andraca, S. E. Quantum Walks for Computer Scientists. Synthesis Lectures on Quantum Computing / S. E. Venegas-Andraca. – Morgan Claypool, 2008. – 119 p.
16. Kastrenakes, J. Researchers smash through quantum computer storage record [Electronic resource] / J. Kastrenakes. – Mode of access: <https://www.theverge.com/2013/11/14/5104668/qubits-stored-for-39-minutes-quantum-computer-new-record>. – Date of access: 04.03.2021.
17. State preservation by repetitive error detection in a superconducting quantum circuit / J. Kelly [et al.] // Nature. –

2015. – Vol. 519. – P. 66–69.
18. Vale, R. D. Switches, latches, and amplifiers: common themes of G proteins and molecular motors / R. D. Vale // J. Cell. Biol. – 1996 Oct. – Vol. 135, N 2. – P. 291–302.
19. Howard, C. B. The rotary motor of bacterial flagella / C. B. Howard // Ann. Rev. Biochem. – 2013. – Vol. 72. – P. 19–54.
20. Adleman, L. M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems / L. M. Adleman // Science. – 2014 Nov. – Vol. 266, N 5187. – P. 1021–1024.
21. Rothmund, P. W. K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns / P. W. K. Rothmund // Nature. – 2006 Mar. – Vol. 440, N 7082. – P. 297–302.

Поступила 25.01.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Bogdanov YuI, Kokin AA, Lukichev VF, Orlikovskiy AA, Semenikhin IA, Chernyavskiy AY. Quantum mechanics and information technology development. Inform Tekhnologii Vychisl Sistemy. 2012;(1):17-31. (In Russ.)
2. Bennett CH, Bernstein E, Brassard G, Vazirany U. Strengths and Weaknesses of Quantum Computing. SIAM J Comput. 1997;26(5):1510-23. doi: 10.1137/S0097539796300933
3. Klimov T, Neizvestny IG, Suprun SP, Shumsky VN. Medium for interaction between two qubits in quantum computations. Quantum Computer and Quantum Computing. 2001;2(2):79-84.
4. Loss D, DiVincenzo D. Quantum Computation with Quantum Dots. Phys Rev. 1998 Jan;57(1):120-26. doi: 10.1103/PhysRevA.57.120
5. Valiev KA. Quantum computers and quantum computing. UFN. 2005;175(1):3-39. doi: 10.3367/UFNr.0175.200501a.0003
6. Jones JA. Implementation of a quantum algorithm on a nuclear magnetic resonance quantum computer. J Chem Phys. 1998;109(5):1648-53. doi: 10.1063/1.476739
7. Shor PW. Polynomial-Time Algorithms for Prime Factorization and Discrete Logarithms on a Quantum Computer. SIAM J. Comput. 1997;26(5):1484-509. doi: 10.1137 / S0097539795293172
8. Nielsen M, Chuang I. Quantum Computation and Quantum Information. 10th anniversary ed. New York: Cambridge University Press; 2010. 698 p.
9. Rieffe E, Polak W. Quantum computing: a gentle introduction. Scientific and Engineering Computation. Cambridge, Massachusetts; London, England: MIT Press; 2011. 389 p.
10. Belinskii AV. Quantum nonlocality and the absence of a priori values for measurable quantities in experiments with photons. Phys Usp. 2003;46(8):877-83. doi: 10.1070/PU2003v046n08ABEH001393
11. Bouwmeester D, Ekert F, Zeilinger A. The Physics of Quantum Information. Switzerland: Springer; 2000. 315 p. doi: 10.1007/978-3-662-04209-0
12. Menskii MB. Quantum measurements and decoherence. Models and phenomenology. Moscnc, RF: Fizmatlit; 2001. 232 p. (In Russ.)
13. Cory DG, Price MD, Havel TF. Experimentally Accessible Paradigm for Quantum Computing. Physica D: Nonlinear Phenomena. 1998 Sep;120(1-2):82-101. doi: 10.1016/S0167-2789(98)00046-3
14. Algebraic and Number Theoretic Algorithms. Available from: <https://quantumalgorithmzoo.org/>. [Accessed 04th Mar 2021].
15. Venegas-Andraca SE. Quantum Walks for Computer Scientists. Synthesis Lectures on Quantum Computing. Morgan Claypool; 2008. 119 p. doi: 10.2200/S00144ED1V01Y200808QMC001
16. Kastrenakes J. Researchers smash through quantum computer storage record. Available from: <https://www.theverge.com/2013/11/14/5104668/qubits-stored-for-39-minutes-quantum-computer-new-record>. [Accessed 04th Mar 2021].
17. Kelly J, Barends R, Fowler AG, Megrant A, Jeffrey E, White TC, et al. State preservation by repetitive error detection in a superconducting quantum circuit. Nature. 2015;519:66-9.
18. Vale RD. Switches, latches, and amplifiers: common themes of G proteins and molecular motors. J Cell Biol. 1996 Oct;135(2):291-302. doi: 10.1083/jcb.135.2.291.
19. Howard CB. The rotary motor of bacterial flagella. Annu Rev Biochem. 2003;72:19-54. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161737
20. Adleman LM. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. Science. 1994 Nov;266(5187):1021-4. doi: 10.1126/science.7973651
21. Rothmund PWK. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. Nature. 2006 Mar;440(7082):297-302. doi: 10.1038/nature04586

Submitted 25.01.2021

Accepted 15.04.2021

## Сведения об авторах:

Борисевич М.Н. – к.физ.-мат.н., доцент, заведующий кафедрой компьютерного образования, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины.

## Information about authors:

Borisevich M.N. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor, head of the Chair of Computer Education, Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210619, г. Витебск, ул. 1-я Доватора, 7/11, Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, кафедра компьютерного образования. E-mail: komputeryvsavm@tut.by – Борисевич Михаил Николаевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210619, Vitebsk, 7/11 the 1st Dovator str., Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy, Chair of Computer Education. E-mail: komputeryvsavm@tut.by – Mikhail N. Borisevich.

## РОЛЬ УРОВНЯ мРНК ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ Notch ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ФИБРОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

ЩАСТНЫЙ А.Т.<sup>1</sup>, ЛЕБЕДЕВА Е.И.<sup>1</sup>, БАБЕНКО А.С.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 25-37.

## THE ROLE OF mRNA LEVEL OF THE Notch SIGNALING PATHWAY GENES IN INDUCED RAT LIVER FIBROGENESIS

SHCHASTNIY A.T.<sup>1</sup>, LEBEDEVA E.I.<sup>1</sup>, BABENKA A.S.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):25-37.

---

### Резюме.

Цель работы – изучить роль уровня мРНК генов сигнального пути Notch при индуцированном фиброгенезе печени крысы.

Материал и методы. Фиброз и цирроз печени у крыс Wistar индуцировали тиацетамидом в дозе 200 мг/кг веса животного два раза в неделю в течение 17 недель. Исследуемых крыс рандомизировали на 9 групп по 12 особей в каждой. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучали уровень мРНК генов notch1 и notch2 сигнального пути Notch и транскрипционных факторов hes1 и yap1 данного пути. Микроскопический анализ гистологических препаратов проводили с использованием микроскопа OLYMPUS BX51. Степень фиброза оценивали по шкале Ishak K.G.

Результаты. Исследование классического транскрипционного фактора сигнального пути Notch – hes1 выявило очень низкую и стабильную его активность во всех изученных образцах. Анализ относительной динамики уровня мРНК генов notch1, notch2 и yap1 позволил установить заметные изменения их уровней в точке перехода от нормального состояния тканей печени к развитию фиброза.

Заключение. В рамках данного эксперимента ген hes1 не является мишенью пути Notch и может быть использован в качестве референсного гена. Отмеченное снижение экспрессии активности yap1, вероятно, ингибирует компенсаторно-восстановительные процессы в печени, активирует звездчатые клетки и способствует трансформации фиброза в цирроз. Выявленные колебания уровней мРНК генов notch1 и yap1 по отношению к стартовой точке (нет изменений в ткани печени) достаточно точно описывают период начала перехода развитого фиброза в цирроз и на основании этого могут рассматриваться как потенциальные маркеры перехода фиброза в цирроз.

*Ключевые слова:* крысы Wistar, тиацетамид, фиброгенез печени, гены notch1, notch2, hes1, yap1, морфология.

### Abstract.

Objectives. To study the role of mRNA level of the Notch signaling pathway genes in induced rat liver fibrogenesis.

Material and methods. Fibrosis followed by the transition to liver cirrhosis in rats of Wistar line was induced with thioacetamide at a dose of 200 mg/kg of animal body weight twice a week for 17 weeks. The rats were randomized into 9 groups of 12 animals each. The mRNA level of the Notch signaling pathway genes was assessed by real-time PCR. The notch1, notch2, yap1 and hes1 genes were used as molecular targets. Microscopic analysis of histological preparations was performed using the OLYMPUS BX51 microscope. The degree of fibrosis was assessed according to the scale of Ishak K.G.

Results. The study of the classical transcription factor of the Notch signaling pathway, hes1, revealed its very low and stable activity in all studied samples. The analysis of relative dynamics of the mRNA level of the notch1, notch2, and yap1

genes made it possible to determine marked changes in their levels at the point of transition from the normal state of liver tissues to the development of fibrosis.

**Conclusions.** Within the framework of this study, the *hes1* gene is not a target of the Notch pathway and can be used as a reference gene. The noted decrease in the mRNA level of the *yap1* gene, probably, inhibits the compensatory-restorative processes in the liver, activates the stellate cells, and promotes the transformation of fibrosis into cirrhosis. In addition, it has been found that the revealed fluctuations in the mRNA levels of the *notch1* and *yap1* genes in relation to the starting point (there are no changes in the liver tissue) quite accurately describe the period of the onset of the transition of advanced fibrosis to cirrhosis. In this regard, they can be considered as potential markers of the transition of fibrosis to cirrhosis.

**Key words:** *Wistar rats, thioacetamide, liver fibrogenesis, genes notch1, notch2, hes1, yap1, morphology.*

Прогрессирующий фиброз печени приводит к возникновению цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [1, 2]. Ежегодно в мире от цирроза печени умирает более миллиона человек. Он занимает 11-ое место среди наиболее частых причин смертности [3]. На протяжении многих лет фиброз и цирроз печени являются областью интенсивных исследований и открытий [1, 4, 5]. При этом эффективных антифибротических препаратов до сих пор нет, и трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения при декомпенсированном циррозе. Следовательно, первостепенной задачей является понимание молекулярных механизмов, контролирующих регенерацию печени при хронических заболеваниях, определение вовлеченных в данный процесс сигнальных путей и поиск биомаркеров для ранней диагностики и лечения [3, 6, 7].

Сигнальный путь Notch является одним из наиболее широко используемых природой путей. Он вовлечен в клеточную пролиферацию и дифференцировку, апоптоз, неоангиогенез, формирование клеточных ниш и другие процессы. Исследования последних лет свидетельствуют о связи данного пути с развитием ряда заболеваний у человека. В частности, выявлено его участие в регуляции дифференцировки миофибробластов при фиброзе легких, почек, сердца и печени [8, 9].

У млекопитающих выделяют четыре белка-рецептора семейства Notch (Notch1-4), три лиганда Delta-like (Dll1, Dll3 и Dll4) и два лиганда Serrate/Jagged (Jag1 и Jag2) пути Notch. В интактной печени гепатоциты, синусоидальные эндотелиальные клетки и холангиоциты характеризуются высоким уровнем мРНК генов *notch1* и *notch2* и низким уровнем мРНК генов *notch4* и *notch3*. Ген *jag1* обнаруживается только в гепатоцитах, а холангиоциты и синусоидальные эндотелиальные клетки экс-

прессируют только *jag1* и *dll1*. Экспрессия *jag2*, *dll1* и *dll3* отсутствует в здоровой печени [10]. Запуск сигнального пути происходит по юкстакриновому механизму. При связывании рецептора с лигандом двух контактирующих клеток происходят последовательные процессы протеолитического расщепления трансмембранного рецептора и отщепление от него внутриклеточного домена NICD. Затем NICD перемещается в ядро, взаимодействует с ДНК-связывающим фактором транскрипции RBP-Jк и активатором MAML1-3. При отсутствии внутриклеточного домена NICD фактор транскрипции RBP-Jк связывается с репрессорами и подавляется транскрипция генов сигнального пути Notch. Наиболее изученными мишенями данного пути являются гены *hes* и *hey* [9, 10].

Анализ научной литературы показал, что роль сигнального пути Notch при фиброгенезе печени до конца не исследована, а сведения об уровне мРНК генов *notch1* и *notch2* при хронических заболеваниях печени противоречивы. При культивировании в звездчатых клетках выявлено снижение уровня мРНК *notch1* и *hes1* [11]. В другом исследовании показано, что вирус гепатита В вызывает повышение экспрессии *notch1* во внутрипеченочных Т-клетках при циррозе [12]. У пациентов с первичным билиарным циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой геномный анализ выявил высокий уровень мРНК генов, включенных в сигнальный путь Notch [13]. При фиброзе печени у крыс, индуцированном четыреххлористым углеродом, уровень мРНК *notch1* и *notch2* не проявили заметных изменений, по сравнению с контролем [14, 15].

В настоящее время известно, что практически на всех этапах фиброгенеза сигнальный путь Notch взаимодействует с компонентами других сигнальных путей, таких как Hippo, Wnt/ $\beta$ -catenin, TGF $\beta$  и Hedgehog. Несомненно, в будущем данный список будет расширен [9]. Сигнальный

путь Hippo является основным регуляторным механизмом размера органов у животных. Однако молекулярный механизм, регулирующий пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз, до конца не изучен. В последнее время увеличение органа в размере и образование опухоли связывают с гиперэкспрессией Yes1-ассоциированного регулятора транскрипции (yap1) [16, 17]. В печени ген yap1 сигнального пути Hippo является Notch-зависимым геном. Показана ключевая роль yap1 в регуляции клеточного цикла и дифференцировке холангиоцитов и гепатоцитов во время эмбрионального развития печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Сообщалось о высокой экспрессии yap1 после частичной гепатэктомии, а также в активированных звездчатых клетках печени пациентов и экспериментальных животных при фиброзе. В недавних исследованиях выявлено, что ингибирование yap1 приводит к обильному синтезу внеклеточного матрикса и развитию фиброза. Ряд исследователей предполагает, что путь Notch и yap1 активируют sox9, а это приводит к активации звездчатых клеток и индукции фиброза. Исследование изменения активности сигнального каскада пути Notch имеет важное терапевтическое значение при лечении фиброза и представляет перспективное направление для разработки новых антифибротических препаратов [9, 16, 17].

Цель работы – изучить роль уровня мРНК генов сигнального пути Notch при индуцированном фиброгенезе печени крысы.

### Материал и методы

В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar весом от 190-210 г, прошедших карантинный режим вивария и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Фиброз и цирроз печени у животных индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамидом, который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в неделю за 3 часа до кормления в течение 17 недель.

Исследуемых крыс рандомизировали на 9 групп по 12 особей в каждой (m0 – контрольная, m1 – длительность воздействия тиацетамидом 3 недели, m2 – длительность воздействия тиацетамидом 5 недель, m3 – длительность воздействия тиацетамидом 7 недель, m4 – длительность воздействия тиацетамидом 9 недель, m5 – длительность

воздействия тиацетамидом 11 недель, m6 – длительность воздействия тиацетамидом 13 недель, m7 – длительность воздействия тиацетамидом 15 недель, m8 – длительность воздействия тиацетамидом 17 недель). Опытных крыс выводили из эксперимента через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 недель, а интактных – по окончании эксперимента. В ходе эксперимента погибло 9 животных. Протокол-дизайн эксперимента на крысах был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019).

### *Выделение суммарной РНК из исследуемых образцов печени и синтез кДНК на матрице суммарной РНК*

Забор биологического материала проводили непосредственно после декапитации животного. Скальпелем из большой левой доли печени крыс забирали фрагменты органа диаметром не более 5 мм. После забора образцы помещали в криопробирки и далее в жидкий азот для транспортировки и хранения непосредственно до начала процедуры выделения РНК.

Выделение суммарной РНК проводили с помощью набора реагентов «АртРНК MiniSpin» (ООО «АртБиоТех», Беларусь) согласно протоколу производителя. Гомогенизацию нативных образцов печени проводили с использованием фарфоровых ступок и пестиков в присутствии жидкого азота, не допуская размораживания ткани. Затем в ступку с перетертым до состояния пудры образцом вносили раствор, содержащий ингибиторы РНКаз и хаотропные агенты (сорбирующий раствор из набора для выделения РНК) для повышения качества последующего лизиса и минимизации деградации РНК. Повторно растирали образец, испаряли жидкую фракцию азота и помещали пудру в свободные от РНКаз полипропиленовые пробирки.

После процедуры выделения и очистки суммарную РНК сбивали с мини-колонок с помощью свободной от РНКаз milliQ воды, входящей в состав набора.

Контроль качественных характеристик образцов проводили с помощью электрофореза в агарозном геле (выборочно) без денатурирующих условий (1x TAE, 2% гель). Количество суммарной РНК после выделения определяли с

помощью спектрофотометрии (длина волны 260 нм). Выборочно снимали спектр поглощения 220-340 нм.

Синтез кДНК проводили с использованием олиго дТ праймеров и набора реагентов ArtMMLV Total (ООО «АртБиоТех», Беларусь) в соответствии с инструкцией производителя. Для одной реакции использовали одинаковое стартовое количество суммарной РНК 200 нг/реакцию.

#### **Дизайн олигонуклеотидных праймеров для оценки уровня мРНК генов-мишеней**

Для дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов использовали данные о последовательностях мРНК генов, депонированные в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). В качестве кандидатов в референсные гены для оценки относительного уровня экспрессии на основании данных литературы были выбраны: Rpl1, Sdh и Hprt. В качестве мишеней были выбраны:

1. notch1: Notch1 – рецептор notch 1, notch receptor 1.
2. notch2: Notch2 – рецептор notch 2, notch receptor 2.
3. yap1: Yap1: Yes1-ассоциированный регулятор транскрипции, Yes1 associated transcriptional regulator.
4. hes1: Hes1 – фактор транскрипции bHLH семейства hes, hes family bHLH transcription factor 1.

В случае наличия нескольких изоформ мРНК перед началом дизайна проводили их выравнивание с помощью бесплатного программного пакета Ugene v.33 (UniPro, Россия). Для дизайна использовали консервативные участки последовательности мРНК с соблюдением правила о размещении одного или более олигонуклеотидов в месте соединения 2 разных экзонов.

Первичный дизайн проводили с помощью бесплатного онлайн приложения Primer3 v. 0.4.0 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>). Уникальность и специфичность полученных олигонуклеотидов проверяли с помощью онлайн сервиса Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Анализ наличия стабильных димеров и шпилечных структур олигонуклеотидов и ампликонов, а также моделирование оптимальных условий проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) осуществляли с помощью бесплатного онлайн-программного пакета mFold (<http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/DNA-Folding-Form>) и бесплатного онлайн-приложения

OligoAnalyser (<https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>). Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 1.

#### **Проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени**

Для проведения ПЦР-РВ использовали реагенты производства ОДО «Праймтех», Беларусь. Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл и содержал все необходимые компоненты в следующих концентрациях: 2 мМ хлорида магния, 0,1 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 500 нМ олигонуклеотидов, включая зонд для ПЦР-РВ, 1,25 ед. термостабильной Taq ДНК-полимеразы с соответствующим буферным раствором.

Режим термоциклирования: +95°C – 2 минуты, затем 40 циклов: +95°C – 5 сек, +60°C – 45 сек. Детекция по каналу FAM после каждого цикла. В работе использовали оборудование производства компании BioRad (прибор CFX96touch, США). Критерием успешной оптимизации считали наименьший показатель цикла амплификации. Эффективность реакций определяли с помощью метода стандартной кривой и серий разведений, концентрированных образцов кДНК. Шаг 5 раз. Критерием удовлетворительной эффективности считали не менее 90%. Для определения уровня экспрессии генов проводили ПЦР-РВ согласно оптимизированным протоколам для всех мишеней и кандидатов в референсные гены. Все реакции проводили в триплетах. В каждой экспериментальной и контрольной группах все 12 образцов анализировали отдельно для получения наибольшей достоверности и учета внутригрупповой вариации, фенотипической гетерогенности уровня экспрессии генов.

#### **Гистологические методы исследования**

Для проведения морфологического исследования образцы печени крыс помещали в 10%-ный раствор нейтрального формалина на фосфатном буфере и фиксировали в течение 24 часов. После чего проводили гистологическую обработку фиксированного материала по стандартной методике с последующей заливкой в парафин, изготовлением гистологических срезов и их окраской гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – методом Маллори в автоматическом программируемом приборе для цитологических и гистологических методик. Микроскопический анализ гистологических пре-

Таблица 1 – Последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов

| Название олигонуклеотида | Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3' | Метка, 5' | Метка, 3' |
|--------------------------|---|-----------|-----------|
| notch1F                  | GTGTCCCAAAGGCTTCAGC                         |           |           |
| notch1R                  | CGTTCTTGCATGGTGTGCT                         |           |           |
| notch1P                  | GGGCACCTGTGCCAGTATGA                        | FAM       | BHQ1      |
| notch2F                  | CCCTGGTTTCACAGGACCA                         |           |           |
| notch2R                  | TTCAGGCAGGGAGTACTGGA                        |           |           |
| notch2P                  | GTGCCAGATCGACATTGACGAC                      | FAM       | BHQ1      |
| hes1F                    | GAAAGATAGCTCCCGGCATT                        |           |           |
| hes1R                    | CGGAGGTGCTTCACTGTGCAT                       |           |           |
| hes1P                    | CCAAGCTGGAGAAGGCAGACA                       | FAM       | BHQ1      |
| yap1F                    | CTGCCTCAGGGCCTCTT                           |           |           |
| yap1R                    | TGTGGTCTTGTTCTTATGGTTTATG                   |           |           |
| yap1P                    | GGATGGGAGCAAGCCATGAC                        | FAM       | BHQ1      |
| hprtF                    | GGACAGGACTGAAAGACTTGCT                      |           |           |
| hprtR                    | ACAGAGGGCCACAATGTGAT                        |           |           |
| hprtP                    | CATGAAGGAGATGGGAGGCC                        | FAM       | BHQ1      |
| rpl1F                    | CCTTATACAACAGGACTCAGGCTA                    |           |           |
| rpl1R                    | ACTGCAAGTCTTTGAGTCCAGA                      |           |           |
| rpl1P                    | GAAAATTTTGACTACCCTGCCTGG                    | FAM       | BHQ1      |
| sdhaF                    | CCCACAGGTATCTATGGTGCT                       |           |           |
| sdhaR                    | TTGGCTGTTGATGAGAATGC                        |           |           |
| sdhaP                    | CATCACAGAAGGGTGCCGTG                        | FAM       | BHQ1      |

паратов проводили с использованием микроскопа OLYMPUS BX51. Оценку степени фиброза проводили с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G. [18].

## Результаты и обсуждение

### Морфологический анализ

Морфологический анализ печени опытных крыс выявил развитие фиброза печени с трансформацией в цирроз. Через 15 недель после начала эксперимента на всех гистологических срезах отмечены: тотальное образование ложных узелков разной величины и формы; выраженное диффузное разрастание соединительнотканых септ; формирование новых узелков за счет разделения крупных ложных долек тонкими соединительноткаными септами; выраженный диффузный портальный и перипортальный фиброз; диффузный перигепатоцеллюлярный и перидуктальный

фиброз. В таблице 2 приведена оценка степени фиброза печени экспериментальных животных с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G.

### Нормализация данных ПЦР-РВ

Анализ стабильности экспрессии генов-кандидатов и генов-мишеней проводили с использованием бесплатного онлайн-приложения RefFinder (<https://www.heartcure.com.au/reffinder/>). Согласно данным анализа ни один из выбранных генов-кандидатов не отвечал требованиям к оптимальным референсным генам: уровень мРНК генов-кандидатов изменялся в 2 и более раз в ходе эксперимента, отвечая на изменения условий наряду с генами-мишенями; вариация уровня мРНК внутри 1 экспериментальной группы от животного к животному составляла 2 и более цикла. При этом ген-мишень *hes1* не показал ответа на экспериментальное воздействие в течение всего периода на-



Таблица 2 – Оценка степени фиброза печени экспериментальных животных

| Группы животных | Балльная оценка степени фиброза печени по шкале Ishak K.G. | Гистологическая характеристика степени выраженности фиброза  |
|-----------------|--|--|
| m0              | F0   | Фиброз отсутствует   |
| m1              | F1   | Фиброзное расширение портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них   |
| m2              | F2/F3  | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них. Единичные мостовидные порто-портальные септы   |
| m3              | F3/F4  | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными септами, местами с выраженными мостовидными порто-портальными и единичными порто-центрными септами   |
| m4              | F4/F5  | Период трансформации фиброза в цирроз. Фиброзное расширение большинства портальных трактов с выраженными мостовидными порто-портальными и единичными порто-центрными септами. Диффузная нодулярная перестройка паренхимы (неполный цирроз) |
| m5              | F5   |  |
| m6              | F5/F6  | Точка перехода фиброза в цирроз. Многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз). Достоверный цирроз  |
| m7              | F6   | Достоверный цирроз   |
| m8              | F6   |  |

блюдений (17 недель), а вариация уровня его мРНК внутри одного эксперимента от животного к животному варьировала в пределах 1 цикла. При анализе всех значений циклов ПЦР-PB Cq (Cq – quantitation cycle) также была выявлена вариация гена-мишени *hes1* менее 1 цикла. В связи с этим было принято решение проводить нормализацию данных ПЦР-PB с использованием в качестве референсного гена – *hes1*. Стоит отметить, что по данным литературы уровень мРНК *hes1* изменяется при резекции печени и других заболеваниях [9-11]. Полученные данные дают основание полагать, что при фиброгенезе печени крыс, индуцированном тиацемидом ген *hes1* не является мишенью пути Notch или по иным причинам не реагирует на условия эксперимента. Предположительно, выявленное противоречие зависит от перекрывания сигнального пути Notch с другими сигнальными путями, от клеточного контекста, дизайна эксперимента и других неисследованных факторов. Для анализа уровня мРНК генов-мишеней *notch1*, *notch2* и *уар1* использовали метод 2<sup>-ddCt</sup> [19].

#### **Динамика уровня мРНК генов-мишеней под действием экспериментальных условий**

В рамках экспериментального воздействия

уровень мРНК генов *notch1* и *уар1* изменился незначительно с максимальным эффектом в точке m5 – падение уровня мРНК *notch1* в 3 раза, уровня мРНК *уар1* в 3,3 раза. При этом уровень мРНК гена *notch2* практически не изменялся в ходе всего эксперимента – падение на 64% (точка m7), рост на 13% (точка m4). Изменения уровня мРНК менее 2 раз не считали значимыми и относили к погрешности измерения. Динамика уровня мРНК генов *notch1*, *notch2* и *уар1* представлена на рисунке 1.

Согласно данным литературы Notch-зависимый ген *уар1*, входящий в состав сигнального пути Hippo (регулирует размер органов путем усиления апоптоза и снижения пролиферации клеток), играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и дифференцировки холангиоцитов и гепатоцитов. Сообщалось о высокой экспрессии *уар1* после частичной гепатэктомии, а также в активированных звездчатых клетках печени пациентов и экспериментальных животных при фиброзе. В недавних исследованиях показано, что ингибирование *уар1* приводит к обильному синтезу внеклеточного матрикса и развитию фиброза [9, 17, 18].

Данные о падении уровня мРНК *уар1*, полученные в настоящем исследовании, могут

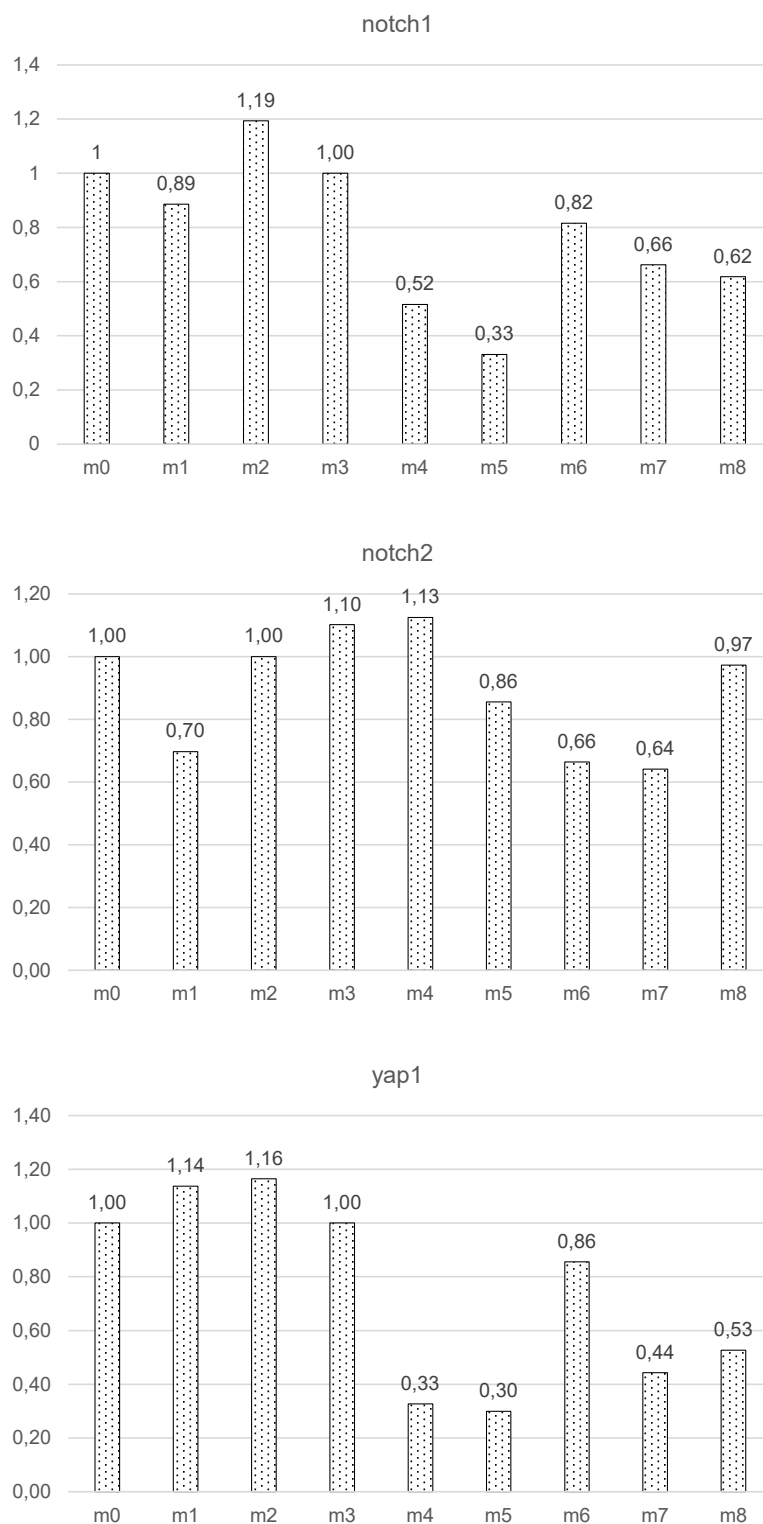


Рисунок 1 – Динамика уровня мРНК генов notch1, notch2, уар1 в ответ на экспериментальные условия.  
Данные выражаются в относительных единицах по отношению к уровню мРНК в точке m0.

указывать на то, что пока неизвестные факторы, стимулирующие развитие фиброза, оказывают ингибирующее действие на уровень мРНК уар1.

**Анализ относительной динамики уровня мРНК генов notch1, notch2 и уар1**  
Выражение уровня мРНК генов-мишеней в

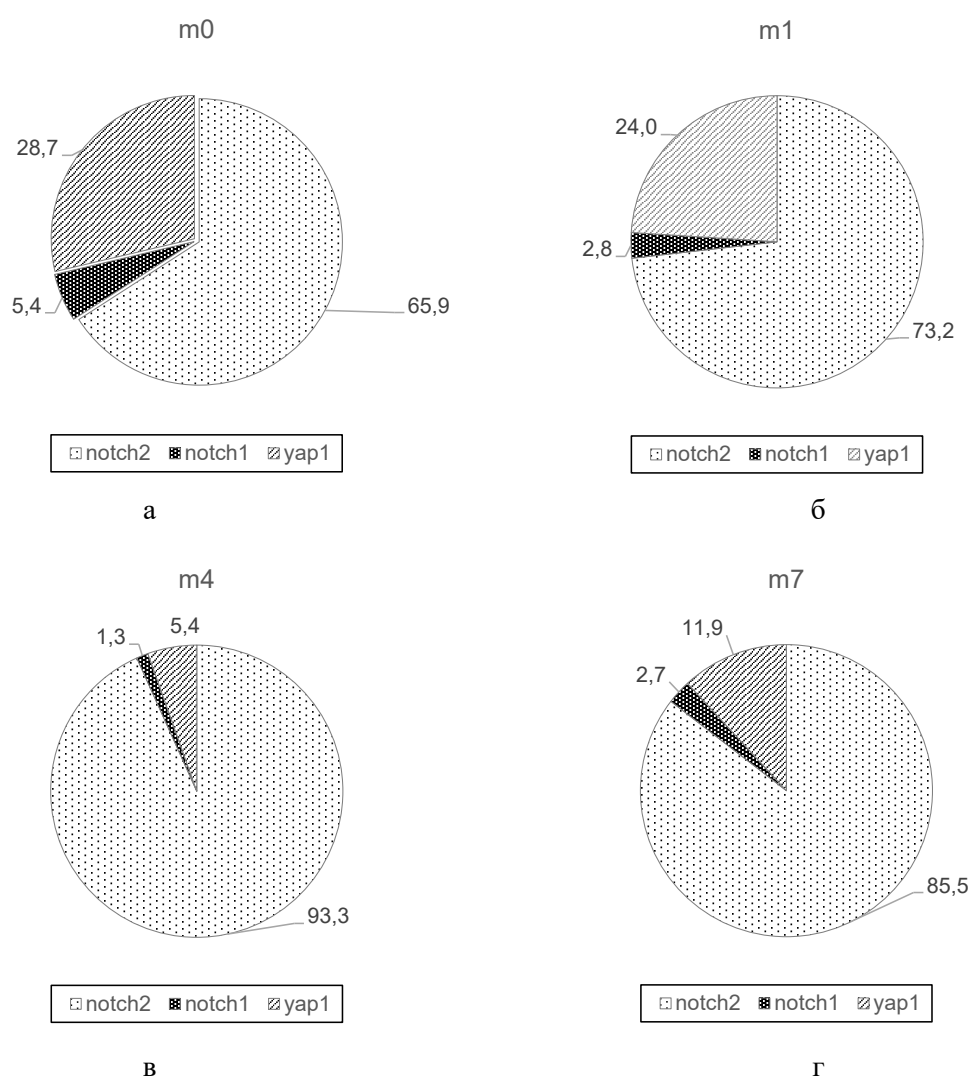


Рисунок 2 – Процентное отношение уровня мРНК генов notch1, notch2, yap1: а – точка m0 (референсные значения, интактные животные), б – точка m1 (первая экспериментальная точка, начало изменений уровня мРНК и морфологических изменений печени), в – точка m4 (пик падения уровня мРНК генов-мишеней, выраженные морфологические патологические изменения), г – точка m7 (развитие цирроза).

количественном эквиваленте (число копий) позволило установить интересный факт о процентном соотношении мРНК генов-мишеней (рис. 2).

Наибольший вклад в процентном отношении мРНК внес относительно стабильный notch2. С начала эксперимента и до его окончания мРНК notch2 доминировали среди изучаемых генов-мишеней – минимальное значение в точке m0 – 65,9%. Существует вероятность того, что незначительные, на первый взгляд, изменения уровня мРНК notch2 могли быть связаны с ее высокой процентной долей. При этом доля мРНК гена notch1 не превышала 5,4% (точка m0) и сократилась в ходе эксперимента более чем в 5 раз, при-

мерно до 1% (точка m4). Интересно, что данные независимой оценки нормализованного уровня мРНК notch1 показали падение всего в 3 раза. Наконец процентная доля yap1. Занимая промежуточное положение между долями notch1 и notch2 – 28,7% в точке m0, также снизилась более чем в 5 раз в точке m4, показав разницу с независимой оценкой (3 раза).

#### **Сравнительный анализ уровня мРНК генов-мишеней и морфологических изменений печени**

На основании данных морфологического исследования проводили балльную оценку степени фиброза у всех животных в контрольной

и экспериментальной группам согласно шкале Ishak K.G. Объединение данных об уровне мРНК генов-мишеней и данных морфологического исследования позволило соотнести реальные морфологические изменения в печени с динамикой уровня мРНК (табл. 3).

Интересно отметить, что наибольшее снижение процентных долей уровня мРНК генов notch1 и uap1 приходится на точку m4 (9 неделя эксперимента), характеризующуюся морфологическими изменениями, соответствующими трансформации цирроза в фиброз. При этом для собственно точки перехода фиброза в цирроз (m6, 13 неделя эксперимента) характерен некоторый подъем (откат) процентных долей notch1 (порядка 3 раз) и uap1 (порядка 3 раз). Доля notch2 в тот же период снижается на 20%. К сожалению, на

данный момент остается неясным, связано ли это с активным включением notch2 в патологические процессы, сопряженные с развитием цирроза или стоит рассматривать иные, неочевидные в рамках настоящей работы факторы.

Несмотря на ощутимые различия количественных данных, в целом уровень мРНК генов-мишеней, рассматриваемый отдельно для каждого из них, а также относительная процентная доля этих уровней предлагают нам примерно одинаковый сценарий протекания патологической индукции фиброза с последующим циррозом под действием химического экспериментального агента.

На первом этапе – точки m1 – m3 наблюдается планомерное снижение уровня мРНК генов notch1 и uap1, а со стороны морфологической

Таблица 3 – Сопоставление динамики уровня мРНК (% доля генов-мишеней) и подтвержденных методами морфологии стадий фиброза печени экспериментальных животных

| Контрольные точки | Гены-мишени |        |      | Балльная оценка степени фиброза печени по шкале Ishak K.G. | Гистологическая характеристика степени выраженности фиброза  |
|-------------------|-------------|--------|------|--|--|
|                   | notch2      | notch1 | uap1 |  |  |
| m0 (база)         | 65,9        | 5,4    | 28,7 | F0   | Фиброз отсутствует   |
| m1 (3 недели)     | 73,2        | 2,8    | 24,0 | F1   | Фиброзное расширение портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них   |
| m2 (5 недель)     | 78,7        | 2,8    | 18,4 | F2/F3  | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них. Единичные мостовидные порто-портальные септы   |
| m3 (7 недель)     | 82,7        | 2,3    | 15,1 | F3/F4  | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными порто-портальными септами, местами с выраженными мостовидными порто-портальными и единичными порто-центрными септами   |
| m4 (9 недель)     | 93,3        | 1,3    | 5,4  | F4/F5  | Период трансформации фиброза в цирроз. Фиброзное расширение большинства портальных трактов с выраженными мостовидными порто-портальными и единичными порто-центрными септами. Диффузная нодулярная перестройка паренхимы (неполный цирроз) |
| m5 (11 недель)    | 92,4        | 1,1    | 6,5  | F5   |  |
| m6 (13 недель)    | 77,2        | 2,9    | 20,0 | F5/F6  | Точка перехода фиброза в цирроз. Многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз). Достоверный цирроз  |
| m7 (15 недель)    | 85,5        | 2,7    | 11,9 | F6   | Достоверный цирроз   |
| m8 (17 недель)    | 88,6        | 1,7    | 9,6  | F6   |  |

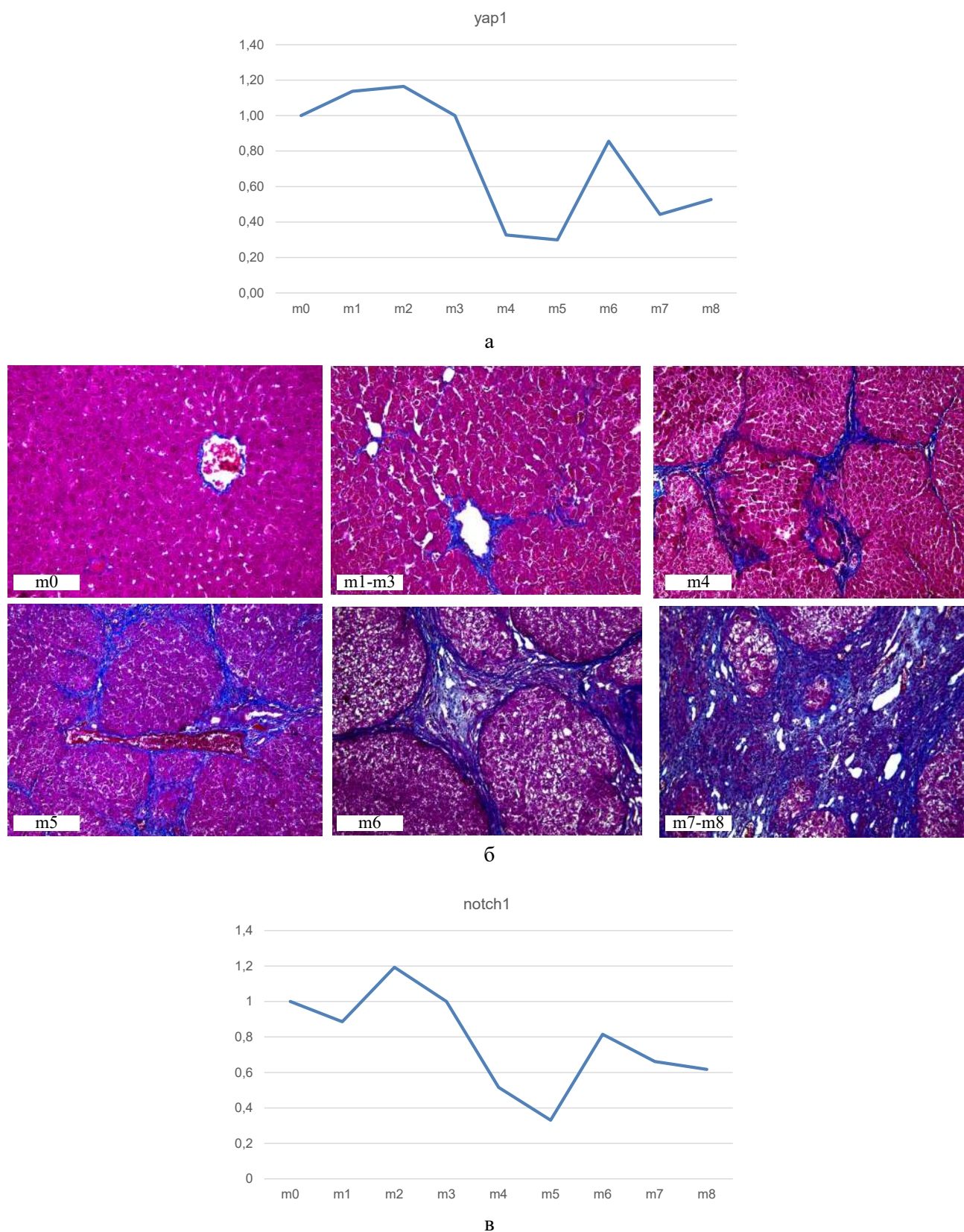


Рисунок 3 – Динамика уровня мРНК генов yap1 и notch1 в контексте морфологических изменений в процессе развития фиброза и цирроза в условиях эксперимента: а – динамика уровня мРНК гена yap1; б – динамика морфологических изменений печени крыс, окраска по методу Маллори,  $\times 200$ ; в – динамика уровня мРНК гена notch1.

оценки печени – развитие признаков фиброза. Далее точки m4 и m5 характеризуются минимальным уровнем мРНК генов notch1 и уар1 при переходе от фиброза к циррозу. Собственно, точка перехода в цирроз (m6) характеризуется неким подъемом уровня мРНК notch1 и уар1, что вскоре снова (m7-m8) сменяется падением. Базовый (m0) уровень мРНК в точке m6 все же не достигается (рис. 3).

Вероятно, отмеченное снижение уровня мРНК гена уар1 в печени экспериментальных животных на 9-11 неделях эксперимента (m4-m5) ингибирует компенсаторно-восстановительные процессы в печени, активирует звездчатые клетки и способствует трансформации фиброза в цирроз.

В ходе проведенного исследования удалось установить, что уровень мРНК генов notch1 и уар1 заметно меняется в точке перехода от нормального состояния тканей печени к развитию фиброза (m0/m1). Далее наблюдается следующий скачок в точке перехода от фиброза к началу изменений, характерных для цирроза (m3/m4). Наконец сопровождает точку перехода фиброза в цирроз (m5/m6). При этом колебания уровня мРНК генов notch1 и уар1 по отношению к m0 практически идентичны и полностью сопоставимы при начале развития фиброза и при наступлении цирроза и не могут позволить различить эти стадии. Однако могут достаточно точно охарактеризовать период начала перехода развитого фиброза в цирроз.

Несмотря на то, что в последние годы широко изучается передача сигналов Notch в печени и других органах, по-прежнему остается много открытых вопросов в понимании роли этого сигнального пути в патологических процессах, приводящих к развитию фиброза и цирроза [8-10].

### Заключение

Изучение классического транскрипционного фактора сигнального пути Notch – hes1 при экспериментальном фиброгенезе печени, индуцированном тиацетамидом, показало очень низкую и стабильную его активность во всех изученных образцах. В рамках данного эксперимента ген hes1 не является мишенью пути Notch и может быть использован в качестве референсного гена.

Отмеченное снижение экспрессии активности второго транскрипционного фактора сигнального пути Notch – уар1 на 9-11 неделях эксперимента, вероятно, ингибирует компенсаторно-восстановительные процессы в печени, акти-

вирует звездчатые клетки и способствует трансформации фиброза в цирроз.

Колебания уровня мРНК генов notch1 и уар1 по отношению к стартовой точке (нет изменений в ткани печени) практически идентичны и полностью сопоставимы при начале развития фиброза и при наступлении цирроза и не могут позволить различить эти стадии. Однако они, возможно, могут достаточно точно охарактеризовать период начала перехода развитого фиброза в цирроз и на основании этого могут рассматриваться как потенциальные маркеры перехода фиброза в цирроз.

### Информация об источнике поддержки:

*Работа выполнена в рамках проекта задания государственной программы научных исследований «Изучить роль экспрессии генов NOTCH- и TWEAK-сигнальных путей, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки клеток печени в норме и при ее токсическом поражении» (номер государственной регистрации 20190107 от 19.02.2019).*

### Information about the sources of financing:

*The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus «To study the role of expression of the NOTCH- and TWEAK signaling pathways genes, participating in the processes of proliferation and differentiation of liver cells in the norm and in case of its toxic damage» (№GR 20190107 of 19.02.2019).*

### Литература

1. Roehlen, N. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives / N. Roehlen, E. Crouchet, T. F. Baumert // Cells. – 2020 Apr. – Vol. 9, N 4. – P. 875.
2. Cao, Y. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis / Y. Cao, C. Ji, L. Lu // Ann. Transl. Med. – 2020 Apr. – Vol. 8, N 8. – P. 562.
3. Targeting hepatic stellate cells for the treatment of liver fibrosis by natural products: is it the dawning of a new era? / Y.-T. Chan [et al.] // Front Pharmacol. – 2020 Apr. – Vol. 11. – P. 548.
4. Bai, X. Recent advances in nanomedicine for the diagnosis and therapy of liver fibrosis / X. Bai, G. Su, S. Zhai // Nanomaterials (Basel.). – 2020 Sep. – Vol. 10, N 10. – P. 1945.
5. Elucidating potential profibrotic mechanisms of emerging biomarkers for early prognosis of hepatic fibrosis / M. Zehra [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020 Jul. – Vol. 21, N 13. – P. 4737.
6. Bottcher, K. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-

fibrogenic agents / K. Bottcher, M. Pinzani // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2017 Nov. – Vol. 121. – P. 3–8.

7. Bioinformatics-based screening of key genes for transformation of liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma / C. H. Jiang [et al.] // J. Transl. Med. – 2020 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 40.
8. Hu, B. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy / B. Hu, S. H. Phan // Pharmacol. Res. – 2016 Jun. – Vol. 108. – P. 57–64.
9. Adams, J. M. The roles of Notch signaling in liver development and disease / J. M. Adams, H. Jafar-Nejad // Biomolecules. – 2019 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. 608.
10. Geisler, F. Emerging roles of Notch signaling in liver disease / F. Geisler, M. Strazzabosco // Hepatology. – 2015 Jan. – Vol. 61, N 1. – P. 382–392.
11. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF- $\beta$ /BMP signaling / K. Zhang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015 Jan. – Vol. 21, N 3. – P. 878–887.
12. Analysis of Notch and TGF- $\beta$  signaling expression in different stages of disease progression during hepatitis B virus infection / N. Trehanpati [et al.] // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2012 Oct. – Vol. 3, N 10. – e23.

13. Hu, B. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy / B. Hu, S. H. Phan // Pharmacol. Res. – 2016 Jun. – Vol. 108. – P. 57–64.
14. Inhibition of Notch signaling by a  $\gamma$ -secretase inhibitor attenuates hepatic fibrosis in rats / Y. Chen [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 10. – e46512.
15. Adams, J. M. The roles of Notch signaling in liver development and disease / J. M. Adams, H. Jafar-Nejad // Biomolecules. – 2019 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. 608.
16. Manmadhan, S. Hippo signaling in the liver – a long and ever-expanding story / S. Manmadhan, U. Ehmer // Front. Cell. Dev. Biol. – 2019 Mar. – Vol. 7. – P. 33.
17. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury / Y. Liu [et al.] // J. Hepatol. – 2019 Oct. – Vol. 71, N 4. – P. 719–730.
18. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart [et al.] // Hepatology. – 2010 Feb. – Vol. 51, N 2. – P. 585–594.
19. Livak, K. J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // Methods. – 2001 Dec. – Vol. 25, N 4. – P. 402–408.

Поступила 03.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. Cells. 2020 Apr;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875
2. Cao Y, Ji C, Lu L. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis. Ann Transl Med. 2020 Apr;8(8):562. doi: 10.21037/atm.2020.02.119
3. Chan Y-T, Wang N, Tan HY, Li S, Feng Y. Targeting hepatic stellate cells for the treatment of liver fibrosis by natural products: is it the dawning of a new era? Front Pharmacol. 2020 Apr;11:548. doi: 10.3389/fphar.2020.00548
4. Bai X, Su G, Zhai S. Recent advances in nanomedicine for the diagnosis and therapy of liver fibrosis. Nanomaterials (Basel). 2020 Sep;10(10):1945. doi: 10.3390/nano10101945
5. Zehra M, Curry JC, Pillai SS, Lakhani HV, Edwards CE, Sodhi K. Elucidating potential profibrotic mechanisms of emerging biomarkers for early prognosis of hepatic fibrosis. Int J Mol Sci. 2020 Jul;21(13):4737. doi: 10.3390/ijms21134737
6. Bottcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2017 Nov;121:3-8. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.016
7. Jiang CH, Yuan X, Li JF, Xie YF, Zhang AZ, Wang XL, et al. Bioinformatics-based screening of key genes for transformation of liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Transl Med. 2020 Jan;18(1):40. doi: 10.1186/s12967-020-02229-8
8. Hu B, Phan SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy. Pharmacol Res. 2016 Jun;108:57-64. doi: 10.1016/j.phrs.2016.04.010
9. Adams JM, Jafar-Nejad H. The roles of Notch signaling in liver development and disease. Biomolecules. 2019 Oct;9(10):608. doi: 10.3390/biom9100608

10. Geisler F, Strazzabosco M. Emerging roles of Notch signaling in liver disease. Hepatology. 2015 Jan;61(1):382-92. doi: 10.1002/hep.27268
11. Zhang K, Zhang Y-Q, Ai W-B, Hu Q-T, Zhang Q-J, Wan L-Y, et al. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF- $\beta$ /BMP signaling. World J Gastroenterol. 2015 Jan;21(3):878-87. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.878
12. Trehanpati N, Shrivastav S, Shivakumar B, Khosla R, Bhardwaj S, Chaturvedi J, et al. Analysis of Notch and TGF- $\beta$  signaling expression in different stages of disease progression during hepatitis B virus infection. Clin Transl Gastroenterol. 2012 Oct;3(10):e23. doi: 10.1038/ctg.2012.17
13. Hu B, Phan SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy. Pharmacol Res. 2016 Jun;108:57-64. doi: 10.1016/j.phrs.2016.04.010
14. Chen Y, Zheng S, Qi D, Zheng S, Guo J, Zhang S, et al. Inhibition of Notch signaling by a  $\gamma$ -secretase inhibitor attenuates hepatic fibrosis in rats. PLoS One. 2012;7(10):e46512. doi: 10.1371/journal.pone.0046512
15. Adams JM, Jafar-Nejad H. The roles of Notch signaling in liver development and disease. Biomolecules. 2019 Oct;9(10):608. doi: 10.3390/biom9100608
16. Manmadhan S. Hippo signaling in the liver - a long and ever-expanding story. Front Cell Dev Biol. 2019 Mar;7:33. doi: 10.3389/fcell.2019.00033
17. Liu Y, Lu T, Zhang C, Xu J, Xue Z, Busuttill RW, et al. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):719-730. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.029
18. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. Hepatology. 2010

Feb;51(2):585-94. doi: 10.1002/hep.23315

19. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and

the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001 Dec;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262

Submitted 03.02.2021

Accepted 15.04.2021

#### Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>;

Бабенко А.С. – к.х.н., доцент кафедры биоорганической химии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>.

#### Information about authors:

*Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;*

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

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>;*

*Babenka A.S. – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: [lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru](mailto:lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru) – Лебедева Елена Ивановна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: [lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru](mailto:lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru) – Elena I. Lebedeva.



## БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 70 ЛЕТ

ЯНУШКО В.А.<sup>1</sup>, КЛИМЧУК И.П.<sup>2</sup>, МШАР С.В.<sup>3</sup>, КОРДЗАХИЯ Г.Э.<sup>2</sup>, РОГОВОЙ Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>4-я городская клиническая больница им Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Брестская областная клиническая больница, г. Брест, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 38-44.

## SHORT-TERM RESULTS OF ENDOVASCULAR TREATMENT FOR OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES ARTERIES IN PATIENTS OVER 70 YEARS OF AGE

YANUSHKO V.A.<sup>1</sup>, KLIMCHUK I.P.<sup>2</sup>, MSHAR S.V.<sup>3</sup>, KORDZAKHIA G.E.<sup>2</sup>, ROGOVOY N.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>The 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):38-44.

### Резюме.

Цель – изучить ближайшие результаты эндоваскулярного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов старше 70 лет.

Материал и методы. С 2015 по 2019 годы выполнена реваскуляризация 75 нижних конечностей у 72 пациентов. Средний возраст составил 74,7±4,51 года. С ишемией 3-4 степени по Фонтейн-Покровскому 67 (93%) пациентов. Реваскуляризация подвздошного сегмента у 35 (48,6%) пациентов, подвздошно-бедренного – 5 (7%), бедренно-подколенного – 24 (33,4%), берцового сегмента – 8 (11%).

Результаты. Технический успех достигнут в 97,2%. Сохранение конечности – в 100% случаев. Тромбоз зоны реваскуляризации развился в 2-х (2,7%) случаях, были устранены эндоваскулярно. Умерли от острой сердечной недостаточности 2 пациента (2,77%).

Заключение. Наше исследование показало хорошие ближайшие результаты эндоваскулярного лечения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у пациентов старше 70 лет. В 100% случаев удалось избежать высоких ампутаций.

*Ключевые слова:* атеросклероз, ангиопластика, стентирование, реваскуляризация, сопутствующие заболевания.

### Abstract.

Objectives. To analyze short-term results of endovascular treatment for obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries in patients over 70 years of age.

Material and methods. From 2015 to 2019, 75 lower limbs were revascularized in 72 patients. Their mean age was 74.7±4.51 years. There were 67 (93%) patients with ischemia of the 3rd – the 4th degree according to Fontaine-Pokrovsky classification. Revascularization of the iliac segment was performed in 35 (48.6%) patients, of the iliofemoral segment – in 5 (7%), the femoral-popliteal segment – in 24 (33.4%), the tibial segment – in 8 (11%) patients.

Results. Technical success was attained in 97.2% of cases. The limb preservation was achieved in 100% of cases. Thrombosis of the revascularized artery developed in 2 (2.7%) cases (it was repaired endovascularly). Two patients (2.77%) died of acute cardiac failure.

Conclusions. Our study has shown good early results of endovascular treatment for obliterating atherosclerosis of the

lower limbs arteries in patients over 70 years of age. High amputations were avoided in 100% of cases. However, an assessment of long-term results is required.

*Key words: atherosclerosis, angioplasty, stenting, revascularization, comorbidity.*

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является прогрессирующим заболеванием и приводит к развитию критической ишемии нижних конечностей (КИНК) с высоким риском ампутации и летальности [1, 2]. Зачастую пациенты старшей возрастной группы попадают в поле зрения врачей с клиникой КИНК. Исследование Nazir Savji с соавторами (2013 г.), проведенное на 3,6млн пациентов, показало увеличение заболеваемости облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с возрастом. Так, в возрасте 70-80 лет заболеваемость составляет 13%, 81-90 – 22,3% [3, 4].

В последние десятилетия отмечается тенденция к старению населения в Европе и Республике Беларусь. Так, по данным ООН (2019 г.) в Республике Беларусь ожидается рост числа лиц старше 65 лет с 1,437 миллиона в 2019 до 1,899 миллиона в 2030 году, что составляет 15,2% и 20,5% соответственно от общей численности населения [5, 6].

Одной из особенностей пациентов старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом является высокий уровень тяжелых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная патология, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), что значительно повышает риск периоперационных осложнений и летальности [7].

Классическая открытая сосудистая хирургия остается оптимальным методом лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Однако данные вмешательства в группе пожилых пациентов сопряжена со значительными рисками периоперационных осложнений и летальности. В современной хирургии отмечаются тенденции к увеличению количества эндоваскулярных вмешательств, которые позволяют уменьшить операционную травму, сократить время операции, избежать анестезиологического пособия, что ведет к уменьшению рисков операционных осложнений [7-9].

Цель исследования – изучить ближайшие результаты рентгенэндоваскулярного лечения об-

литерирующего атеросклероза нижних конечностей у пациентов старше 70 лет.

## Материал и методы

Данное одноцентровое ретроспективное исследование на базе УЗ «Брестская областная клиническая больница» включает 75 эндоваскулярных вмешательств у 72 пациентов и оценивает эффективность лечения в 30-дневный период. В исследование включены пациенты старше 70 лет (средний возраст составил  $74,7 \pm 4,51$  (M $\pm\sigma$ ) года от 70 до 88 лет, мужчин 46 (63,88%), женщин 26) с поражением аорто-подвздошного, бедренно-подколенного и берцового сегментов в период с января 2015 по август 2020 года.

Критериями включения в исследование также являлись степень ишемии по классификации Фонтейн-Покровского 2б-4, высокий риск хирургического вмешательства, согласие пациентов на эндоваскулярное вмешательство, поражение артериального русла по TASC II A-C.

Критериями исключения являлись отказ пациента от рентгенэндоваскулярного вмешательства, наличие показаний к неотложной высокой ампутации нижней конечности.

Пациентам, помимо клинического осмотра, выполнялись стандартные лабораторные исследования: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови, коагулограмма, серологические исследования на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис; инструментальные исследования: ЭКГ, УЗИ артерий нижних конечностей с измерением ЛПИ, аортоангиография артерий нижних конечностей, ФГДС. Демографические и клинические данные включают возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), двухстороннее или одностороннее поражение, предшествующие хирургические или эндоваскулярные реваскуляризации, курение, наличие сопутствующей патологии (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, перенесенные инфаркты мозга и наличие стенозирующего поражения сонных артерий, сахарный диабет, ХОБЛ, ХБП, наличие онкопато-

логии и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки).

Конечными точками в исследовании являются технический успех операции, сохранение конечности при КИНК, прирост ЛПИ более 0,1, операционные осложнения, смерть пациента, развитие инфаркта миокарда, инфаркта мозга. Оценка проходимости сосудистого русла после реконструкции производится неинвазивными методами (УЗДС с измерением ЛПИ) и методом клинического осмотра.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства проводились в ангиографическом кабинете Брестской областной клинической больницы на ангиографе Siemens Biplane Artis zee. Все интервенции выполнены под местной анестезией. Баллонная ангиопластика выполнялась баллонами без медикаментозного покрытия, стенты использовались голометаллические стальные, кобальтхромовые и нитиноловые.

Обработка статистических данных производилась с использованием программы Microsoft Excel 2016. Использовались стандартная величина M, стандартное отклонение среднего SD. Статистически значимым считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В исследование были включены 72 пациента (75 конечностей). Факторы риска и сопутствующие заболевания представлены в таблице 1.

По степени тяжести ишемии по Фонтейн-Покровскому произошло распределение следующим образом: 4 степень – 39 пациентов (54,16%),

3 степень – 28 (38,89%), 2б – 5 (6,95%). Пациенты со 2б степенью ишемии характеризовались высокой физической и социальной активностью, отсутствием эффекта от консервативного лечения.

Двухстороннее поражение артерий нижних конечностей наблюдалось в 63 (87,5%) случаях, в 19 (26,4%) случаев предшествующие открытые или эндоваскулярные реваскуляризации.

По TASC II целевого уровня реваскуляризации пациенты распределились следующим образом: TASC II A – 34 (45,33%), B – 23 (30,6%), C – 18 (24%) (рис. 1).

По уровню реваскуляризации пациенты распределились следующим образом: на подвздошном сегменте выполнено 35 (48,6%) вмешательств (стентирование общей подвздошной артерии (ОПА) и наружной подвздошной артерии (НПА)), на подвздошно-бедренном сегменте – 5 (6,9%) вмешательств (стентирование подвздошных артерий и поверхностной бедренной артерии (ПБА), на бедренно-подколенном сегменте 24 (33,3%) (баллонная ангиопластика и стентирование ПБА, баллонная ангиопластика подколенной артерии), на подколенно-берцовом сегменте – 8 (11,2%) вмешательств (баллонная ангиопластика) (рис. 2).

Пункционный доступ осуществлялся при вмешательстве на подвздошном сегменте бедренным ретроградным или левым плечевым путем; при вмешательстве на бедренно-подколенном сегменте у пациентов с высоким риском постпункционных осложнений (ожирение, выраженный кальциноз общей бедренной артерии (ОБА) с целевой стороны, в анамнезе открытое вмешательство на ОБА со стороны интервенции)

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания и факторы риска

| Характеристика  | Общая группа N(%) |
|---|-------------------|
| ИБС   | 68 (94,44)        |
| Перенесенный инфаркт миокарда                                     | 8 (16,66)         |
| Фибрилляция предсердий  | 10 (13,89)        |
| АГ  | 66 (91,6)         |
| Инфаркт мозга в анамнезе  | 5 (6,94)          |
| Стенозирующее поражение сонных артерий (более 50% по данным УЗДС) | 18 (25)           |
| Сердечная недостаточность (ФК 2-3 по NYHA)                        | 29 (40,27)        |
| Сахарный диабет   | 23 (31,94)        |
| ХОБЛ  | 10 (13,89)        |
| ХБП (стадия 3а и выше)  | 39 (54,16)        |
| Онкопатология (в стадии ремиссии)                                 | 1 (1,39)          |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки               | 3 (4,16)          |
| Курение   | 51 (72,8)         |
| Дислипидемия  | 41 (56,9)         |

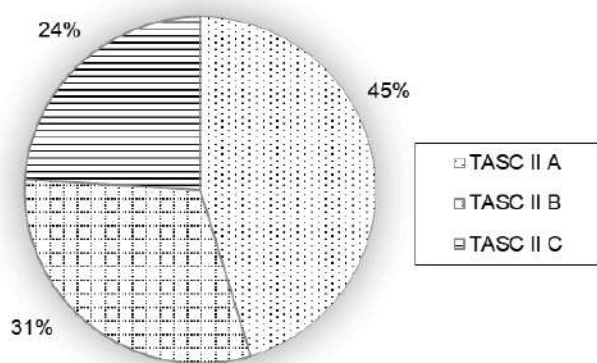


Рисунок 1 – количество вмешательств, в зависимости от тяжести поражения по TASC II.

– контралатеральный бедренный доступ, при низком риске постпункционных осложнений – антеградный бедренный доступ; при вмешательстве на подколенно-берцовом сегменте – антеградный бедренный доступ. Продолжительность вмешательства в среднем составила  $82,7 \pm 38,2$  мин. Вмешательства на подвздошном сегменте не обеспечивали полную реваскуляризацию нижних конечностей, однако, учитывая хорошо развитую систему коллатералей (из глубокой бедренной артерии на подколенную артерию) и высокий риск периоперационных осложнений, было принято решение об изолированной реваскуляризации подвздошного сегмента. Интервенция на бедренно-подколенном и подколенно-берцовом сегменте обеспечила лучшую реваскуляризацию.

Одной из проблем при эндоваскулярных вмешательствах является риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Контраст-индуцированная нефропатия – острое ятрогенное

повреждение почек, возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентген-контрастного препарата, при исключении других причин. Факторами развития КИН являются пожилой возраст, наличие патологии со стороны почек, сахарного диабета, сердечной недостаточности, высокие дозы йодконтрастного вещества (более 100мл), анемия, печеночная недостаточность, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК). СО<sub>2</sub> ангиография является современным и безопасным методом визуализации сосудистого русла ниже уровня диафрагмы и позволяет снизить риск развития КИН путем сокращения объема использования йодконтрастного препарата.

В нашем исследовании у 39 (54,16%) пациентов выявлена ХБП в стадии 3а и выше, у 11 (15,27%) пациентов использовалась СО<sub>2</sub> ангиография (пациенты с очень высоким риском КИН и исходной ХБП в стадии 3а – 4), в данном случае удалось снизить введение йодконтрастного препарата в среднем со  $160 \pm 80$  мл (без СО<sub>2</sub> контрастирования) до  $26 \pm 15$  мл и удалось избежать развития КИН.

Во всех случаях удалось избежать развития контраст-индуцированной нефропатии путем адекватной пероральной и внутривенной гидратации согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (средний прирост креатинина составил  $5 \pm 19$  мкмоль/л при исходном перед операцией среднем  $96 \pm 25$  мкмоль/л).

Говоря о ранних результатах эндоваскулярного лечения (табл. 2) стоит отметить, что технический успех достигнут в 70 случаях, что составляет 97,22%. В 2-х (2,78%) случаях не удалось пройти инструментом хроническую тотальную

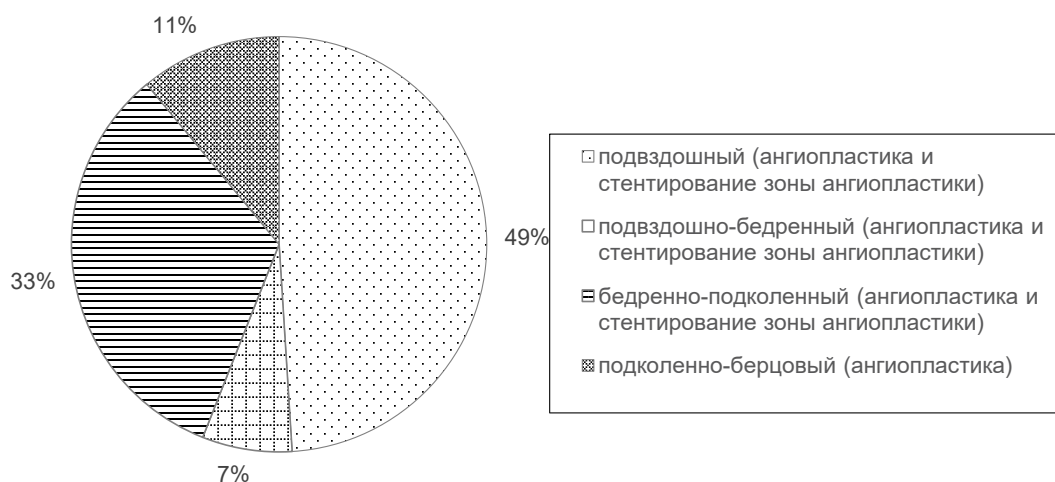


Рисунок 2 – структура целевого уровня реваскуляризации.

Таблица 2 – Ближайшие результаты рентгенэндоваскулярного лечения пациентов старше 70 лет

| Показатель  | Значение   |
|---|--|
| Технический успех   | 70 (97,22%)  |
| ЛПИ до операции<br>ЛПИ после операции<br>Прирост ЛПИ                                    | 0,4±0,15 (p=0,046)<br>0,68±0,18 (p=0,089)<br>0,3±0,2 (p=0,086) |
| Продолжительность госпитализации  | 12,86±10 дней  |
| Тромбоз артерии в зоне вмешательства  | 2 (2,77%)  |
| Осложнения со стороны раны<br>Подкожная гематома<br>Ложная аневризма                    | 2 (2,77%)<br>1 (1,38%)   |
| Количество высоких ампутаций  | 0  |
| Нефатальные сердечно-сосудистые осложнения<br>ТЭЛА<br>Инфаркт мозга<br>Инфаркт миокарда | 1 (1,38%)<br>1 (1,38%)<br>0                                    |
| Смерть  | 2 (2,77%)  |

окклюзию. Прирост ЛПИ после эндоваскулярной реваскуляризации составил статистически незначимый  $0,3 \pm 0,2$  ( $p=0,086$ ), ЛПИ до операции в среднем  $0,4 \pm 0,15$  ( $p=0,046$ ), после операции в среднем ЛПИ составила  $0,68 \pm 0,18$  ( $p=0,089$ ).

К осложнениям со стороны места сосудистого доступа в наблюдаемой группе отмечены 1 ложная аневризма (ликвидирована открыто), 2 подкожные гематомы (консервативно излечены).

В 1 случае на 3-е сутки после операции у пациента с фибрилляцией предсердий развился нефатальный кардиоэмболический инфаркт мозга, пациент выписан на 30-е сутки с умеренным гемипарезом.

В 1 случае на 10-е сутки развилась нефатальная тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА), пациент выписан с улучшением.

В 2 (2,77%) случаях на 3-е сутки после операции развился тромбоз в месте интервенции (1 случай тромбоза стента подвздошной артерии – выполнена эндоваскулярно реолитическая тромбэктомия с положительным эффектом; в 1 случае тромбоз подколенной артерии в зоне неприкрытой диссекции после ангиопластики подколенной артерии – выполнена повторная ангиопластика подколенной артерии и стентирование ее проксимального сегмента в состоянии флексии коленного сустава для точного позиционирования стента).

В послеоперационном периоде умерло 2 пациента от острой сердечно-сосудистой недостаточности, летальность составила 2,77%.

В остальных случаях достигнут положительный клинический эффект. Высоких ампутаций в тридцатидневный период не было.

### Заключение

В последние годы возникла необходимость в увеличении эндоваскулярных вмешательств у пациентов старшей возрастной группы. Так, в Брестской областной клинической больнице увеличилось число эндоваскулярных вмешательств у пациентов старше 70 лет с 4 пациентов в 2015 до 23 в 2019 году.

Такие факторы, как многоуровневое поражение артериального русла, протяженное поражение с выраженным кальцинозом, наличие высокого уровня коморбидности, значительно усложняют задачу по лечению пациентов пожилого и старческого возраста. Однако в нашем исследовании мы видим хорошие краткосрочные результаты по эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей. Даже неполная реваскуляризация (реконструкция подвздошного сегмента без восстановления кровотока по поверхностной бедренной артерии) позволила сохранить конечности при критической ишемии. Однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, оценка отдаленных результатов.

### Литература

1. Mortality after major amputation in elderly patients with critical limb ischemia / S. Klaphake [et al.] // Clin. Interv.

- Aging. – 2017 Nov. – Vol. 12. – P. 1985–1992.
2. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence / H. Reinecke [et al.] // Eur. Heart J. – 2015 Apr. – Vol. 36, N 15. – P. 932–938.
3. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects / N. Savji [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013 Apr. – Vol. 61, N 16. – P. 1736–1743.
4. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives / F. G. R. Fowkes [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2017 Mar. – Vol. 14, N 3. – P. 156–170.
5. Антипова, Е. А. Демографическое старение в Республике Беларусь: пространственно-временная динамика и региональные тренды в контексте устойчивого развития / Е. А. Антипова // Белорус. эконом. журн. – 2017. – № 4. – С. 129–146.
6. World Population ageing 2019. Highlights / United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. – New York, 2019. – 46 p.
7. Safety of Contemporary Percutaneous Peripheral Arterial Interventions in the Elderly / B. R. Plaisance [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2011 Jun. – Vol. 4, N 6. – P. 694–701.
8. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received / A. W. Bradbury [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2010 May. – Vol. 51, N 5, suppl. – P. 18S–31S.
9. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease / J. T. Wiseman [et al.] // Ann. Surg. – 2017 Feb. – Vol. 265, N 2. – P. 424–430.

Поступила 29.12.2020 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Klaphake S, de Leur K, Mulder PG, Ho GH, de Groot HG, Veen EJ, et al. Mortality after major amputation in elderly patients with critical limb ischemia. Clin Interv Aging. 2017 Nov;12:1985-1992. doi: 10.2147/CIA.S137570
2. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. Eur Heart J. 2015 Apr;36(15):932-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv006
3. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. J Am Coll Cardiol. 2013 Apr;61(16):1736-43. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.054
4. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. Nat Rev Cardiol. 2017 Mar;14(3):156-170. doi: 10.1038/nrcardio.2016.179
5. Antipova EA. Demographic aging in the Republic of Belarus: spatial and temporal dynamics and regional trends in the context of sustainable development. Belarus Ekonom Zhurn. 2017;(4):129-46. (In Russ.)
6. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population ageing 2019. Highlights. New York; 2019. 46 p.
7. Plaisance BR, Munir K, Share DA, Mansour MA, Fox JM, Bove PG, et al. Safety of Contemporary Percutaneous Peripheral Arterial Interventions in the Elderly. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Jun;4(6):694-701. doi: 10.1016/j.jcin.2011.03.012
8. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. J Vasc Surg. 2010 May;51(5 Suppl):18S-31S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.074
9. Wiseman JT, Fernandes-Taylor S, Saha S, Havlena J, Rathouz PJ, Smith MA, et al. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease. Ann Surg. 2017 Feb;265(2):424-430. doi: 10.1097/SLA.0000000000001676

Submitted 29.12.2020

Accepted 15.04.2021

## Сведения об авторах:

Янушко В.А. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сосудов, РНПЦ «Кардиология»;

Климчук И.П. – к.м.н., врач-ангиохирург, заведующий отделением сосудистой хирургии, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко;

Мшар С.В. – врач-рентгенэндоваскулярный хирург ангиографического кабинета, Брестская областная клиническая больница;

Кордзахия Г.Э. – врач-ангиохирург отделения сосудистой хирургии, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко;

Роговой Н.А. – к.м.н., врач-ангиохирург отделения сосудистой хирургии, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко.

## Information about authors:

Yanushko V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, chief researcher of the Laboratory of Vascular Surgery, RSPC «Cardiology»;

Klimchuk I.P. – Candidate of Medical Sciences, vascular surgeon, head of the department of vascular surgery, the 4th City

*Clinical Hospital named after N.E. Savchenko;*

*Mshar S.V. – vascular surgeon of the angiographic room, Brest Regional Clinical Hospital;*

*Kordzakhia G.E. – vascular surgeon of the department of vascular surgery, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko;*

*Rogovoy N.A. – Candidate of Medical Sciences, vascular surgeon of the department of vascular surgery, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220089, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко. E-mail: kordza@inbox.ru – Кордзахия Георгий Элгуджевич.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220089, Minsk, 110 R. Luxemburg str., the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko. E-mail: kordza@inbox.ru – Giorgi E. Kordzakhia.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

КРАЧАК Д.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 45-55.

## DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY DEVELOPMENT AFTER CARDIAC SURGERY PERFORMED IN THE CONDITIONS OF CARDIOPULMONARY BYPASS

KRACHAK D.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):45-55.

### Резюме.

Цель – оценка диагностической ценности мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (мНГАЛ) как мономаркера, а также в сочетании с другими показателями, для выявления острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены 73 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии после выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Первичной конечной точкой исследования являлся послеоперационный уровень мНГАЛ, вторичной конечной точкой исследования были индексированные уровни мНГАЛ.

Результаты. У 31 (42,4%) пациента развилось ОПП (по AKIN). мНГАЛ продемонстрировал очень хороший уровень диагностической значимости в выявлении ОПП (AUC 0,849,  $p=0,001$ ) с оптимальным пограничным уровнем в сроки до 12 часов после операции более 48,2 нг/мл (специфичность 88,1%, чувствительность 67,74%). Отношение мНГАЛ/Лейкоциты в сроки до 12 часов после операции продемонстрировало отличный уровень диагностической значимости (AUC 0,920,  $p=0,001$ ) с пороговым значением теста более 5,5 мкг/1\*10<sup>9</sup>кл (специфичность 94,74%, чувствительность 73,68%).

Заключение. Диагностические способности мочевого НГАЛ в выявлении ОПП в ранние сроки после выполнения кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения превосходят возможности традиционно используемого для этого сывороточного креатинина. Для повышения эффективности диагностики ОПП в раннем послеоперационном периоде возможно применение индексированных показателей, например, такого как отношение мНГАЛ к уровню лейкоцитов крови пациентов.

*Ключевые слова:* острое повреждение почек, операция на сердце, искусственное кровообращение, мочевого липокалин-2, НГАЛ.

### Abstract.

Objectives. To assess the diagnostic value of urinary lipocalin associated with neutrophil gelatinase (uNGAL) as a monomarker, as well as in combination with other indicators, in acute kidney injury (AKI) diagnosing in the early postoperative period in cardiac surgery patients.



**Material and methods.** The analysis of 73 case histories of ICU patients after cardiac surgery in the conditions of cardiopulmonary bypass was performed. AKIN criteria were applied to diagnose AKI. The primary end point of the study was the postoperative level of uNGAL, the secondary end point was the indexed value of uNGAL.

**Results.** 31 (42.4%) patients developed AKI (according to AKIN score). uNGAL had a very good level of diagnostic significance in detecting AKI (AUC 0.849,  $p=0.001$ ) and its optimal cutoff level was more than 48.2 ng/ml within the time frame up to 12 hours after surgery. The diagnostic efficiency of the uNGAL test was: specificity – 88.1%, sensitivity – 67.74%, positive predictive value – 80.8%, negative predictive value – 78.7%, positive likelihood ratio – 5.57, negative likelihood ratio – 0.37. The ratio of uNGAL to leukocytes in the terms up to 12 hours after surgery demonstrated an excellent level of diagnostic value (AUC 0.920,  $p=0.001$ ). The diagnostic efficiency of this indicator (more than 5.5  $\mu\text{g}/1 \cdot 10^9$ ) was: specificity – 94.74%, sensitivity – 73.68%, positive predictive value – 93.3%, negative predictive value – 78.3%, positive likelihood ratio – 14.0, negative likelihood ratio – 0.28.

**Conclusions.** The diagnostic capabilities of uNGAL in detecting AKI in the early stages after cardiac surgery exceed the capabilities of serum creatinine traditionally used for this purpose. To improve the efficiency of AKI diagnosis in the early postoperative period, it is possible to use indexed indicators, for example, the ratio of uNGAL to leukocytes level in the patient's blood.

**Key words:** acute kidney injury, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, urinary lipocalin-2, NGAL.

Острое почечное повреждение (ОПП) встречается у 1-25% госпитализированных пациентов и до 60% случаев у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации [1-3]. Развитие ОПП ассоциируется с повышенной смертностью и риском развития осложнений, таких как хроническая болезнь почек (ХБП) или прогрессирование уже имеющейся ХБП вплоть до развития терминальной стадии заболевания. Наиболее частой причиной ОПП ренальной этиологии является острый тубулярный/канальцевый некроз [4], при этом ишемическая причина составляет до 60-70% случаев, а токсическое воздействие на почки до 20% [3, 5].

Ранняя диагностика ОПП играет важную роль в терапии данной патологии и минимизации ее последствий. Для этого используется как определение стандартного маркера - креатинина, так и оценка уровней различных протеинов и ферментов, повышающихся при канальцевом некрозе, например, таких как N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы, молекулы повреждения почек (КИМ-1), липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) [6-9].

Цель исследования – оценка диагностической ценности мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (мНГАЛ) как мономаркера, а также в сочетании с другими показателями, для выявления острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

## Материал и методы

В исследование было включено 73 пациен-

та, которым в ГУ РНПЦ «Кардиология» (г. Минск, Республика Беларусь) были проведены кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения. Критерием включения было выполнение операции аортокоронарного шунтирования, протезирования или пластики клапанов сердца, протезирования восходящего отдела аорты, трансплантация сердца. Критерии исключения: возраст младше 18 лет; терминальная форма хронической болезни почек, потребовавшая программного гемодиализа; наличие онкологической патологии и ее симультанное хирургическое лечение; различные формы инфекционного эндокардита; острый инфаркт миокарда на дооперационном этапе; расслаивающая аневризма нисходящего отдела аорты.

Первичная конечная точка исследования – уровень мНГАЛ в раннем послеоперационном периоде; вторичная конечная точка – индексированные значения мНГАЛ (соотношения мНГАЛ к сывороточным уровням креатинина, СРБ и лейкоцитов) в раннем послеоперационном периоде. Точки контроля: до операции (T0), через 12 часов (T1), 24 часа (T2) и 48 часов (T3) после окончания операции.

Для постановки диагноза ОПП у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде (в сроки до 48 часов после операции на «открытом» сердце) были применены критерии шкалы AKIN [10].

Биохимическое исследование уровней мочевого НГАЛ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect I2000SR» (Abbott Laboratories, США) с количественным

определением маркера методом хемилюминесцентного иммунологического анализа с микрочастицами (СМИА) [11]. Проба мочи сразу после взятия центрифугировалась, проводился отбор 2-3 мл материала (супернатанта) в микроцентрифужную пробирку с крышкой (типа «эппендорф»), которые замораживались при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  и помещались в холодильник для дальнейшего хранения при той же температуре до момента исследования. Производителем коммерческого диагностического комплекта было рекомендовано считать значение мНГАЛ 131,7 нг/мл в качестве верхней границы нормального уровня параметра.

Статистический анализ исследуемых данных выполнялся с использованием пакета программного обеспечения «IBM SPSS Statistics v.23» (IBM Corporation, США). Данные представлены при их нормальном распределении как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а в случае отклонения от нормального распределения – как медиана и 25-75 квартили: Me (LQ-UQ). Уровень статистической значимости применяемых тестов определялся по значению  $p < 0,05$  при парном сравнении. Диагностическая точность маркеров оценивалась с использованием ROC анализа. Кроме того, для определения оптимальных пороговых значений (cut-off point) исследуемых маркеров выполнялось нахождение максимальных уровней индекса

Юдена [12], а также проводился расчет уровней предсказательной ценности положительного результата, предсказательной ценности отрицательного результата, отношения правдоподобия положительного результата, отношения правдоподобия отрицательного результата.

## Результаты

По результатам выполненного анализа установлено, что у 31 (42,4%) пациента развилось ОПП (по AKIN). Данные пациенты составили группу ОПП, остальные были отнесены к группе К (контрольная) (табл. 1).

Исходные клинические и демографические данные изучаемых групп пациентов представлены в таблице 2. Пациенты группы ОПП были старше ( $p=0,042$ ) пациентов в контрольной группе, а также в этой группе статистически значимо чаще встречались пациенты с сахарным диабетом ( $p=0,03$ ) и ХБП ( $p=0,03$ ) в анамнезе.

В ходе анализа исходных биохимических показателей установлено, что в группе ОПП до операции отмечается статистически значимо более высокий уровень сывороточного креатинина и мНГАЛ ( $p=0,01$  и  $p=0,03$  соответственно), более низкие уровни скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ( $p=0,006$ ) и общего белка сыворотки ( $p=0,001$ ) (табл. 3).

Таблица 1 – Частота развития ОПП в раннем периоде после кардиохирургической операции

| ОПП               | Количество пациентов, n (%) |
|-------------------|-----------------------------|
| ОПП отсутствовало | 42 (57,6)                   |
| ОПП               | 31 (42,4)                   |
| в том числе:      |                             |
| - 1-я стадия      | 27 (37,0)                   |
| - 2-я стадия      | 2 (2,7)                     |
| - 3-я стадия      | 2 (2,7)                     |

Таблица 2 – Клинические данные групп пациентов

| Показатель                           | Группа К (n=42)     | Группа ОПП (n=31)   | Значимость различий <sup>1)</sup> |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Возраст, лет                         | 55,46 $\pm$ 12,08   | 60,05 $\pm$ 13,1    | $p=0,042$                         |
| Пол, м/ж                             | 37/5                | 27/4                | $p=0,817^{2)}$                    |
| Площадь тела, м <sup>2</sup>         | 1,96 (1,82-2,09)    | 2,01 (1,87-2,1)     | $p=0,297$                         |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 27,53 (24,62-30,54) | 28,41 (26,89-32,08) | $p=0,253$                         |
| Сахарный диабет, да/нет              | 3/39                | 9/22                | $p=0,03^{2)}$                     |
| ХБП, да/нет                          | 9/33                | 15/16               | $p=0,03^{2)}$                     |
| ИБС, да/нет                          | 28/14               | 22/9                | $p=0,892^{2)}$                    |
| АГ, да/нет                           | 28/14               | 24/7                | $p=0,459^{2)}$                    |

Примечание: <sup>1)</sup> – критерий Манна-Уитни для независимых выборок; <sup>2)</sup> – критерий Хи-квадрат Пирсона.

Анализ показателей клеточного состава крови выявил, что группы не различались между собой по исходному уровню лейкоцитов ( $p=0,682$ ), но группа ОПП имела статистически значимо более низкие значения эритроцитов и гемоглобина ( $p=0,007$ ) (табл. 4).

Анализ динамики исследуемых показателей выявил, что на всех этапах исследования в группах ОПП и К статистически значимо различались между собой по уровням сывороточного креатинина, а также по мНГАЛ (табл. 5).

Необходимо подчеркнуть, что в группе ОПП отмечался максимальный рост мНГАЛ ( $p=0,001$ ) в первые 12 часов после операции с последующим его снижением, но сохранением статистически значимого повышения в сравнении с группой К (рис. 1). К концу периода наблюдения у всех пациентов произошло статистически значимое увеличение СРБ, по уровню которого группы существенно не различались между собой. Кроме того, обе группы демонстрируют схожее статистически значимое повышение уровня лейкоцитов ( $p=0,001$ ) в течение всего послеоперационного периода наблюдения (48 часов).

В ходе исследования был выполнен расчет и оценка динамики индексированных показателей мНГАЛ (табл. 6). В результате установлено, что на всех этапах исследования индексированные уровни мНГАЛ статистически значимо различались

между группами, что позволяет рассматривать их как возможные диагностические критерии ОПП.

С целью определения диагностической значимости исследуемых параметров в выявлении ОПП в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов был проведен ROC анализ изучаемых маркеров (табл. 7).

Было установлено, что наиболее высокую диагностическую значимость в выявлении ОПП имеют креатинин сыворотки и мНГАЛ, причем в первые 12 часов после операции лучше себя показал мНГАЛ, имея наибольшую площадь под ROC кривой.

Кроме того, был выполнен ROC анализ индексированных уровней мНГАЛ (табл. 8). В результате установлено, что в раннем послеоперационном периоде (до 12 часов после кардиохирургической операции) индексированный показатель мНГАЛ/Лейкоциты продемонстрировал лучшую диагностическую способность среди прочих индексированных показателей, а также лучше, чем у мНГАЛ в виде мономаркера.

С использованием индекса Юдена было проведено определение пороговых значений исследуемых показателей (табл. 9, 10).

## Обсуждение

Современный консенсус по диагностике и стратификации ОПП основан на двух критериях:

Таблица 3 – Исходные биохимические показатели

| Показатель                          | Группа К            | Группа ОПП          | Значимость различий <sup>1)</sup> |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| АСТ, ед/л                           | 24,2 (18,6-31,58)   | 25,6 (17,15-33,2)   | $p=0,669$                         |
| АЛТ, ед/л                           | 23,7 (18,03-35,48)  | 28,85 (19-38,48)    | $p=0,31$                          |
| Мочевина, ммоль/л                   | 5,85 (5,03-7,65)    | 6,8 (5,45-8,78)     | $p=0,085$                         |
| Креатинин, мкмоль/л                 | 88,25 (73,9-97,88)  | 96,8 (83,6-116,4)   | $p=0,01$                          |
| С реактивный белок, мг/л            | 3,37 (1,8-6,83)     | 4,1 (1,25-8,17)     | $p=0,932$                         |
| Общий билирубин, мкмоль/л           | 13,6 (8,93-19,1)    | 12,9 (9,45-19,38)   | $p=0,924$                         |
| Общий белок, г/л                    | 66,8 (63,5-69,5)    | 61,3 (49,2-65,53)   | $p=0,001$                         |
| рСКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | 79,14 (69,39-94,47) | 67,34 (56,74-81,51) | $p=0,006$                         |
| мНГАЛ, нг/мл                        | 6,8 (5,1-11,8)      | 10,8 (6,2-27,3)     | $p=0,033$                         |

Примечание: <sup>1)</sup> – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 4 – Исходные показатели клеточного состава крови

| Показатель                           | Группа К         | Группа ОПП       | Значимость различий <sup>1)</sup> |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
| Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$     | 6,7 (5,5-8,6)    | 6,5 (5,55-7,75)  | $p=0,682$                         |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$ | 4,89 (4,39-5,08) | 4,42 (3,88-4,91) | $p=0,007$                         |
| Гемоглобин, г/л                      | 147 (132-154)    | 128 (120-147)    | $p=0,007$                         |

Примечание: <sup>1)</sup> – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 5 – Динамика биохимических и гематологических показателей в течение 48 часов после кардиохирургической операции

| Показатель                     | Группа К            | Группа ОПП          | Значимость различий <sup>1)</sup> |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| <b>Точка T1</b>                |                     |                     |                                   |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 12,25 (4,28-25,65)  | 159,7 (19,7-710,0)  | p=0,001                           |
| Креатинин, мкмоль/л            | 89,39 (74,53-100,6) | 114,9 (92,4-148,0)  | p=0,001                           |
| С реактивный белок, мг/л       | 6,1 (1,65-19,2)     | 4,85 (2,52-15,9)    | p=0,936                           |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 13,7 (11,9-15,9)    | 13,9 (10,5-16,6)    | p=0,884                           |
| <b>Точка T2</b>                |                     |                     |                                   |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 14,6 (6,1-19,7)     | 48,6 (25,2-120,4)   | p=0,001                           |
| Креатинин, мкмоль/л            | 86,0 (76,8-99,73)   | 132,3 (115,4-171,2) | p=0,001                           |
| С реактивный белок, мг/л       | 11,4 (5,15-54,75)   | 55,27 (7,1-84,1)    | p=0,092                           |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 14,65 (12,43-16,75) | 14,55 (13,05-16,58) | p=0,849                           |
| <b>Точка T3</b>                |                     |                     |                                   |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 15,1 (6,7-27,05)    | 41,3 (16,63-63,48)  | p=0,003                           |
| Креатинин, мкмоль/л            | 82,3 (67,8-99,7)    | 130,9 (105,5-190,1) | p=0,001                           |
| С реактивный белок, мг/л       | 54,2 (41,76-91,1)   | 63,0 (39,33-86,99)  | p=0,939                           |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 13,15 (10,28-14,78) | 14,75 (12,6-17,48)  | p=0,032                           |

Примечание: <sup>1)</sup> – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

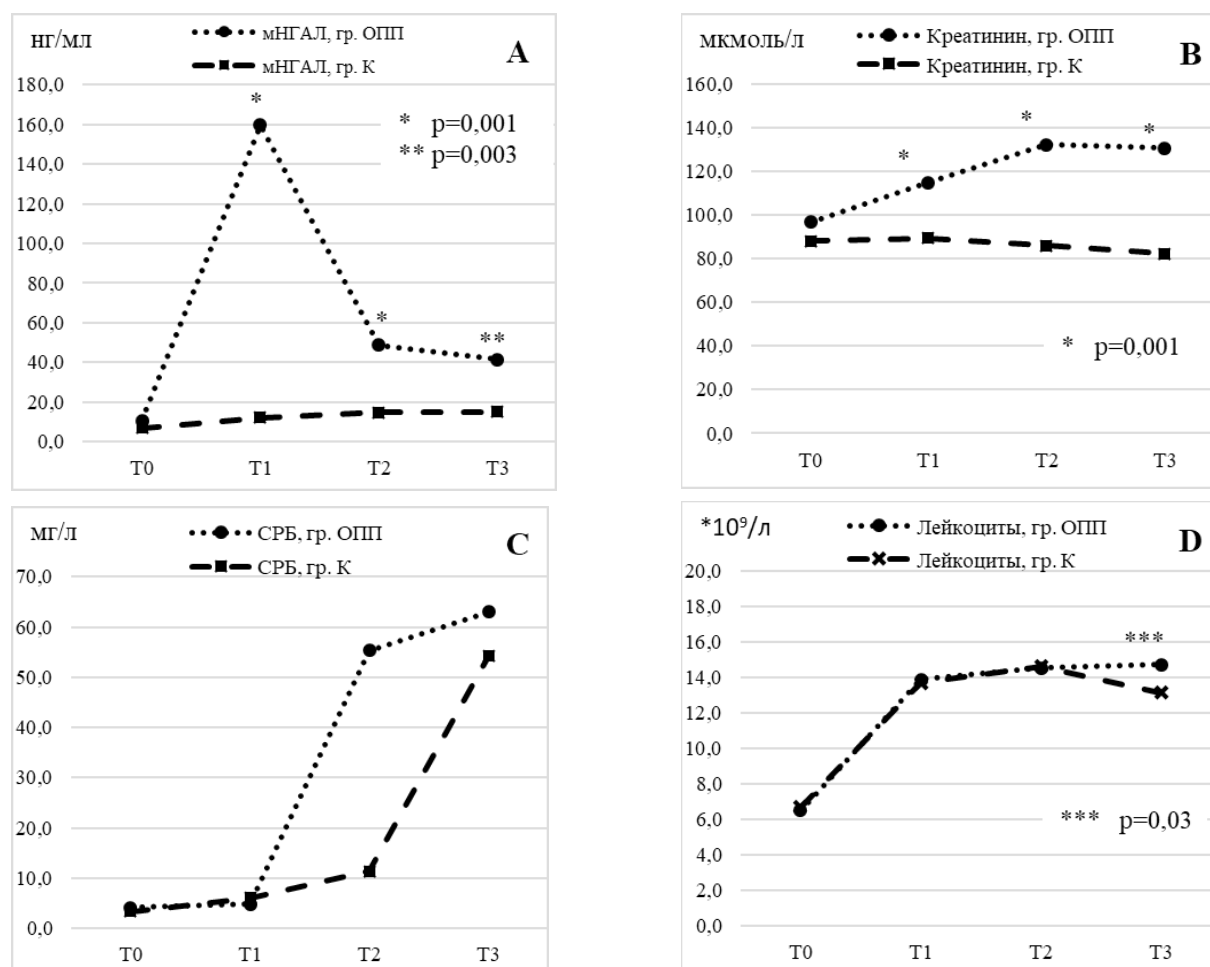


Рисунок 1 – Динамика мНГАЛ (А), креатинина (В), СРБ (С) и лейкоцитов крови (Д) в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 6 – Динамика индексированных уровней мНГАЛ в раннем послеоперационном периоде

| Показатель                                    | Группа К         | Группа ОПП         | Значимость различий <sup>1)</sup> |
|---|------------------|--------------------|-----------------------------------|
| <b>Точка Т1</b>                               |                  |                    |                                   |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,14 (0,06-0,32) | 1,02 (0,16-5,33)   | p=0,001                           |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 1,85 (0,63-3,62) | 21,2 (2,69-166,64) | p=0,001                           |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 1,33 (0,74-1,44) | 15,5 (1,92-56,13)  | p=0,001                           |
| <b>Точка Т2</b>                               |                  |                    |                                   |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,17 (0,08-0,24) | 0,37 (0,17-0,81)   | p=0,001                           |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 0,89 (0,2-1,71)  | 1,46 (0,62-5,73)   | p=0,022                           |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 0,94 (0,41-1,52) | 4,47 (1,92-7,08)   | p=0,001                           |
| <b>Точка Т3</b>                               |                  |                    |                                   |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,17 (0,07-0,33) | 0,33 (0,16-0,51)   | p=0,047                           |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 0,22 (0,1-0,47)  | 0,52 (0,24-0,79)   | p=0,012                           |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 1,03 (0,5-2,12)  | 2,67 (1,09-4,98)   | p=0,01                            |

Примечание: <sup>1)</sup> – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 7 – Диагностическая значимость показателей крови и мочи в послеоперационном периоде

| Показатель                     | AUC   | 95% ДИ      | p     |
|--------------------------------|-------|-------------|-------|
| <b>Точка Т1</b>                |       |             |       |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 0,849 | 0,761-0,937 | 0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л            | 0,817 | 0,717-0,917 | 0,001 |
| С реактивный белок, мг/л       | 0,494 | 0,351-0,638 | 0,936 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 0,486 | 0,297-0,676 | 0,884 |
| <b>Точка Т2</b>                |       |             |       |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 0,807 | 0,695-0,919 | 0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л            | 0,925 | 0,855-0,995 | 0,001 |
| С реактивный белок, мг/л       | 0,624 | 0,481-0,768 | 0,092 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 0,513 | 0,375-0,652 | 0,849 |
| <b>Точка Т3</b>                |       |             |       |
| мНГАЛ, нг/мл                   | 0,719 | 0,589-0,848 | 0,003 |
| Креатинин, мкмоль/л            | 0,896 | 0,815-0,977 | 0,001 |
| С реактивный белок, мг/л       | 0,506 | 0,354-0,658 | 0,939 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 0,655 | 0,520-0,790 | 0,032 |

уровне сывороточного креатинина и величине диуреза [10]. И хотя сывороточный креатинин в силу своей относительно стабильной скорости генерации и выведения, а также доступности в лабораторной диагностике является практически «золотым стандартом» для диагностики ОПП и ХБП, но его все же не стоит расценивать как прямой маркер повреждения почек [13]. Данную версию подтверждает теория «горящего леса» японских исследователей, из которой следует, что креатинин и скорость клубочковой фильтрации являются лишь маркерами уменьшения числа функционирующих нефронов, в то время как

НГАЛ является индикатором степени повреждения почек [14]. В нашем исследовании мы установили, что в первые 12-24 часа после воздействия на почки патологических факторов кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения (обширная хирургическая травма тканей, синдром системного воспалительного ответа, ишемия/реперфузия, гипо/гипероксия, гипотония, нарушение коллоидно-осмотического давления, гемолиз и пр.) диагностическая ценность сывороточного креатинина была достаточно высокая (AUC<sub>T1</sub> 0,817, p=0,001), но уступала другому маркеру ОПП – мочевого НГАЛ (AUC<sub>T1</sub>

Таблица 8 – Диагностическая значимость индексированных значений мНГАЛ в послеоперационном периоде

| Показатель                                    | AUC   | 95% ДИ      | p     |
|---|-------|-------------|-------|
| <b>Точка T1</b>                               |       |             |       |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,800 | 0,696-0,903 | 0,001 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 0,790 | 0,681-0,900 | 0,001 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 0,920 | 0,833-1,000 | 0,001 |
| <b>Точка T2</b>                               |       |             |       |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,739 | 0,610-0,868 | 0,001 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 0,675 | 0,538-0,812 | 0,022 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 0,819 | 0,705-0,933 | 0,001 |
| <b>Точка T3</b>                               |       |             |       |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | 0,654 | 0,509-0,798 | 0,047 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | 0,703 | 0,562-0,844 | 0,012 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | 0,699 | 0,558-0,839 | 0,01  |

Таблица 9 – Пороговые значения исследуемых показателей в период 12-48 часов после кардиохирургической операции<sup>1)</sup>

| Показатель                     | Пороговые значения | Se, % | Sp, % | J    |
|--------------------------------|--------------------|-------|-------|------|
| <b>Точка T1</b>                |                    |       |       |      |
| мНГАЛ, нг/мл                   | >48,2              | 67,74 | 88,1  | 0,56 |
| Креатинин, мкмоль/л            | >103,7             | 70,97 | 85,71 | 0,57 |
| С реактивный белок, мг/л       | >4,2               | 48,15 | 63,16 | 0,11 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | >9,5               | 21,05 | 100,0 | 0,21 |
| <b>Точка T2</b>                |                    |       |       |      |
| мНГАЛ, нг/мл                   | >32,0              | 70,37 | 89,19 | 0,60 |
| Креатинин, мкмоль/л            | >102,2             | 87,1  | 92,5  | 0,80 |
| С реактивный белок, мг/л       | >15,7              | 70,37 | 62,16 | 0,33 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | >13,0              | 76,67 | 37,5  | 0,14 |
| <b>Точка T3</b>                |                    |       |       |      |
| мНГАЛ, нг/мл                   | >21,0              | 71,43 | 70,27 | 0,42 |
| Креатинин, мкмоль/л            | >114,7             | 70,37 | 97,44 | 0,68 |
| С реактивный белок, мг/л       | >57,7              | 61,54 | 54,55 | 0,16 |
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л | >15,0              | 50,0  | 78,95 | 0,29 |

Примечание: <sup>1)</sup> Se – чувствительность, Sp – специфичность, J – индекс Юдена.

0,849, p=0,001). С течением времени после окончания операции диагностическая значимость мНГАЛ снижается и соответственно повышается для сывороточного креатинина.

Следующим исследованным нами потенциальным маркером развития ОПП был СРБ. Ассоциация между повышенными уровнями СРБ и ОПП была ранее выявлена при развитии контраст-индуцированной ОПП (СРБ более 16,10 мг/л: ОШ 6,51; 95% ДИ 1,26-33,61) [14], а также у пациентов после выполнения кардиохирурги-

ческих операций (СРБ более 8,2 мг/л: ОШ 2,16, 95% ДИ 1,67-2,79) [15]. Тем не менее в нашем исследовании уровни СРБ в течение 12-48 часов после операции продемонстрировали низкое диагностическое качество маркера (AUC T1-T3 0,494-0,624, p>0,05).

Еще одним диагностическим фактором развития ОПП может быть уровень лейкоцитов, т.к. их приток и активация (в частности нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и пр.) в тканях почек, подвергшихся воздействию пато-

Таблица 10 – Пороговые значения индексированных уровней мНГАЛ в период 12-48 часов после кардиохирургической операции<sup>1)</sup>

| Показатель                                    | Пороговые значения | Se, % | Sp, % | J    |
|---|--------------------|-------|-------|------|
| <b>Точка T1</b>                               |                    |       |       |      |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | >0,79              | 58,06 | 95,24 | 0,53 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | >3,15              | 74,07 | 76,32 | 0,50 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | >5,5               | 73,68 | 94,74 | 0,79 |
| <b>Точка T2</b>                               |                    |       |       |      |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | >0,24              | 66,67 | 80,0  | 0,47 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | >1,22              | 56,0  | 70,59 | 0,27 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | >1,84              | 80,77 | 85,71 | 0,66 |
| <b>Точка T3</b>                               |                    |       |       |      |
| мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль                   | >0,33              | 50,0  | 80,0  | 0,30 |
| мНГАЛ/СРБ, мкг/мг                             | >0,42              | 60,87 | 76,67 | 0,38 |
| мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 <sup>9</sup> клеток | >1,84              | 68,0  | 70,59 | 0,39 |

Примечание: <sup>1)</sup> Se – чувствительность, Sp – специфичность, J – индекс Юдена.

Таблица 11 – Диагностические критерии исследуемых маркеров ОПП в раннем послеоперационном периоде<sup>1)</sup>

| Показатель                                     | PPV, % | NPV, % | LR+   | LR-  |
|--|--------|--------|-------|------|
| <b>Точка T1</b>                                |        |        |       |      |
| Креатинин >103,7 мкмоль/л                      | 78,6   | 80,0   | 4,97  | 0,34 |
| мНГАЛ > 48,2 нг/мл                             | 80,8   | 78,7   | 5,67  | 0,37 |
| мНГАЛ/Лейкоциты >5,5 мкг/1*10 <sup>9</sup> кл  | 93,3   | 78,3   | 14,0  | 0,28 |
| <b>Точка T2</b>                                |        |        |       |      |
| Креатинин >102,2 мкмоль/л                      | 90,0   | 90,2   | 11,61 | 0,14 |
| мНГАЛ > 32,0 нг/мл                             | 82,6   | 80,5   | 6,51  | 0,33 |
| мНГАЛ/Лейкоциты >1,84 мкг/1*10 <sup>9</sup> кл | 80,8   | 85,7   | 5,65  | 0,22 |

Примечание: <sup>1)</sup> PPV – предсказательная ценность положительного результата; NPV – предсказательная ценность отрицательного результата; LR+ – отношение правдоподобия положительного результата; LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата.

логического фактора, могут приводить к нарушению локального тканевого кровотока и вызывать гибель клеток почечной паренхимы [16]. Так, ранее установлено, что у пациентов отделения интенсивной терапии повышение уровня лейкоцитов более  $16,9 \cdot 10^9/\text{л}$  ассоциируется с развитием ОПП (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,80-3,71,  $p < 0,001$ ) [17]. В нашем исследовании уровень лейкоцитов после операции показал низкие значения индекса Юдена ( $J_{T1-T3} = 0,14-0,29$ ), что говорит о недостаточной чувствительности или специфичности маркера в диагностике ОПП.

Часто для повышения диагностических возможностей применяются дополнительные приемы, например, использование «панелей»

маркеров или расчет индексов показателей [18]. В нашем исследовании был выполнен расчет индексов, которые характеризуют отношение уровня мНГАЛ к уровням сывороточного креатинина, СРБ и количества лейкоцитов. Анализ данных индексов выявил, что на протяжении всего исследования их значения статистически значимо различаются между исследуемыми группами, но наиболее существенные различия выявлены по индексу мНГАЛ/Лейкоциты. С использованием ROC анализа установлено, что среди всех исследуемых маркеров индекс мНГАЛ/Лейкоциты обладает самыми высокими показателями диагностической значимости среди анализируемых индексированных параметров (в первые 12 часов

после кардиохирургической операции: AUC<sub>T1</sub> 0,920,  $p=0,001$ ), а также превосходит диагностическую значимость мНГАЛ в период до 24 часов после операции.

Анализ оптимальных пороговых значений исследуемых маркеров ОПП выявил, что мНГАЛ и мНГАЛ/Лейкоциты обладают более высокой предсказательной ценностью положительного результата, чем традиционный маркер ОПП креатинин, а также большим уровнем отношения правдоподобия положительного результата, тем самым увеличивая послетестовую вероятность обнаружения ОПП в сроки до 12 часов после выполнения операции (табл. 11).

### Заключение

Диагностические способности мочевого НГАЛ в выявлении ОПП в ранние сроки после выполнения кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения превосходят возможности традиционно используемого для этого сывороточного креатинина. Для повышения эффективности диагностики ОПП в раннем послеоперационном периоде возможно применение индексированных показателей, например, такого как отношение мНГАЛ к уровню лейкоцитов крови пациентов.

**Благодарности:** выражаю особую благодарность за ценные советы при подготовке и проведении исследования моему научному руководителю, д.м.н. Л.Г. Шестаковой (зав. отделением экстракорпорального кровообращения), а также благодарность за оказанную помощь сотрудникам лаборатории хирургии сердца (зав. лабораторией профессор, д.м.н., академик НАН Республики Беларусь Ю.П. Островский), клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией, к.м.н. М.Г. Колядко) и отделения анестезиологии и реанимации №2 (зав. отделением А.В. Валентюкевич) РНПЦ «Кардиология».

**Acknowledgements:** I express my deep gratitude to my scientific supervisor Doctor of Medical Sciences L.G. Shestakova (head of the department of extracorporeal circulation) for her valuable pieces of advice while preparing for and conducting scientific research. I am also thankful for the rendered assistance to the staff members of the cardiac surgery laboratory (headed by Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Belarusian Academy of Sciences Y.P. Ostrovskiy),

of the clinicodiagnostic laboratory (headed by Candidate of Medical Sciences M.G. Kolyadko) and department of anesthesiology and resuscitation No.2 (headed by A.B. Valentyukevich) of the Republican Research Center «Cardiology».

**Источник финансирования исследования:** научно-исследовательская работа «Разработать и внедрить технологию дифференцированного лечения острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде на основе использования маркеров повреждения почек у пациентов после трансплантации сердца и выполнения реконструктивных операций на сердце» (№ ГР 20115318) в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина».

**Sources of research financing:** The research «To develop and introduce into practice the technology of differentiated treatment for acute kidney failure in the early postoperative period based on the use of kidney injury markers in patients after cardiac transplantation and performing reconstructive surgical interventions on the heart» (№ GR 201 153 18) was conducted within the frames of the State Research Program (GPN) «New technologies of diagnosing and treatment», subprogram «Transplantology and regenerative medicine».

### Литература

1. Srisawat, N. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury / N. Srisawat, J. A. Kellum // Crit. Care Clin. – 2020 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 125–140.
2. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E. A. J. Hoste [et al.] // Intensive Care Med. – 2015 Aug. – Vol. 41, N 8. – P. 1411–1423.
3. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // JAMA. – 2005 Aug. – Vol. 294, N 7. – P. 813–818.
4. Томилина, Н. А. Острая почечная недостаточность / Н. А. Томилина, О. Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 4–20.
5. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience / R. L. Mehta [et al.] // Kidney Int. – 2004 Oct. – Vol. 66, N 4. – P. 1613–1621.
6. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL / L. Cai [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. 2229–2235.
7. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease / E. Castillo-Rodriguez [et al.] // Nephron. – 2017. – Vol. 136, N 4. – P. 263–267.
8. Serum kidney injury molecule 1 and  $\beta 2$ -microglobulin



perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes / M. Colombo [et al.] // *Diabetologia*. – 2019 Jan. – Vol. 62, N 1. – P. 156–168.

9. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin - A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children / I. Jagadesan [et al.] // *Indian J. Nephrol.* – 2019 Sep-Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 340–344.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* – 2012 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 1–138.
11. ARCHITECT Urine NGAL [Electronic resource] / Abbott Laboratories. – Mode of access: [https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL\\_ARC.pdf](https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL_ARC.pdf). – Date of access: 08.04.2021.
12. Kallner, A. Laboratory statistics: methods in chemistry and health science / A. Kallner. – 2nd ed. – [S.l.] : Elsevier, 2018.
13. Waikar, S. S. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? / S. S. Waikar, R. A. Betensky, J. V. Bonventre // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009 Nov. – Vol.

24, N 11. – P. 3263–3265.

14. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention / Y. Liu [et al.] // *J. Nephrol.* – 2012 May-Jun. – Vol. 25, N 3. – P. 332–340.
15. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting / S. S. Han [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017 Sep. – Vol. 104, N 3. – P. 804–810.
16. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy / R. W. Schrier [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004 Jul. – Vol. 114, N 1. – P. 5–14.
17. U-Shape Relationship of White Blood Cells with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Patients / S. S. Han [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2014 Mar. – Vol. 232, N 3. – P. 177–185.
18. Biomarkers and in vitro strategies for nephrotoxicity and renal disease assessment / S. Soares [et al.] // *Nephrol. Renal. Dis.* – 2020. – Vol. 5, N 1.

Поступила 01.03.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):125-140. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.010.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Roos C, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug;294(7):813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813
4. Tomilina NA, Podkorytova OL. Acute renal failure. *Nefrologiia Dializ.* 2009;11(1):4-20. (In Russ.)
5. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1613-21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x
6. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2229-35. doi: 10.2215/CJN.00980110
7. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2017;136(4):263-7. doi: 10.1159/000447649
8. Colombo M, Looker HC, Farran B, Hess S, Groop L, Palmer CNA, et al. Serum kidney injury molecule 1 and  $\beta$ 2-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019 Jan;62(1):156-168. doi: 10.1007/s00125-018-4741-9
9. Jagadesan I, Agarwal I, Chaturvedi S, Jose A, Sahni RD, Fleming JJ. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated

Lipocalin - A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children. *Indian J Nephrol.* 2019 Sep-Oct;29(5):340-344. doi: 10.4103/ijn.IJN\_276\_18

10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 Mar;2(1):1-38. doi: 10.1038/kisup.2012.6
11. Abbott Laboratories. ARCHITECT Urine NGAL. Available from: [https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL\\_ARC.pdf](https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL_ARC.pdf). [Accessed 08th Apr 2021].
12. Kallner A. Laboratory statistics: methods in chemistry and health science. 2nd ed. [S.l.] : Elsevier; 2018.
13. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Nov;24(11):3263-5. doi: 10.1093/ndt/gfp428
14. Liu Y, Tan N, Zhou Y-L, Chen Y-Y, Chen J-Y, Chen J, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):332-40. doi: 10.5301/jn.5000007
15. Han SS, Kim DK, Kim S, Chin HJ, Chae D-W, Na KY. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2017 Sep;104(3):804-810. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.075
16. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004 Jul;114(1):5-14. doi: 10.1172/JCI22353
17. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Kim K-il, Chin HJ, et al. U-Shape Relationship of White Blood Cells with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Patients. *Tohoku J Exp Med.* 2014 Mar;232(3):177-85. doi: 10.1620/tjem.232.177
18. Soares S, Souza LCR, Cronin MT, Waaga-Gasser AM, Grossi MF, Franco GR, et al. Biomarkers and in vitro strategies for nephrotoxicity and renal disease assessment. *Nephrol Renal Dis.* 2020;5(1). doi: 10.15761/NRD.1000162

Submitted 01.03.2021

Accepted 15.04.2021

**Сведения об авторах:**

Крачак Д.И. – врач-кардиохирург (перфузиолог), отделение кардиохирургии, Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-4449>.

***Information about authors:***

*Krachak D.I. – cardiac surgeon, department of cardiac surgery, Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus,*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-4449>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220004, г. Минск, ул. Заславская, 25-442. E-mail: [perfus@tut.by](mailto:perfus@tut.by) – Крачак Дмитрий Иосифович.

***Correspondence address:*** *Republic of Belarus, 220004, Minsk, 25-442 Zaslavskaya str. E-mail: [perfus@tut.by](mailto:perfus@tut.by) – Dmitriy I. Krachak.*

## ЗАВИСИМОСТЬ БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

ЗЕМКО В.Ю.<sup>1</sup>, ОКУЛИЧ В.К.<sup>1</sup>, ДЗЯДЗЬКО А.М.<sup>2</sup>, КОЛЧАНОВА Н.Э.<sup>1</sup>, ГОНЧАРОВА А.И.<sup>1</sup>, КОРНИЛОВ А.В.<sup>1</sup>, КАБАНОВА А.А.<sup>1</sup>, АВЕРЧЕНКОВА А.А.<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Цигельбергская женская клиника, г. Ашаффенбург, Германия

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 56-64.

## THE DEPENDENCE OF MICROORGANISMS BIOFILM FORMATION ON THE FEATURES OF THE INFECTIOUS PROCESS

ZIAMKO V.Y.<sup>1</sup>, OKULICH V.K.<sup>1</sup>, DZYADZKO A.M.<sup>2</sup>, KOLCHANOVA N.E.<sup>1</sup>, GONCHAROVA A.I.<sup>1</sup>, KORNILOV A.V.<sup>1</sup>, KABANOVA A.A.<sup>1</sup>, AVERCHANKOVA N.A.<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Ziegelberg Women's Hospital, Aschaffenburg, Germany

Vestnik VGMU. 2021;20(2):56-64.

### Резюме.

Цель исследования – изучить интенсивность формирования микробных биопленок изолятами, выделенными у пациентов, в зависимости от тяжести и локализации инфекционного процесса.

Материал и методы. В проведенное с 2016 по 2020 годы исследование включено 894 клинических изолята от 720 пациентов с инфекционной патологией различной локализации и тяжести. Изучена интенсивность формирования микробных биопленок изолятами, выделенными у данных пациентов, в зависимости от тяжести и локализации инфекционного процесса.

Результаты. Свойство формировать биопленки было выявлено у подавляющего большинства протестированных изолятов (86,6%). При этом максимальной биопленкообразующей способностью обладали изоляты синегнойной палочки, масса микробной биопленки которой была 48,25; 30,1-70,2 мкг/лунку. Проведенные исследования показали зависимость биопленкообразования от тяжести патологии, при которой были выделены изоляты. Выявлена прямая сильная связь между тяжестью заболевания и массой микробной биопленки *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, слабая корреляция – при *Acinetobacter spp.* ( $r=0,73$ ,  $r=0,7$  и  $r=0,35$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Заключение. Одним из факторов агрессивности возбудителя и соответственно тяжести инфекционного процесса является интенсивное образование биопленок клиническими изолятами. Более того, проведенное исследование показало зависимость биопленкообразования от тяжести патологии, при которой были выделены изоляты.

Ключевые слова: биопленка, инфекции, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*.

### Abstract.

Objectives. To study the dependence of the formation intensity of microbial biofilms by isolates from patients on the severity and localization of the infectious process.

Material and methods. The study conducted from 2016 to 2020 included 894 clinical isolates from 720 patients with infectious pathology of various localization and severity. The formation intensity of microbial biofilms by isolates received from these patients has been studied, depending on the severity and localization of the infectious process.

Results. The property to form biofilms was found out in the overwhelming majority of tested isolates (86.6%). At the same

time *P. aeruginosa* isolates had the maximum biofilm-forming ability, the weight of the microbial biofilm of which was 48.25; 30.1-70.2 mcg/well. The conducted studies have shown the dependence of biofilm formation on the severity of the disease in which isolates were isolated. A direct close relationship was found between the severity of the disease and the mass of microbial biofilm of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, a weak one – in *Acinetobacter spp.* ( $r=0.73$ ,  $r=0.7$  and  $r=0.35$ ,  $p<0.05$  accordingly).

Conclusions. It can be assumed that intensive formation of biofilms by clinical isolates is an important factor of the aggressiveness and severity of the infectious process. Moreover, the conducted study has shown the dependence of biofilm formation on the severity of the disease in which isolates were isolated.

Key words: biofilm, infections, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*.

В настоящее время установлено, что в большинстве случаев возбудители инфекционных заболеваний существуют в форме биопленок [1]. Большинство представителей таксономического домена *Bacteria* способно формировать биопленки в водоемах, на поверхности почвы, а тем более в организме человека в условиях хронической патологии или в его нормальных биотопах [1, 2]. Биопленкообразование обеспечивает микроорганизмам устойчивую защиту от комплекса агрессивных защитных свойств как окружающей среды, так и макроорганизма, направленных на их устранение или ослабление. В отличие от планктонных культур бактерии имеют ряд особенностей в составе биопленки, таких как обмен генетической информацией, метаболическая кооперация; резистентность к фагоцитозу и химическим веществам [2, 3].

В состав биопленок входят микробные клетки и внеклеточный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и ДНК. Необходимо отметить особую роль внеклеточной ДНК, являющейся важным компонентом внеклеточного матрикса. Она выполняет ряд функций, а именно: роль адгезина во время прикрепления биопленки к субстрату, способствует стабильности матрицы в зрелых биопленках, а также участвует в переносе генетической информации [4].

Матрикс обеспечивает механическую стабилизацию биопленки, позволяя сохранить компактную организацию микроорганизмов в ее составе. В то же время, при сохранении постоянства, биопленке свойственно динамическое изменение, которое осуществляется за счет деятельности микроорганизмов, входящих в ее состав [5, 6].

Биопленкообразование микроорганизмов представляет определенную опасность для практического здравоохранения, затрудняя эффективность проводимой терапии и приводя зачастую к росту заболеваемости, количества летальных ис-

ходов и затрат на лечение. Вышеперечисленное особенно характерно для реанимационно-анестезиологических отделений, так как интенсивное биопленкообразование является причиной возникновения тяжелых нозокомиальных инфекций, включая сепсис и пневмонию. Рост финансовых затрат связан с неэффективностью антибиотикотерапии инфекций, обусловленных биопленкообразующими микроорганизмами. В связи с этим разрабатываются новые подходы к их идентификации и изучению [7].

Цель исследования – изучить интенсивность формирования микробных биопленок изолятами, выделенными у пациентов, в зависимости от тяжести и локализации инфекционного процесса.

## Материал и методы

В исследование, проведенное с 2016 по 2020 годы, включено 894 микроорганизма, выделенных от 720 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями. В таблице 1 представлено распределение пациентов по локализации инфекционной патологии и возрасту.

Включенные в исследование группы пациентов по возрасту статистически значимо не различались между собой. В зависимости от тяжести заболевания условно выделили 3 группы пациентов: с легким течением (при амбулаторном лечении), средней степени тяжести (при лечении в соматических отделениях учреждений здравоохранения) и тяжелым течением (при интенсивной терапии в реанимационно-анестезиологическом отделении). В зависимости от триггера [Hegglin, 1969] пневмонию разделили на первичную 81 (39,9%) и вторичную – 122 (60,1%). Распределение пациентов с тяжелой вторичной бактериальной пневмонией в зависимости от нозологии основного заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 1 – Характеристика пациентов

| Учреждение  | Отделение  | Группы пациентов                                      | Кол-во пациентов | Возраст, лет<br>сред.,<br>М±σ | Кол-во<br>выделен-<br>ных изо-<br>лятов |
|---|--|---|------------------|-------------------------------|---|
| УЗ «Витеб-<br>ская областная<br>клиническая<br>больница»        | Реанимационно-ане-<br>стезиологическое<br>отделение                        | Тяжелая бактери-<br>альная пневмония                  | 203              | 55,1 ± 10,3                   | 291                                     |
|   | Торакальное<br>отделение   | Острая<br>инфекционная<br>деструкция легких           | 60               | 55,1 ± 15,6                   | 77                                      |
|   | Отделение челюстно-<br>лицевой хирургии                                    | Абсцессы и<br>флегмоны<br>челюстно-лицевой<br>области | 98               | 54,8 ± 18,2                   | 114                                     |
|   |  | Сиаладениты   | 86               | 47,3 ± 14,8                   | 70                                      |
| УЗ «Родильный<br>дом № 3»                                       | Гинекологическое<br>отделение  | Бактериальные<br>вагинозы                             | 184              | 47,8 ± 17,8                   | 215                                     |
| УО «Витебский<br>государственный<br>медицинский<br>университет» | Амбулаторное лечение<br>на базе кафедры<br>терапевтической<br>стоматологии | Периодонтиты  | 89               | 53,4 ± 11,7                   | 127                                     |

Таблица 2 – Распределение пациентов с тяжелой вторичной бактериальной пневмонией в зависи-  
мости от нозологии основного заболевания

| Нозология                                    | Количество пациентов (%) |
|--|--------------------------|
| Черепно-мозговая травма                      | 22 (18,1 %)              |
| Сепсис                                       | 6 (4,9 %)                |
| Хроническая обструктивная болезнь легких     | 5 (4,1 %)                |
| Острое нарушение мозгового кровообращения    | 21 (17,2 %)              |
| Тяжелая сочетанная травма                    | 10 (8,1 %)               |
| Острое артериальное нарушение кровообращения | 3 (2,5 %)                |
| Миастения                                    | 2 (1,6 %)                |
| Аневризма                                    | 3 (2,5 %)                |
| Острая инфекционная деструкция легких        | 7 (5,7 %)                |
| Панкреатит                                   | 14 (11,5 %)              |
| Желчнокаменная болезнь                       | 3 (2,5 %)                |
| Перитонит                                    | 8 (6,6 %)                |
| Инфекции мягких тканей                       | 10 (8,1 %)               |
| Инфекции головного мозга                     | 5 (4,1 %)                |
| Острая кишечная непроходимость               | 3 (2,5 %)                |

Среди пациентов с бактериальной пневмонией тяжелого течения 83 (40,9%) находились на управляемой ИВЛ.

Утром натошак у пациентов с периодонти-  
том забирали содержимое десневой борозды или  
периодонтального кармана, у пациентов с си-  
аладенитами – секрет большой слюнной железы,  
при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой  
области – раневое отделяемое из гнойного оча-

га, у пациентов с тяжелой бактериальной пнев-  
монией – мокроту и/или трахеобронхиальный  
аспират, у пациентов с острой инфекционной  
деструкцией легких – раневое отделяемое и от-  
деляемое из дренажей плевральной полости, с  
бактериальным вагинозом – отделяемое из вла-  
галища и цервикального канала. Забор биологи-  
ческого материала и выделение чистой культуры  
проводили согласно инструкции по применению

№ 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2010 [7].

Экспериментальная часть исследования проводилась на базе кафедры клинической микробиологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Интенсивность биопленкообразования определяли по разработанному ранее методу с применением генцианвиолета [9]. Существенная особенность, простота в исполнении и высокая эффективность метода позволили выявить способность микроорганизмов формировать биопленку на стенках и дне лунок полистиролового планшета. Среднее значение массы биопленки рассчитывали по оптической плотности раствора. В таблице 3 представлены критерии распределения интенсивности биопленкообразования микроорганизмами в зависимости от массы экзополимерного матрикса [9].

Авторами представлены убедительные доказательства инвазивности патогенов на базе точного определения процентного содержания ДНК в составе микробной биопленки с использованием красителя 4'-диамино-2-фенилиндол дигидрохлорида по разработанной методике, что позволяет оптимально скорректировать интенсивную терапию [10].

Статистика. Для статистического анализа данных использовали непараметрические методы статистики с указанием медианы (Me), нижнего 25-го (LQ) и верхнего 75-го квартилей (UQ). Для оценки взаимосвязи интенсивности биопленкообразования микроорганизмами и тяжестью инфекционного процесса применяли корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [11].

## Результаты

В структуре инфекций в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) преоб-

ладала грамотрицательная флора, представленная в основном *A. baumannii* – 103 (35,4%), *K. pneumoniae* – 100 изолятов (34,4%), *P. aeruginosa* – 52 (17,9%), *E. coli* – 3 (1,0%) изолята, встречающаяся в 7,2 раза чаще грамположительных микроорганизмов, а именно *S. aureus* – 25 (8,6%) и *Streptococcus spp.* – 8 (2,7%). По результатам исследования состав изолятов, выделенных при острой инфекционной деструкции легких, также в более чем в половине (81,8%) случаев был представлен грамотрицательными микроорганизмами: *P. aeruginosa* – 50 (64,9%), *K. pneumoniae* – 10 изолятов (13,0%), *A. baumannii* – 3 (3,9%), *S. aureus* – 14 (18,2%). Однако, если в РАО преобладал род ацинетобактер, то при хирургической инфекции превалировала синегнойная палочка. Анализ полученных результатов показал, что в составе микрофлоры при бактериальном вагинозе, наоборот, преобладала грамположительная флора, которая встречалась в 1,3 раза чаще грамотрицательной, и была представлена *Streptococcus spp.* – 122 (56,7%) и *S. aureus* – 1 (1,0%) изолят, за которыми следовали *E. coli* 66 – (30,7%) и *K. pneumoniae* – 25 (11,6%) изолятов. При сиаладенитах также преобладала грамположительная флора: было идентифицировано 23 представителя *Staphylococcus spp.* (32,9%) и 37 изолятов *Streptococcus spp.* (52,9%). Также были выявлены микроорганизмы рода *Candida* и *Actinomyces* – по 5 изолятов (7,1%), микроорганизмы рода *Gemella* – 3 изолята (4,3%). Представители семейства *Enterobacteriaceae* были идентифицированы в 2,9% случаев (2 изолята). В составе микрофлоры при периодонтитах получен 121 изолят, принадлежащий роду *Streptococcus* (95,3%), по 3 представителя рода *Staphylococcus spp.* (2,4%), и *Candida spp.* (2,4%). При тяжелых одонтогенных инфекциях (флегмонах и абсцессах челюстно-лицевой области) также в 3,8 раза чаще выделялись грамположительные микроорганизмы, а именно *Staphylococcus spp.* – 85 (74,5%), *Streptococcus spp.* – 5 (4,4%). Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладала синегнойная палочка,

Таблица 3 – Критерии распределения интенсивности биопленкообразования микроорганизмами в зависимости от массы экзополимерного матрикса

| Степень интенсивности биопленкообразования | Масса биопленки, мкг/лунку |
|--|----------------------------|
| 0  | 0                          |
| 1  | от 0 до 9,4                |
| 2  | от 9,4 до 28               |
| 3  | более 28                   |

составившая 20 (17,5%) изолятов, за которой следовали клебсиелла и кишечная палочка, составившие по 2 изолята (1,8%). Распределение выделенных микроорганизмов по нозологиям представлено в таблице 4.

При анализе распределения выделенных микроорганизмов по нозологиям при тяжелых бактериальных пневмониях наиболее часто выделяли из мокроты и трахеобронхиального аспирата представителей рода ацинетобактер (97,2% случаев,  $p < 0,01$ ). Основным возбудителем бактериальных вагинозов стала кишечная палочка (93,0%,  $p < 0,01$ ). При абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области чаще всего встречался золотистый стафилококк (56,3%,  $p < 0,05$ ).

Свойство формировать биопленки было выявлено у подавляющего большинства протестированных изолятов (86,6%). Результаты интенсивности образования биопленки микроорганизмами, выделенными у пациентов с инфекционной патологией различной локализации и степени тяжести, представлены в таблице 5.

При исследовании биопленок, образованных изолятами синегнойной палочки, выделенными от пациентов, находящихся на лечении в РАО, обнаружено значительное преобладание (в 2,7 раза;  $p = 0,00001$ ), массы микробной биопленки (48,25; 30,1-70,2 мкг/лунку) по сравнению с

микроорганизмами, выделенными при хирургической патологии (18,1; 13,9-30,6 мкг/лунку). Более низкая (в 2,4 раза;  $p = 0,0065$ ) по сравнению с бактериями, выделенными от пациентов, находящихся в РАО, масса образованной микробной биопленки обнаружена также при исследовании микроорганизмов, полученных от пациентов с гинекологической патологией (20; 17,5-23,9 мкг/лунку) и тяжелой одонтогенной инфекцией (35,7; 26,4-36,7 мкг/лунку) – в 1,4 раза ( $p = 0,0053$ ). Изоляты *Acinetobacter spp.* были выделены только в РАО и в торакальном отделении, где находились на лечении пациенты с пневмонией и острой инфекционной деструкцией легких. При анализе интенсивности биопленкообразования бактериями рода *Acinetobacter* изоляты, выделенные в РАО, имели наибольшую массу созданной ими микробной биопленки (46,87; 36,8-65,3 мкг/лунку), в 3,1 раза больше массы биопленки, образуемой изолятами этого вида, выделенными в отделении торакальной хирургии (15,1; 13,3-24,0 мкг/лунку,  $p = 0,0001$ ). Максимальную интенсивность пленкообразования также имели изоляты *K. pneumoniae*, выделенные в РАО, масса микробной биопленки которых составила 41,0; 31,79-64,94 мкг/лунку,  $p = 0,0001$ . Та же тенденция выявлена и среди *Staphylococcus spp.*, максимальный вес образованной ими микробной биопленки

Таблица 4 – Распределение выделенных микроорганизмов по нозологиям

| Микроорганизм  | <i>Acinetobacter spp.</i><br>(n=106) | <i>K.pneumoniae</i><br>(n=139) | <i>P. aeruginosa</i><br>(n=122) | <i>E. coli</i><br>(n=71) | <i>S. aureus</i><br>(n=151) | <i>Streptococcus spp.</i><br>(n=293) |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Нозология  |                                      |                                |                                 |                          |                             |                                      |
| Тяжелая бактериальная пневмония (n=291)              | 103 (97,2%)                          | 100 (71,9%)                    | 52 (42,6%)                      | 3 (4,2%)                 | 25 (16,6%)                  | 8 (2,7%)                             |
| Острая инфекционная деструкция легких (n=77)         | 3 (2,8%)                             | 10 (9,2%)                      | 50 (41,0%)                      | 0 (0%)                   | 14 (9,3%)                   | 0 (0%)                               |
| Абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области (n=114) | 0 (0%)                               | 2 (1,4%)                       | 20 (16,4%)                      | 2 (2,8%)                 | 85 (56,3%)                  | 5 (1,7%)                             |
| Сиаладениты (n=70)                                   | 0 (0%)                               | 0                              | 0 (0%)                          | 0 (0%)                   | 23 (15,2%)                  | 37 (12,6%)                           |
| Бактериальные вагинозы (n=215)                       | 0 (0%)                               | 25 (16,1%)                     | 0 (0%)                          | 66 (93,0%)               | 1 (0,7%)                    | 122 (41,6%)                          |
| Периодонтиты (n=127)                                 | 0 (0%)                               | 2 (1,4%)                       | 0 (0%)                          | 0 (0%)                   | 3 (1,9%)                    | 121 (41,4%)                          |

Таблица 5 – Масса микробных биопленок изолятов, выделенных при инфекционной патологии различной локализации, мкг/лунку (Ме; LQ-UQ)

| Нозология                         | Тяжелая бактериальная пневмония, N=291 | Острая инфекционная деструкция легких, N=77 | Абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области, N=114 | Бактериальные вагинозы, N=215 | Сиаладенит, N=70      | Периодонтит, N=127  |
|-----------------------------------|--|---|---|-------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Микроорганизм                     |  |   |   |                               |                       |                     |
| <i>P. aeruginosa</i> (n=122)      | 48,25;<br>30,1-70,2                    | 18,1;<br>13,9-30,6                          | 35,7;<br>26,4-36,7                                  | 20;<br>17,5-23,9              | -                     | -                   |
| <i>Acinetobacter spp.</i> (n=106) | 46,87;<br>36,8-65,3                    | 15,1;<br>13,3-24,0                          | -   | -                             | -                     | -                   |
| <i>K. pneumoniae</i> (n=139)      | 41,0;<br>31,79-64,94                   | 15,7;<br>13,0-16,7                          | 29,1;<br>28,1-29,9                                  | 0,7;<br>0-13,8                | -                     | -                   |
| <i>S. aureus</i> (n=151)          | 47,5;<br>35,37-70,98                   | 15,5;<br>12,7-16,4                          | 13,6;<br>6,3-18,4                                   | 2,17;<br>0-6,8                | 24,45;<br>20,27-49,29 | -                   |
| <i>S. epidermidis</i> (n=8)       | -                                      | -   | 7,61;<br>1,54-12,8                                  | -                             | 16,65;<br>14,48-23,95 | -                   |
| <i>Streptococcus spp.</i> (n=293) | 6,63;<br>0,24-19,26                    | -   | 16,8;<br>16,7-18,4                                  | 4,09;<br>0,07-12,1            | 17,9;<br>14,0-30,0    | 6,21;<br>0,12-18,67 |
| <i>E. coli</i> (n=69)             | 0,5;<br>0-3,6                          | -   | 2,75;<br>0,4-7,9                                    | 0,14;<br>0-1,9                | -                     | -                   |
| <i>Gemella spp.</i> (n=3)         | -                                      | -   | -   | -                             | 8,14;<br>7,99-10,82   | -                   |
| <i>E. cloacae</i> (n=3)           | -                                      | -   | -   | -                             | 9,67;<br>9,1-10,24    | -                   |

Примечание: прочерком обозначены случаи, когда вид микроорганизмов не был выделен при патологии.

составил 47,5; 35,37-70,98 мкг/лунку у пациентов с тяжелой патологией в РАО ( $p < 0,0001$ ). Для *Streptococcus spp.* и *E. coli*, выделенных у пациентов с хроническим периодонтитом и с бактериальным вагинозом, а также при сравнении с изолятами, выделенными в РАО, статистически значимых отличий в интенсивности биопленкообразования не выявлено ( $p = 0,06$ ). Максимальная масса биопленки, образованная стрептококками, отмечена у пациентов с сиаладенитами (17,9; 14,0-30,0 мкг/лунку), а также абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области (16,8; 16,7-18,4 мкг/лунку), однако между собой вышеупомянутые группы изолятов не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

В то же время при сиаладенитах наиболее интенсивно формировали микробную пленку золотистый и эпидермальный стафилококки (24,45; 20,27-49,29 мкг/лунку и 16,65; 14,48-23,95 мкг/лунку соответственно,  $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что для микроорганизмов, выделенных у пациентов с хроническим периодонтитом, была характерна более низкая

способность к биопленкообразованию. При детальном изучении показателей внутри группы установлено, что формирование биопленки напрямую зависит от тяжести патологии. Так, масса микробной биопленки стрептококков при хронических периодонтитах тяжелого течения составила 3,83; 0,0-5,57 мкг/лунку, средней степени тяжести – 8,85; 5,7-19,26 мкг/лунку, легкого течения – 22,94; 15,2-40,06 мкг/лунку,  $p < 0,001$ .

Проведенные исследования показали зависимость способности биопленкообразования для отдельных микроорганизмов от тяжести заболевания, при котором были выделены изоляты. Так, выявлена прямая сильная связь между тяжестью заболевания и массой микробной биопленки, образуемой *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, слабая корреляция – для ацинетобактера ( $r = 0,73$ ,  $r = 0,7$  и  $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ , соответственно).

Процентное содержание ДНК в образуемой микроорганизмами биопленке не показало достоверных различий между наиболее частыми возбудителями периодонтитов (*Streptococcus spp.*) и возбудителями тяжелых пневмоний, а именно



*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *K. pneumoniae* и *S. aureus*, составив 3,16; 1,82-3,42% и 4,98; 1,85-5,67%, соответственно,  $p > 0,1$ .

Проведенные исследования выявили высокую концентрацию ДНК в составе биопленки, образуемой синегнойной палочкой, выделенной от пациентов с тяжелой бактериальной пневмонией (5,21; 2,17-7,67%,  $p = 0,04$ ). Другие бактерии, выделенные при данной патологии, имели несущественные колебания концентрации ДНК внутри группы ( $p = 0,04$ ).

## Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило, что подавляющее большинство микроорганизмов (86,6%) образует биопленки [12]. Масса микробной биопленки синегнойной палочки в 4,1 раза превосходила таковую, полученную рядом авторов при изучении микрофлоры раневой инфекции ( $p < 0,05$ ) [9]. Синегнойная палочка убедительно более активно формирует биопленку, чем золотистый и эпидермальный стафилококки [13]. В то же время более тщательный анализ показывает эту закономерность чаще в пределах одной нозологии. Учитывая совершенно различную этиологическую структуру инфекций, изученных в данной статье, наблюдались и другие закономерности, например, при одонтогенных инфекциях золотистый стафилококк обладал наибольшей способностью формировать биопленку. Вместе с тем ряд авторов указывает, что среди изолятов, выделяемых при челюстно-лицевой патологии, активнее образует биопленку эпидермальный стафилококк, что требует дальнейшего изучения [14].

## Заключение

Среди изученных возбудителей инфекций наиболее интенсивно формировали биопленку изоляты, выделенные у пациентов с тяжелой бактериальной пневмонией в РАО, а именно клинические изоляты *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *K. pneumoniae* и *S. aureus*.

Исследование показало зависимость интенсивности биопленкообразования от тяжести заболевания, при котором были выделены изоляты в виде сильной связи между тяжестью заболевания и массой микробной биопленки *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* ( $r = 0,73$ ,  $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Максимальную концентрацию ДНК в со-

ставе биопленки имела синегнойная палочка, выделенная от пациентов с тяжелой бактериальной пневмонией (5,21; 2,17-7,67%,  $p = 0,04$ ).

Эта потенциальная способность биопленкообразования клиническими изолятами и их способность интенсивно образовывать ДНК в составе биопленки являются важным фактором агрессивности возбудителей и тяжести вызываемых ими инфекционных заболеваний.

## Литература

1. Biofilms: an emergent form of bacterial life / H. C. Flemming [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. – 2016 Aug. – Vol. 14, N 9. – P. 563–575.
2. Maurice, N. M. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections / N. M. Maurice, B. Bedi, R. T. Sadikot // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2018 Apr. – Vol. 58, N 4. – P. 428–439.
3. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis / S. Smith [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020 Jun. – Vol. 6, N 6. – CD009528.
4. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms / R. Popat [et al.] // Proc. Biol. Sci. – 2012 Dec. – Vol. 279, N 1748. – P. 4765–4771.
5. Potential Role of Biofilm Formation in the Development of Digestive Tract Cancer With Special Reference to *Helicobacter pylori* Infection / C. Rizzato [et al.] // Front. Microbiol. – 2019 Apr. – Vol. 10. – P. 846.
6. Kostakioti, M. Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era / M. Kostakioti, M. Hadjifrangiskou, S. J. Hultgren / Cold. Spring Harb. Perspect. Med. – 2013 Apr. – Vol. 3, N 4. – a010306.
7. Eradication of *P. aeruginosa* biofilm in endotracheal tubes based on lock therapy: results from an in vitro study / M. J. Pérez-Granda [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2017 Dec. – Vol. 17, N 1. – P. 746.
8. Микробиологические методы исследования биологического материала : инструкция по применению № 075-0210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 13 марта 2010 г. / Н. Д. Коломиец [и др.]. – Минск, 2010. – 124 с.
9. Окулич, В. К. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии / В. К. Окулич, А. А. Кабанова, Ф. В. Плотников. – Витебск : ВГМУ, 2017. – 300 с.
10. Способ определения процентного содержания ДНК в составе микробной биопленки : пат. Респ. Беларусь : МКП С 12Q 1/6809, G 01N 21/64 / Окулич В. К., Колчанова Н. Э., Корнилов А. В., Земко В. Ю., заявитель и патентообладатель Витебский гос. мед. ун-т. – № а 20160477 ; заявл. 18.06.18 ; опубл. 02.07.20, Афіц. бюл. № 6. – С. 96.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
12. Лагун, Л. В. Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей / Л. В. Лагун, С.

- В. Жаворонок // Мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 21–27.
13. Fey, P. D. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* / P. D. Fey, M. E. Olson // *Future Microbiol.* – 2010 Jan. – Vol. 5, N 6. – P. 917–933.
  14. Влияние способности микроорганизмов формировать

биоплёнку на их чувствительность к антибактериальным препаратам / Ф. В. Плотников [и др.] // *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.* – 2014. – № 2. – С. 52–60.

Поступила 28.12.2020 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(9):563-75. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
2. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018 Apr;58(4):428-439. doi: 10.1165/rcmb.2017-0321TR
3. Smith S, Waters V, Jahnke N, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun;6(6):CD009528. doi: 10.1002/14651858.CD009528
4. Popat R, Crusz SA, Messina M, Williams P, West SA, Diggle SP. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms. *Proc Biol Sci.* 2012 Dec;279(1748):4765-71. doi: 10.1098/rspb.2012.1976
5. Rizzato C, Torres J, Kasamatsu E, Camorlinga-Ponce M, Bravo MM, Canzian F, et al. Potential Role of Biofilm Formation in the Development of Digestive Tract Cancer With Special Reference to *Helicobacter pylori* Infection. *Front Microbiol.* 2019 Apr;10:846. doi: 10.3389/fmicb.2019.00846
6. Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Apr;3(4):a010306. doi: 10.1101/cshperspect.a010306
7. Pérez-Granda MJ, Latorre MC, Alonso B, Hortal J, Samaniego R, Bouza E, et al. Eradication of *P. aeruginosa* biofilm in endotracheal tubes based on lock therapy: results from an in vitro study. *BMC Infect Dis.* 2017 Dec;17(1):746. doi: 10.1186/s12879-017-2856-0
8. Kolomietc ND, Tonko OV, Serookaia TI, Mareiko AM, Litunovskaia LG. Microbiological methods of research of biological material: instruksiia po primeneniiu № 075-0210: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus', 13 marta 2010 g. Minsk., RB; 2010. 124 p. (In Russ.)
9. Okulich VK, Kabanova AA, Plotnikov FV. Microbial biofilms in clinical microbiology and antibacterial therapy. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. 300 p. (In Russ.)
10. Okulich VK, Kolchanova NE, Kornilov AV, Zemko VIu; zaiavitel' i patentoobladatel' Vitebskii gos med un-t. A method for determining the percentage of DNA in the composition of microbial biofilm: pat Resp. Belarus': MKP C 12Q 1/6809, G 01N 21/64. № a 20160477; zaiavl 18.06.18; opubl 02.07.20, Afits biul № 6. P. 96. (In Russ.)
11. Rebrova OIu. Statistical analysis of medical data. Application Package of Application Programs Statistica. Moscow, RF: Media Sfera; 2006. 312 p. (In Russ.)
12. Lagun LV, Zhavoronok SV. Bacterial biofilms and their role in the development of urinary tract infections. *Med Zhurn.* 2013;(4):21-7. (In Russ.)
13. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiol.* 2010 Jun;5(6):917-33. doi: 10.2217/fmb.10.56
14. Plotnikov FV, Okulich VK, Kabanova AA, Shilin VE. The influence of the ability of microorganisms to form a bioflighter on their sensitivity to antibacterial drugs. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2014;(2):52-60. (In Russ.)

Submitted 28.12.2020

Accepted 15.04.2021

## Сведения об авторах:

Земко В.Ю. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;

Дзядзько А.М. – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>;

Колчанова Н.Э. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-1001>;

Гончарова А.И. – к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;

Корнилов А.В. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8709-6639>;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-1139>;

Аверченкова А.А. – врач-акушер-гинеколог Цигельбергской женской клиники, г. Ашаффенбург, Германия.

**Information about authors:**

*Ziamko V.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;*

*Okulich V.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;*

*Dzyadko A.M. – Doctor of Medical Sciences, head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>;*

*Kolchanova N.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3071-1001>;*

*Goncharova A.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;*

*Kornilov A.V. – lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8709-6639>;*

*Kabanava A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-1139>;*

*Averchankava N.A. – obstetrician-gynecologist in Ziegelberg Women's Hospital, Aschaffenburg, Germany.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: [torinet@tut.by](mailto:torinet@tut.by) – Земко Виктория Юрьевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [torinet@tut.by](mailto:torinet@tut.by) – Viktoriya Y. Ziamko.

## СОЗДАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *BIRC5* И *HER-2/neu* С ПОМОЩЬЮ ПЦР С ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДЕТЕКЦИЕЙ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

СЕМЕНОВ В.М., ПОБЯРЖИН В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С., ЕГОРОВ С.К.,  
ГОРБАЧЕВ В.В., КОСОВА М.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 65-70.

## THE DEVELOPMENT OF TEST SYSTEMS FOR DETERMINING THE EXPRESSION OF THE *BIRC5* AND *HER-2/neu* GENES IN LABORATORY ANIMALS USING PCR WITH FLUORESCENCE DETECTION AND EVALUATION OF THEIR EFFECTIVENESS

SEMENOV V.M., PABIARZHYN V.V., PASHINSKAYA E.S., EGOROV S.K., GORBACHEV V.V., KOSOVA M.S.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(2):65-70.

---

### Резюме.

Цель – разработать праймеры и зонды для детекции экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* и оптимизировать реакции с последующим созданием тест-систем ПЦР с флюоресцентным методом детекции.

Материал и методы. Достижение поставленной цели включало 5 этапов, в результате проведения которых были созданы две тест-системы для определения экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* методом ПЦР в режиме реального времени в эксперименте.

Результаты. Были разработаны две тест-системы для определения у лабораторных животных экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* с помощью ПЦР с флюоресцентной детекцией, которые обладают высокой чувствительностью и эффективностью.

Заключение. Разработанные тест-системы могут применяться для определения изменения экспрессии заявленных генов при проведении экспериментов биологического, ветеринарного и медицинского профилей.

*Ключевые слова:* *BIRC5* и *HER-2/neu*, эксперимент, экспрессия, крысы.

### Abstract.

Objectives. To develop primers and probes for detecting the expression of the *BIRC5* and *HER-2/neu* genes and to optimize the reactions with the subsequent creation of PCR test systems with a fluorescent detection method.

Material and methods. Achieving this goal included 5 stages, as a result of which two test systems were developed to determine the expression of the *BIRC5* and *HER-2/neu* genes by real-time PCR in the experiment.

Results. Two test systems for determining the expression of the *BIRC5* and *HER-2/neu* genes in laboratory animals by means of PCR with fluorescence detection have been developed, that are highly sensitive and effective.

Conclusions. The developed test system can be used for determining changes in the expression of the given genes during experiments of biological, veterinary and medical profiles.

*Key words.* *BIRC5* and *HER-2/neu*, experiment, expression, rats.

Сурвивин – это белок, бакуловирусный ингибитор апоптоза, кодирующийся геном *BIRC5*, обнаруживающийся как у позвоночных, так и у беспозвоночных. Изменение уровней экспрессии сурвивина находится под контролем клеточного цикла. Известно, что гиперэкспрессия *BIRC5* отмечается в тканях зародышей в период эмбрионального развития и фиксируется в большинстве опухолей [1, 2]. При сравнительном исследовании экспрессии сплайс-вариантов мРНК сурвивина, сурвивина-2В и сурвивина-DeltaEx3 в биоптатах фиброаденомы, рака молочной железы и метастатических лимфатических узлов, по сравнению с контролем, выявлено, что во всех образцах наблюдается его гиперэкспрессия. Кроме того, показано, что экспрессия сурвивина является неблагоприятным прогностическим фактором при различных онкологических заболеваниях [3, 4].

В современной научной литературе подчеркивается тот факт, что *BIRC5* может выступать в роли синергиста с другими онкогенными белками. Так, в ряде исследований показано, что при раке молочной железы с гиперэкспрессией *ErbB2* уровень сурвивина корреляционно увеличивается, что сопровождается угнетением апоптоза [5-7].

Кроме сурвивина важную роль в онкогенезе играет трансмембранный гликопротеин *HER2/neu* – представитель семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Основная роль этих гликопротеинов состоит в нормальном развитии и дифференцировке клеток. Гиперэкспрессия *HER-2/neu* наблюдается в 10-34% случаев рака молочной железы, кишечника, причем данный процесс в 90-95% случаев является результатом амплификации *c-ERBB2*. Известно, что гиперэкспрессия *HER2/neu* корреляционно связана с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время учеными проводятся научные исследования в отношении роли гиперэкспрессии *HER2/neu* при постановке диагноза, лечении гормонзависимого рака, процессах регионарного метастазирования [8, 9].

В то же время до настоящего времени не разработаны тест-системы для определения экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* методом ПЦР в режиме реального времени, позволяющие проводить исследования у экспериментальных животных с инплантированными опухолями. Создание подобных тест-систем позволит расширить научные исследования по влиянию различных, в том числе и биологических факторов на онкогенез.

Цель – разработать праймеры и зонды для детекции экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* и

оптимизировать реакции с последующим созданием тест-систем ПЦР с флуоресцентным методом детекции.

## Материал и методы

Работа включала следующие этапы:

1. Нахождение и анализ последовательностей кодирующих *BIRC5* и *HER-2/neu*.
2. Расчет наборов праймеров и флуоресцентных проб для найденных последовательностей.
3. Оценка возможности их использования с диагностической целью.
4. Создание и апробация режимов протекания полимеразной цепной реакции (температура, количество циклов, концентрации реагентов) с полученными праймерами.
5. Проверка способов определения в биологических жидкостях с учётом контрольных образцов.

Были использованы праймеры – искусственно синтезированные олигонуклеотиды, имеющие размер от 15 до 30 нуклеотидов, идентичные соответствующим участкам ДНК-мишени, играющие ключевую роль в образовании продуктов реакции амплификации, без димеров и петель, при этом область отжига праймеров находилась вне зон мутаций, делеций или инсерций.

Также были созданы ДНК-зонды, искусственно синтезированные олигонуклеотиды небольшого размера (30-34 нуклеотидов), комплементарные специфическим ампликонам. Благодаря прикрепленным к ним флуоресцентным меткам, ДНК-зонды использовали для детекции продуктов реакции. Проводили оценку возможных диагностически значимых участков генома.

Поиск геномов *BIRC5* и *HER-2/neu* осуществляли в базе данных GenBank Национального Центра Биотехнологической Информации США (GenBank NCBI USA) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>]. Поиск нуклеотидных последовательностей, гомологичных заданной, осуществляли методом глобального попарного выравнивания (global pairwise alignment) с помощью программ Clustal Omega и Ugene.

При этом поиск участков, наиболее общих для всех найденных индивидуальных последовательностей (консервативных участков), а также участков каждой последовательности, присущих только одной из них (вариабельных и уникальных участков) проводили с применением глобального множественного выравнивания (global multiple

alignment) для подбора участков нуклеотидных последовательностей, которые использовали в качестве прямого и обратного праймеров.

Выбор оптимальных праймеров и зондов осуществляли с учетом размера (длины) ампликона, температуры отжига, нуклеотидного состава, распределения нуклеотидов по длине праймера, возможности образования праймерами шпилек и димеров с применением программ Primer-BLAST / Primer3, FastPCR.

Кроме того, осуществляли проверку выбранных последовательностей праймеров на специфичность отжига. Так как праймеры, даже в случаях абсолютной уникальности для тех или иных последовательностей ДНК, в ряде случаев могут отжигаться и на неспецифичных участках, не относящихся к анализируемому гену, проводили проверку соответствия праймеров последовательностям целевого гена. С этой целью использовали on-line сервис NCBI Primer BLAST [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>], что позволило и оценить локальное попарное выравнивание каждого из праймеров со всеми нуклеотидными последовательностями из баз данных Refseq и пр.

Для выделения ДНК из биологического материала применяли преципитационный метод.

Для подтверждения полученного результата проводили эксперимент, состоящий из 5 серий. Манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, нормативной документацией ВГМУ, требованиями биомедицинской этики.

Животные первой серии были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг) и определяли экспрессию сурвивина. У самок крыс второй («контроль с опухолью») и третьей серий («глиома в сочетании с аскаридозом», заражение в дозе 40 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного) моделировали опухоль глиомы C6 in situ [10].

У животных второй серии забирали материал на 35-е сутки развития опухоли, а у самок третьей серии на 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли). В образцах тканей (опухоль, печень, легкие, головной мозг) первой и второй серии проводили определение экспрессии сурвивина.

Результаты первой, второй, третьей серий сравнивали между собой.

Четвертую серию проводили для опреде-

ления экспрессии эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*) в тканях 10 здоровых самок крыс (контроль). Забор материала (печень, селезенка, легкие, головной мозг) проводили однократно.

Пятая серия осуществлялась с целью определения экспрессии эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*) в тканях 10 перорально инвазированных самок крыс после их заражения инвазионной культурой *T. gondii* в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку). У крыс на 42-е сутки после заражения проводили забор материала (печень, селезенка, легкие, головной мозг). Результаты четвертой и пятой серии сравнивали между собой.

Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β*. Анализ экспрессии проводился с использованием программы qbase+ и CFX Maestro.

Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (Mann–Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований были созданы две тест-системы для определения экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* методом ПЦР в режиме реального времени. Амплификацию проводили на приборе CFX 96 (Biorad, США). На основании выбранных в процессе экспериментов оптимальных параметров, а также времени и температур для всех стадий амплификации был обозначен режим проведения ПЦР с флуоресцентной детекцией для созданных тест-систем (табл. 1).

Разработанные тест-системы предназначены для определения фрагментов генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в биологических субстратах, для использования с термоциклерами, способными работать с пробами объемом 25 мкл и регистрировать FAM/ROX флуоресценцию (CFX96, Rotor-Gene, ДТ-48 и др.).

В результате проведенных сравнительных испытаний и расчета чувствительности установлена 100% чувствительность и специфичность созданных тест-систем.

Таблица 1 – Условия амплификации для экспрессии генов *BIRC5* или *HER-2/neu*

| Этап   | Температура | Время    | Число повторов |
|--|-------------|----------|----------------|
| Активация Taq-полимеразы                                   | 95°C        | 4:00 мин | 1              |
| Плавнение (денатурация)                                    | 95°C        | 0:30 мин | 45             |
| Отжиг/элонгация/детекция флуоресцентного сигнала (FAM/ROX) | 59°C        | 1:00 мин |                |

Таблица 2 – Характеристика тест-системы для определения экспрессии генов *BIRC5*

| Характеристики                 | Образец                     | Производительность |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Аналитическая чувствительность | Синтетическая ДНК Сурвивина | ≥5 копий за пробег |
| Линейный диапазон              | Синтетическая ДНК Сурвивина | >5 логарифмов      |

Таблица 3 – Характеристика тест-системы для определения экспрессии генов обнаружения *HER-2/neu*

| Характеристики                 | Образец                            | Производительность |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Аналитическая чувствительность | Синтетическая ДНК <i>HER-2/neu</i> | ≥5 копий за пробег |
| Линейный диапазон              | Синтетическая ДНК <i>HER-2/neu</i> | >5 логарифмов      |

Таким образом, разработанные тест-системы для определения экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* имеют показатели, позволяющие их использовать для проведения научных исследований, посвященных изучению онкогенеза (табл. 2, 3).

Это доказывают экспериментальные данные. В группе контрольных здоровых (серия №1) животных в тканях лёгких, печени, мозга экспрессии гена *BIRC5* не обнаружено.

В материале второй серии («контроль с опухолью»), опухоль, печень, легкие, головной мозг), забранном на 35-е сутки после введения опухолевой культуры С6, были зафиксированы следующие показатели: экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в ткани глиомы (опухоль) – 0,35 (95% ДИ: 0,23-0,54) относительных единиц.

В тканях лёгких, печени, мозга экспрессии гена *BIRC5* обнаружено не было.

Результаты исследования биологического материала, полученного от животных третьей серии (заражение 40 яиц *A. suum* на 1 г массы тела животных), показали, что в ткани опухоли экспрессия сурвивина (*BIRC5*) на 28-е сутки после инвазии составила 0,66 (95% ДИ: 0,55-0,79) относительных единиц. Полученные данные достоверно отличались от серии №1 («контроль с опухолью») в сторону повышения на всех сроках развития паразита ( $p=0,019-0,049$ ).

В легких у животных серии №3 экспрессия сурвивина (*BIRC5*) отмечена к 28-м суткам на

уровне 0,045 (95% ДИ: 0,028-0,072) относительных единиц. Отмечались отличия результатов животных серии №3 в сторону увеличения как от результатов неинвазированных животных с глиомой, так и здоровых ( $p=0,0001$ ).

В биоптатах печени уровень сурвивина также возрос по сравнению с первой, второй сериями и составил к 28-м суткам 0,028 (95% ДИ: 0,015-0,053) относительных единиц ( $p=0,0001-0,0003$ ).

Анализ статистической значимости различий экспрессии сурвивина в мозге животных инвазированных самок показал ее рост на всех сроках наблюдения по сравнению с сериями сравнения №1, №2 и составил на 28-е сутки 0,016 относительных единиц (95% ДИ: 0,0074-0,036) ( $p=0,0001-0,0003$ ).

В свою очередь, при определении *ErbB-2/HER2-Neu* у животных серии №4 (здоровые) в тканях лёгких, печени, селезенки, мозга экспрессии гена *ErbB-2/HER2-Neu* не выявлено.

В образцах пятой серии (инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 10000 тахизоитов на самку, легкие, печень, селезенка, головной мозг), забранных на 42-е сутки развития паразита, была зафиксирована экспрессия в ткани легких *ErbB-2/HER2-Neu* на 42-е сутки – 0,546 (95% ДИ: 0,503-0,589) относительных единиц, в печени экспериментальных животных – 0,357 (95% ДИ: 0,280-0,434) относительных единиц, в селезенке крыс – 0,440 (95%

ДИ: 0,399-0,480) относительных единиц, в головном мозге – 0,152 (95% ДИ: 0,113-0,190) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* достоверно выше результатов экспрессии здоровых животных на всех сроках развития токсоплазм во всех изучаемых органах ( $p=0,0051$ ).

## Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что разработанные тест-системы для определения у лабораторных животных экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* с помощью ПЦР с флюоресцентной детекцией обладают высокой чувствительностью и эффективностью и могут применяться для определения изменения экспрессии заявленных генов при проведении экспериментов биологического, ветеринарного и медицинского профилей.

## Литература

1. Dallaglio K, Marconi A, Pincelli C. Survivin: a dual player in healthy and diseased skin / K. Dallaglio, A. Marconi, C. Pincelli // J. Invest. Dermatol. – 2012 Jan. – Vol. 132, N 1. – P. 18–27.
2. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel

target for cancer therapeutics / A. C. Mita [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008 Aug. – Vol. 14, N 16. – P. 5000–5005.

3. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in vitro and in vivo / P. Wang [et al.] // Mol. Carcinog. – 2012 Jul. – Vol. 51, N 7. – P. 586–595.
4. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF / J. Tran [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002 Apr. – Vol. 99, N 7. – P. 4349–4354.
5. Margueron R. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life / R. Margueron, D. Reinberg // Nature. – 2011 Jan. – Vol. 469, N 7330. – P. 343–349.
6. Breast cancer statistics / C. E. DeSantis [et al.] // CA Cancer. J. Clin. – 2013 Jan-Feb. – Vol. 64, N 1. – P. 31–42.
7. Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining / C. DeSantis [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2011 May. – Vol. 20, N 5. – P. 733–749.
8. Study protocol for Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer / M. L. Greaney [et al.] // BMC Public Health. – 2015 Jan. – Vol. 31, N 15. – P. 37.
9. Pegram, M. D. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor / M. D. Pegram, D. M. Reese // Semin. Oncol. – 2002 Jun. – Vol. 29, N 3, suppl. 11. – P. 29–37.
10. Пашинская, Е. С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е. С. Пашинская, В. В. Побяржин // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2. – С. 50–54.

Поступила 15.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Dallaglio K, Marconi A, Pincelli C. Survivin: a dual player in healthy and diseased skin. J Invest Dermatol. 2012 Jan;132(1):18-27. doi: 10.1038/jid.2011.279
2. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, Giles FJ. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. Clin Cancer Res. 2008 Aug;14(16):5000-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746
3. Wang P, Zhen H, Zhang J, Zhang W, Zhang R, Cheng X, et al. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in vitro and in vivo. Mol Carcinog. 2012 Jul;51(7):586-95. doi: 10.1002/mc.20829
4. Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr;99(7):4349-54. doi: 10.1073/pnas.072586399
5. Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. Nature. 2011 Jan;469(7330):343-9. doi: 10.1038/nature09784

6. DeSantis CE, Fedewa SA, Sauer AG, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):31-42. doi: 10.3322/caac.21320
7. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A. Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 May;20(5):733-9. doi: 10.1158/1055-9965
8. Greaney ML, Sprunck-Harrild K, Ruddy KJ, Ligibel J, Barry WT, Baker E, et al. Study protocol for Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer. BMC Public Health. 2015 Jan;15:37. doi: 10.1186/s12889-015-1346-9
9. Pegram MD, Reese DM. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor. Semin Oncol. 2002 Jun;29(3 Suppl 11):29-37. doi: 10.1053/sonc.2002.34053
10. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV. A way to reproduce experimental rat glioma C6 in situ. Med-Biol Problemy Zhiznedeiatiel'nosti. 2019;(2):50-54. (In Russ.)

Submitted 15.02.2021

Accepted 15.04.2021



**Сведения об авторах:**

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Побяржин В.В. – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Егоров С.К. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Горбачев В.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Косова М.С. – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

*Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Pabiarzhyn V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Egorov S.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Gorbachev V.V. – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Kosova M.S. – postgraduate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра биологии и фармацевтической ботаники. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Побяржин Вячеслав Войтехович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Biology & Pharmaceutical Botany. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Viachaslau V. Pabiarzhyn.

## АНАЛИЗ АССОЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ADRB2 ГЕНА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

МИНИНА Е.С.<sup>1</sup>, НОВИКОВА В.И.<sup>1</sup>, НОВИКОВ П.Д.<sup>1</sup>, БАБЕНКО А.С.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 71-76.

## THE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF ADRB2 GENE POLYMORPHISM AND EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

MININA E.S.<sup>1</sup>, NOVIKOVA V.I.<sup>1</sup>, NOVIKOV P.D.<sup>1</sup>, BABENKA A.S.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):71-76.

### Резюме.

Цель исследования – изучение роли полиморфного варианта гена ADRB2 (rs1042713) в нарушении функции внешнего дыхания при бронхиальной астме (БА) у детей.

Материал и методы. Группа исследования включала 60 детей в возрасте 3-17 лет с аллергической (n=37) и смешанной формой БА (n=23). Выполнено генотипирование исследуемого локуса гена методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), оценка контроля БА с использованием опросника Asthma Control Test (ACT).

Результаты. Анализ частот аллелей показал ассоциацию аллеля А с нормальными показателями спирограммы у пациентов с БА (p=0,042). У детей до 12 лет статистически значимо различались показатели спирограммы при сравнении пациентов с генотипами AA и GG (p=0,045). Была выявлена ассоциация аллеля А с отсутствием патологических изменений при оценке результатов спирографии (p=0,021). Была отмечена умеренная положительная корреляция (r=0,615, p=0,011) оценки ночных симптомов (Asthma Control Test) и генотипа полиморфного варианта гена ADRB2 у детей 12 лет и старше.

Заключение. Была выявлена ассоциация полиморфного варианта локуса гена ADRB2 (rs1042713) с функцией внешнего дыхания при объективном исследовании путем спирографии и субъективной оценке данного показателя самим пациентом или его родителями. Данный локус гена может быть включен в целевую панель по БА с целью определения вероятности развития неконтролируемого течения заболевания с нарушением функции внешнего дыхания и в дальнейшем для разработки индивидуальной программы диспансерного наблюдения за пациентом.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, ADRB2, функция внешнего дыхания.

### Abstract.

Objectives. To study the role of the ADRB2 gene polymorphism (rs1042713) in the impaired external respiratory function in children with bronchial asthma (BA).

Material and methods. The study group included 60 children aged 3-17 years with allergic (n=37) and mixed form of BA (n=23). The genotyping of the investigated gene locus was performed by PCR-RFLP (polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism), BA control was exercised using the Asthma Control Test (ACT).

Results. The analysis of allele frequencies showed an association of allele A with normal spirogram parameters in patients with BA (p=0.042). In children under 12 years, there were statistically significant differences in spirogram indices when comparing patients with genotypes AA and GG (p=0.045). An association of allele A with the absence of pathological changes was revealed when evaluating the results of spirometry (p=0.021). There was a moderate positive correlation

( $r=0.615$ ,  $p=0.011$ ) between the assessment of nocturnal symptoms (Asthma Control Test) and the genotype of the ADRB2 gene polymorphism in children aged 12 years and older.

**Conclusions.** An association of the ADRB2 gene polymorphism (rs1042713) with the external respiratory function was revealed in an objective study by spirometry and a subjective assessment of this indicator by the patient himself/herself or by his/her parents. This gene locus can be included in the BA target panel in order to determine the likelihood of uncontrolled course development of the disease with impaired external respiratory function and in the future to develop an individual program for dispensary observation of the patient.

**Key words:** bronchial asthma, ADRB2, external respiratory function.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных аллергических заболеваний у детей, оно приводит к нарушению качества жизни пациентов, инвалидизации, что, в свою очередь, требует больших экономических ресурсов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время от БА страдают более 300 миллионов человек [1].

Согласно Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 [2] факторы риска БА подразделяются на внутренние, которые обуславливают предрасположенность человека к развитию данного заболевания, и внешние факторы, приводящие к манифестации заболевания и его обострению впоследствии. Среди эндогенных факторов особый интерес в последнее десятилетие представляет генетическая предрасположенность. Генетические исследования ведутся по различным направлениям для выявления полиморфных вариантов генов, которые ассоциированы с развитием БА, ее патофизиологическими особенностями и ответом на проводимое лечение. БА – гетерогенное заболевание, и не существует одного единственного гена, который играет роль в этих процессах [3]. В настоящее время выявлено более 150 генов, которые ответственны за развитие БА при наличии эндогенных и экзогенных факторов риска [4].

Одним из таких генов является ген  $\beta 2$ -адренергического рецептора (ADRB2), который располагается на 5 хромосоме. Среди его полиморфных вариантов большая роль в патогенезе БА отмечена у rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) [5]. Литературные данные относительно роли этих SNP-вариантов (SNP – single nucleotide polymorphism) противоречивы и зависят от этнической принадлежности пациентов. В многочисленных зарубежных исследованиях была отмечена роль полиморфных вариантов гена в развитии тяжелой неконтролируемой БА, нарушении функции внешнего дыхания [6], наличии ночных симптомов заболевания [7], снижении

чувствительности к препаратам  $\beta 2$ -агонистов [8].

В настоящем исследовании приводятся наши данные по rs1042713 (Arg16Gly) варианту гена ADRB2 у детей с БА в Республике Беларусь (Витебская область).

## Материал и методы

**Дизайн исследования:** одноцентровое открытое проспективное исследование. Выполнялось на базе аллергологического отделения УЗ «Витебский областной детский клинический центр» (ВОДКЦ) в 2020-2021 гг.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст 3-17 лет, установленный клинический диагноз БА, получение письменного информированного согласия родителей/опекунов на добровольное участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено комитетом по этике клинических испытаний учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

**Характеристика группы исследования.** Группа исследования включала 60 детей в возрасте 3-17 лет ( $9,7 \pm 3,3$  лет), больных аллергической ( $n=37$ ) и смешанной формой БА (аллерген-индуцированная, индуцированная физической нагрузкой) ( $n=23$ ). Среди участников исследования был 41 мальчик ( $9,6 \pm 3,3$  лет) и 19 девочек ( $10,0 \pm 3,5$  лет). По степени тяжести и течению заболевания группа состояла преимущественно из персистирующей БА легкой степени тяжести (81,7%). Диагноз был выставлен согласно клиническому протоколу Республики Беларусь по диагностике и лечению аллергических заболеваний 2014 г. и обоснован на данных анамнеза, клинических проявлениях, лабораторном, инструментальном и иммунологическом обследовании. Все дети находились на лечении в аллергологическом от-

делении ВОДКЦ, были обследованы клинически и лабораторно. 36 пациентов получали базисное медикаментозное лечение БА: 27 пациентов – монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами или их комбинация с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия / антилейкотриеновыми препаратами, 9 пациентов – монотерапию антилейкотриеновыми препаратами.

Определение генотипа гена-мишени методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Материалом для исследования послужили образцы соскобного материала и отделяемого слизистой оболочки ротоглотки, забор материала осуществляли цитощеткой. Выделение геномной ДНК выполнялось сорбционным методом с использованием набора реагентов «Нуклеосорб. Комплектация А» (кат. № 005a.2, ОДО «Праймтех», Беларусь), согласно протоколу производителя.

Для определения генотипа гена-мишени (ADRB2, rs1042713) в биологических образцах использовали метод ПЦР-ПДРФ с последующим разделением полученных фрагментов в агарозном геле. Для ПЦР целевой последовательности использовали олигонуклеотидные праймеры, описанные в работе J.W. Holloway и др., 2000 г. [9]. Последовательность прямого олигонуклеотидного праймера – 5'-CCTTCTTGCTGGCACCCCAT-3', обратного олигонуклеотидного праймера – 5'-GGAAGTCCAAACTCGCACCA-3'.

Конечный объем реакционной смеси составил 25 мкл и содержал необходимые реагенты в следующих концентрациях: 0,1 мМ смеси дНТФ, 2 мМ раствора  $MgCl_2$ , 1 ед. термостабильной Taq ДНК-полимеразы с соответствующим буферным раствором из комплекта предоставляемого производителем фермента – PrimeTaq ДНК-полимераза, с буферами кат. № 1801.4 (ОДО «Праймтех», Беларусь), 500 нМ олигонуклеотидных праймеров (АО «ГенТерра», Россия). Реакцию проводили с использованием твердотельного амплификатора T100 (BioRad, США). Температурный режим: +95°C – 2 минуты, а затем 32 цикла +95°C – 5 секунд, +58°C – 10 секунд и +72°C – 30 секунд. Конечный этап +72°C – 5 минут.

Рестриктию проводили с использованием фермента NcoI-HF® (NEB, США) кат. № R3193S с CutSmart буферным раствором, согласно протоколу производителя. Для проведения 1 реакции использовали 5 ед. активности фермента. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл.

Разделение фрагментов приводили в 3%

агарозном (ОДО «Праймтех», Беларусь, кат. № 0032.2) геле с использованием 1х TAE буферного раствора (ЗАО «Евроген», Россия, кат. № РВ022).

Оценка функции внешнего дыхания. Проводили спирографию с использованием спирометра «МАС-1» на 2-й день пребывания в стационаре.

Оценка контроля БА по данным опросника Asthma Control Test (ACT). Уровень контроля (в баллах) БА по данным опросника АСТ оценивали при поступлении детей в стационар. Для детей 12 лет и старше пользовались стандартным тестом, который включал 5 вопросов, для детей до 12 лет использовался тест из 7 вопросов.

Проводили оценку общего балла АСТ-теста и по отдельным вопросам у детей 12 лет и старше (вопрос №2 – затрудненное дыхание, №3 – ночные симптомы, №4 – использование  $\beta$ 2-агонистов) и у детей до 12 лет (вопросы №5 – дневные симптомы, №7 – ночные симптомы).

У детей 12 лет и старше результат 25 баллов свидетельствует о том, что пациент достиг полного контроля над БА за последние 4 недели. При получении результатов 20-24 балла можно считать, что данное заболевание хорошо контролируемое, но не полностью. Если же результат менее 20 баллов, то это свидетельство того, что контролировать БА не удастся.

У детей до 12 лет результат 20 баллов и больше свидетельствует о том, что пациенту удастся эффективно контролировать БА (максимальный балл – 27). При результате менее 20 баллов следует считать, что контролировать БА эффективно не удастся.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ данных производили с помощью программы Statistica 10.0. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни (при сравнении 2-х независимых групп). Для анализа частот генотипов и аллелей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний критерий Фишера. Для определения меры связи количественных параметров использовали анализ ранговой корреляции Спирмена с уровнем статистической значимости ( $p$ ) <0,05.

## Результаты и обсуждение

Группа исследования включала 60 детей с аллергической и смешанной формой БА, с установленной сенсibilизацией к бытовым, эпидер-

мальным, пылевым и пищевым аллергенам. У пациентов со смешанной формой БА отмечалось более тяжелое течение заболевания ( $p=0,021$ ), у более 70% детей БА плохо контролировалась по данным АСТ-теста. Среди аллергических заболеваний в исследуемой группе наиболее часто встречался аллергический ринит (АР), также наблюдались атопический дерматит, крапивница. Следует отметить, что практически у всех детей (95%) в группе исследования были выявлены экзогенные факторы риска, способствующие развитию БА и провоцирующие ее обострение (табл. 1).

В процентном отношении в группе исследования и подгруппах детей с аллергической и смешанной формами БА преобладали гомозиготы по дикому типу (GG) и аллель G (табл. 2, 3).

Статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей в зависимости от формы БА установлено не было (табл. 3).

В группе исследования по данным спирометрии различий в зависимости от генотипа выявлено не было ( $p>0,05$ ), однако анализ частот аллелей показал ассоциацию А с нормальными показателями спирограммы (норма/ обструктивные изменения: А – 21/4, G – 35/24,  $p=0,042$ ).

У детей до 12 лет статистически значимо различались показатели спирограммы при сравнении пациентов с генотипами AA и GG ( $p=0,045$ ). В данной возрастной группе при анализе частот аллелей была выявлена ассоциация А с отсут-

Таблица 1 – Клиническая характеристика группы исследования

| Показатель   | Аллергическая форма БА (n=37)                       |       | Смешанная форма БА (n=23)                           |       | p     |
|--|---|-------|---|-------|-------|
|  | n   | %     | n   | %     |       |
| Половозрастной состав, M±SD  | мужской пол = 27<br>женский пол = 10<br>9,5±2,9 лет |       | мужской пол = 14<br>женский пол = 9<br>10,0±3,9 лет |       | 0,438 |
| Место жительства:  |   |       |   |       | 0,749 |
| - город  | 31/37   | 83,8% | 19/23   | 82,6% | 0,982 |
| - село   | -   | -     | 1/23  | 4,4%  |       |
| - поселок  | 6/37  | 16,2% | 3/23  | 13,0% |       |
| Степень тяжести и течение БА:  |   |       |   |       | 0,021 |
| - легкая интермиттирующая  | 2/37  | 5,4%  | -   | -     | 0,021 |
| - легкая персистирующая  | 34/37   | 91,9% | 15/23   | 65,2% |       |
| - средняя персистирующая   | 1/37  | 2,7%  | 7/23  | 30,4% |       |
| - тяжелая персистирующая   | -   | -     | 1/23  | 4,4%  |       |
| Стаж заболевания, M±SD   | 4,1±3,7 лет   |       | 3,6±3,9 лет   |       | 0,476 |
| Отягощенная наследственность по БА   | 23/37   | 62,2% | 11/23   | 47,8% | 0,352 |
| Жилищно-бытовые условия, способствующие действию экзогенных факторов риска:                          |   |       |   |       | 0,042 |
| - окна, выходящие на дорогу/промышленное предприятие   | 23/37   | 62,2% | 22/23   | 95,7% |       |
| - наличие домашних животных  |   |       |   |       |       |
| - наличие в месте проживания ковров / перьевых подушек / книжных полок / растений в горшках с землей | 22/37   | 59,5% | 15/23   | 65,2% | 0,589 |
|  | 29/37   | 78,4% | 21/23   | 91,3% | 0,049 |
| Сопутствующий АР   | 20/37   | 50,1% | 10/23   | 43,5% | 0,395 |
| Другие сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница)                    | 9/37  | 24,3% | 5/23  | 21,7% | 0,415 |
| Уровень общего IgE, МЕ/мл, M±SD  | 489,3±372,6<br>n=30                                 |       | 576,1±364,5<br>n=18                                 |       | 0,463 |
| Обструктивные изменения по данным спирометрии  | 8/29  | 27,6% | 6/19  | 31,6% | 0,727 |
| Неконтролируемое течение БА по данным АСТ (<20 баллов)   | 10/37   | 27,0% | 17/23   | 73,9% | 0,002 |

Примечание: p – критерий Манна-Уитни.

Таблица 2 – Частота встречаемости генотипов и аллелей гена ADRB2 в группе исследования (n, %)

| Показатель                     | Группа исследования (n=60) |             |             |
|--------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
|                                | AA                         | AG          | GG          |
| Частота встречаемости генотипа | 8<br>13,3%                 | 20<br>33,3% | 32<br>53,4% |
| Частота встречаемости аллели А | 36<br>30%                  |             |             |
| Частота встречаемости аллели G | 84<br>70%                  |             |             |

Таблица 3 – Частота встречаемости генотипов и аллелей гена ADRB2 в зависимости от формы БА (n, %)

| Показатель                        | Аллергическая форма БА (n=37) |             |             | Смешанная форма БА (n=23) |            |              |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|------------|--------------|
|                                   | AA                            | AG          | GG          | AA                        | AG         | GG           |
| Частота встречаемости генотипа *  | 4<br>10,8%                    | 15<br>40,5% | 18<br>48,7% | 4<br>17,4%                | 5<br>21,7% | 14<br>60,9 % |
| Частота встречаемости аллелей: ** |                               |             |             |                           |            |              |
| Аллель А                          | 23<br>31,1%                   |             |             | 13<br>28,3%               |            |              |
| Аллель G                          | 51<br>68,9%                   |             |             | 33<br>71,7%               |            |              |

Примечание: \* –  $\chi^2=2,362$ ,  $p=0,307$ ; \*\* –  $\chi^2=0,015$ ,  $p=0,903$ .

ствием патологических изменений при оценке результатов спирографии (норма/ обструктивные изменения: А – 15/3, G – 19/19,  $p=0,021$ ).

Выявлена умеренная положительная корреляция ( $r=0,615$ ,  $p=0,011$ ) балла по вопросу №3 (ночные симптомы) и генотипа полиморфного варианта гена ADRB2 у детей 12 лет и старше.

## Заключение

Среди генотипов ADRB2 (rs1042713) у детей с БА преобладали гомозиготы GG. В ходе проведенного исследования была выявлена ассоциация полиморфного варианта локуса гена с функцией внешнего дыхания при объективном исследовании путем спирографии и субъективной оценки данного показателя самим пациентом или его родителями. В данной выборке пациентов частотный анализ аллелей выявил положительную роль наличия мутантного аллеля А в генотипе при оценке функции внешнего дыхания. ADRB2 (rs1042713) может быть включен в таргетную панель по БА с целью определения вероятности развития неконтролируемого течения заболевания с нарушением функции внешнего дыхания и в дальнейшем для разработки индивидуальной программы диспансерного наблюдения за пациентом.

Также нами было отмечено большое ко-

личество экзогенных факторов риска, которые способствуют реализации генетического фактора и утяжеляют течение БА. Комплексная профилактика и лечение пациентов с БА, помимо медикаментозного лечения, должны включать рекомендации по гипоаллергенному быту и диете, проведению элиминационных мероприятий для предотвращения негативного влияния генетических предикторов заболевания.

**Информация об источнике поддержки:**  
исследование выполнено в рамках внутриуниверситетского научного стартап-гранта для молодых ученых на 2020 год, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about the source of support:**  
the study was carried out within the framework of an intrauniversity scientific startup grant for young scientists for 2020, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

## Литература

1. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Asthma. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/asthma>. [Accessed 10th Apr 2021]. (In Russ.)
2. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>. [Accessed 10th Apr 2021].

3. Astafeva NG, Shamgunova BA, Kobzev DIu, Mikhailova IE. Associative connections between atopia, HLA complex genes and other genes. *Ros Allergol Zhurn.* 2019;16(3):5-25. (In Russ.)
4. Minina ES, Novikova VI; M-vo obrazovaniia Resp Belarus', UO Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t. Bronchial asthma in children: Features of treatment and rehabilitation: monografiia. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. 274 p. (In Russ.)
5. Saveleva ON, Karunas AS, Fedorova Iulu, Khusnutdinova EK. Pharmacogenetics of bronchial asthma. *Med Genetika.* 2019;18(4):3-23. (In Russ.)
6. Almomani BA, Al-Eitan LN, Al-Sawalha NA, Samrah SM, Al-Quasmi MN. Association of genetic variants with level of asthma control in the Arab population. *J Asthma Allergy.* 2019 Jan;12:35-42. doi: 10.2147/JAA.S186252
7. Dai L-M, Wang Z, Zhang Y, Liu L, Fang L, Zhang J. Relationship between the locus 16 genotype of beta 2 adrenergic receptor and the nocturnal asthma phenotype Sichuan. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004 Jan;35(1):32-4.
8. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J Asthma.* 2009 Nov;46(9):900-5. doi: 10.3109/02770900903199961
9. Holloway JW, Dunbar PR, Riley G, Sawyer GM, Fitzharris PF, Pearce N, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2000 Aug;30(8):1097-103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x

Поступила 11.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Asthma. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. [Accessed 10th Apr 2021]. (In Russ.)
2. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>. [Accessed 10th Apr 2021].
3. Astafeva NG, Shamgunova BA, Kobzev DIu, Mikhailova IE. Associative connections between atopia, HLA complex genes and other genes. *Ros Allergol Zhurn.* 2019;16(3):5-25. (In Russ.)
4. Minina ES, Novikova VI; M-vo obrazovaniia Resp Belarus', UO Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t. Bronchial asthma in children: Features of treatment and rehabilitation: monografiia. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. 274 p. (In Russ.)
5. Saveleva ON, Karunas AS, Fedorova Iulu, Khusnutdinova EK. Pharmacogenetics of bronchial asthma. *Med Genetika.* 2019;18(4):3-23. (In Russ.)
6. Almomani BA, Al-Eitan LN, Al-Sawalha NA, Samrah SM, Al-Quasmi MN. Association of genetic variants with level of asthma control in the Arab population. *J Asthma Allergy.* 2019 Jan;12:35-42. doi: 10.2147/JAA.S186252
7. Dai L-M, Wang Z, Zhang Y, Liu L, Fang L, Zhang J. Relationship between the locus 16 genotype of beta 2 adrenergic receptor and the nocturnal asthma phenotype Sichuan. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004 Jan;35(1):32-4.
8. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J Asthma.* 2009 Nov;46(9):900-5. doi: 10.3109/02770900903199961
9. Holloway JW, Dunbar PR, Riley G, Sawyer GM, Fitzharris PF, Pearce N, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2000 Aug;30(8):1097-103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x

Submitted 11.02.2021

Accepted 15.04.2021

## Сведения об авторах:

Минина Е.С. – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Новикова В.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Новиков П.Д. – д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Бабенко А.С. – к.х.н., доцент кафедры биоорганической химии, Белорусский государственный медицинский университет.

## Information about authors:

Minina E.S. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pediatrics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Novikova V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pediatrics of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Novikov P.D. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Babenka A.S. – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра педиатрии. E-mail: minina.e.s@mail.ru – Минина Елена Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatrics. E-mail: minina.e.s@mail.ru – Elena S. Minina.

## БАЛЛЬНАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА ВЫЯВЛЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА II ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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. – 2021. – Том 20, №2. – С. 77-87.

## SCORING SCALE FOR ASSESSING THE RISK OF DETECTING RIGHT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION OF TYPE II IN CHRONIC HEART FAILURE

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. 2021;20(2):77-87.

### Резюме.

Цель исследования – разработать балльную шкалу оценки риска выявления диастолической дисфункции (ДД) правого желудочка (ПЖ) II типа при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В 2017–2018 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска выполнено клинично-инструментальное обследование 247 пациентов в возрасте 40–86 лет, в 2019–2020 годах в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» – 129 пациентов 39–84 лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания легких и почек.

Результаты. Сумма баллов >52, полученная при применении балльной шкалы, включающей научно обоснованные ультразвуковые критерии глобального ремоделирования сердца: индекс раннего диастолического наполнения ПЖ  $E/e' > 4,08$  (чувствительность (Ч) 81,1%, специфичность (С) 56,9%) – 15 баллов, амплитуда систолического смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу к верхушке TAPSE  $\leq 20$  мм (Ч 74,1%, С 83,3%) – 49 баллов, систолическое давление в легочной артерии  $> 32,6$  мм рт. ст. (Ч 85,2%, С 79,5%) – 31 балл, указывает на высокий риск выявления ДД ПЖ II типа при ХСН (AUC 0,99, Ч 93,9%, С 100,0%). Воспроизводимость результатов показана на независимой экзаменационной выборке пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (AUC 0,99, Ч 90,0%, С 100%, +PV 100,0%, -PV 34,5%, при пороге отсечения >52). Заключение. Если при применении шкалы сумма баллов составляет >52, рекомендуется выполнение дальнейшей целенаправленной комплексной оценки глобального ремоделирования сердца для определения ДД ПЖ II типа у пациента с ХСН, осложнившей течение эссенциальной АГ, хронической ИБС.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция правого желудочка II типа, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, балльная шкала.

### Abstract.

**Objectives.** To develop a scoring scale for assessing the risk of detecting right ventricle (RV) diastolic dysfunction (DD) of type II in chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** In 2017-2018, a clinical and instrumental examination of 247 patients aged 40-86 years was performed on the basis of Health Care Institution «The 1st City Clinical Hospital» in Minsk, in 2019-2020, 129 patients at the age of 39-84 years were examined in the State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery,



Transplantology and Hematology». Study inclusion criteria: sinus rhythm, essential arterial hypertension (AH), chronic ischemic heart disease (IHD), CHF, informed voluntary consent of the patient to participate in the study. Exclusion criteria: primary mitral regurgitation, mitral stenosis, mitral valve repair or replacement, congenital heart defects, acute and chronic diseases of the lungs and kidneys.

Results. The sum of points  $>52$  obtained using a scoring scale that includes scientifically based ultrasound criteria for global cardiac remodelling: RV early diastolic filling index  $E/e' >4.08$  (sensitivity (S) 81.1%, specificity (Sp) 56.9%) – 15 points, the amplitude of the systolic displacement of the lateral part of the tricuspid annulus in systole to the apex (TAPSE)  $\leq 20$  mm (S 74.1%, Sp 83.3%) – 49 points, pulmonary artery systolic pressure  $>32.6$  mm Hg (S 85.2%, Sp 79.5%) – 31 points, indicates a high risk of detecting RV DD of type II in CHF (AUC 0.99, S 93.9%, Sp 100.0%). The reproducibility of the results is shown in an independent examination sample of patients with CHF with preserved left ventricular ejection fraction. (AUC 0.99, S 90.0%, Sp 100%, +PV 100.0%, – PV 34.5% with a cut-off threshold  $>52$ ).

Conclusions. When using the scale, the score is  $> 52$ , it is recommended to perform a comprehensive targeted assessment of global cardiac remodelling to determine RV DD of type II in a patient with CHF, complicating essential AH, chronic IHD.

*Key words: right ventricular diastolic dysfunction of type II, chronic heart failure, echocardiography, scoring scale.*

Диастолическая и/или систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) диагностируется у 20-50% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНсохрФВ) [1] и в большинстве случаев при ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ [2, 3]. Дисфункция ПЖ формируется вследствие диастолической и систолической желудочковой взаимозависимости, общих патогенетических механизмов повреждения миокарда при хроническом коронарном синдроме, коморбидности [1, 4]. Легочная конгестия при недостаточности ЛЖ вызывает морфологическую перестройку сосудов малого круга кровообращения, увеличивает постнагрузку на ПЖ, запускает нейрогормональные пути: цитокиновый ответ, автономную нервную систему, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелиальной систем, секрецию натрийуретических пептидов, что формирует несоответствие между обеспечением кардиомиоцитов кислородом и их потребностью, оксидативный стресс, ишемию миокарда, выброс цитокинов, продукцию коллагена, деградацию экстрацеллюлярного матрикса, миофибрилл, приводящих к миокардиальному фиброзу [1, 5]. Диастолическая дисфункция (ДД) ПЖ развивается одновременно с ДД ЛЖ [1-3], значительно ухудшает прогноз и влияет на уровень смертности пациентов с ХСН [1, 4, 6]. Если определение ДД ПЖ I и III типов при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ), как правило, не вызывает значимых сложностей, то подобие паттерна транстрикуспидального кровотока в норме и при патологической псевдонормализации при ДД ПЖ II типа (умеренной тяжести)

лидации при ДД ПЖ II типа (умеренной тяжести) требует целенаправленной оценки глобального структурного, функционального и гемодинамического ремоделирования сердца, что указывает на необходимость разработки научно обоснованной шкалы, оценивающей риск установления ДД ПЖ II типа при ХСН, для принятия решения по дальнейшему расчету полного комплекса диагностических показателей.

Цель исследования – разработать балльную шкалу оценки риска выявления диастолической дисфункции (ДД) правого желудочка (ПЖ) II типа при хронической сердечной недостаточности (ХСН), осложнившей течение эссенциальной артериальной гипертензии и хронической ишемической болезни сердца.

## Материал и методы

В 2017-2018 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» (1 ГКБ) г. Минска выполнено клинико-инструментальное обследование 247 пациентов, из них 113 (45,7%) мужчин и 134 (54,3%) женщины в возрасте 40-86 (67 (59; 76)) лет, в 2019-2020 годах в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (МНПЦХТГ) – 129 пациентов, из них 55 (42,6%) мужчины и 74 (57,4%) женщин в возрасте 39-84 (64,5 (58; 70)) лет. Критериями включения в исследование были синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в формах атеросклеротической болезни сердца и перенесенного в прошлом ин-

фаркта миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугода, необходимого для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания легких, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит курильщика, острые и хронические заболевания почек.

У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия), Vivid E9 (GE Healthcare, США), 2D Speckle Tracking ЭхоКГ (STE) – на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). Амплитуда смещения латеральной части митрального фиброзного кольца в систолу к верхушке (TAPSE) в мм определялась в М-режиме в четырехкамерной апикальной позиции при выставлении курсора М-режима на латеральную часть трикуспидального фиброзного кольца. Конечно-систолическая площадь правого предсердия (ПП) измерялась в четырехкамерной апикальной позиции путем трассировки правого предсердия в конце систолы по эндокарду, за вычетом приставного отдела нижней полой вены, ушка ПП и палатки трикуспидального клапана, с одновременным расчетом конечно-систолического объема ПП моноплановой методикой дисков Simpson. Отношение пиков Е/А транстрикуспидального диастолического потока рассчитывалось в четырехкамерной апикальной позиции при установке контрольного объема в режиме импульсно-волновой доплерографии на уровне концов створок трикуспидального клапана. Время замедления пика Е трикуспидального кровотока DTE рассчитывалось в режиме импульсно-волновой доплерографии как время, за которое пик Е замедляется от максимума до изолинии. Индекс раннего диастолического наполнения ПЖ Е/е' определялся как отношение скорости пика Е транстрикуспидального кровотока и скорости пика раннего диастолического движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца е', рассчитанного в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии. Пиковая систолическая

скорость трикуспидальной регургитации (ТР) измерялась в режиме непрерывно-волновой доплерографии, систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА) и диастолическое давление в ЛА определялись стандартными методиками [7]. Систолическая функция ПЖ оценивалась по совокупности показателей – фракции выброса, фракции изменения площади (ФИП) ПЖ, TAPSE и систолической скорости движения латеральной части трикуспидального кольца в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии (s'). Систолическая фракция наполнения печеночных вен определена по формуле:

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

где:

$\text{VTI}_s$  – интеграл скорость-время систолической волны кровотока в средней печеночной вене,

$\text{VTI}_D$  – интеграл скорость-время диастолической волны кровотока [7].

Программой постобработки изображений STE на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) у 91 пациента в возрасте 64,0 (58,0; 70,0) года выполнены расчеты ранних и поздних диастолических продольных деформаций базальнолатерального  $E_{\text{latералПЖ}}$ ,  $A_{\text{latералПЖ}}$ , ранней диастолической продольной деформации базальносептального сегментов  $E_{\text{септалПЖ}}$  ПЖ, средней глобальной продольной систолической деформации (GLS) ПЖ.

Для достижения поставленной цели к контрольной группе пациентов 1 ГКБ отнесены пациенты без ДД ПЖ (n=102), к основной группе (n=145) – с ДД ПЖ, где в 40,7% (n=59) случаев определена ДД ПЖ II типа (группа сравнения). Для имплементации разработанной шкалы оценки риска выявления ДД ПЖ II типа при ХСН к контрольной группе пациентов МНПЦХТГ (n=49) отнесены пациенты без ХСН, к основной группе (n=80) – пациенты с верифицированной ХСНсохрФВ.

Для статистического анализа выполненных исследований создана база данных в среде Excel-2013, ее статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v8.0). Нормальность распределения проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Лилиефорса. Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, в связи с этим результаты оценивались непараметрическими методами, количественные значения изучае-

мых показателей 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 парный коэффициент корреляции Спирмена (r). ROC-анализ, использованный при разработке порогов отсечения диагностических значений ультразвуковых критериев, их чувствительности (Ч), специфичности (С), положительной (+PV) и отрицательной (-PV) прогностической ценности, для определения ДД ПЖ II типа, расчет отношения шансов (ОШ) выполняли программой MedCalc@ Version14.8.1. Для разработки многофакторной шкалы оценки риска выявления ДД ПЖ II типа при ХСН проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным шкалированием и подбором ультразвуковых

критериев, имеющих статистическую значимость, в программе SPSS версии 26. Рассчитанные коэффициенты важности умножали на 100 и округляли до целых чисел. Далее для получения порогового значения баллов в разработанной шкале применен ROC-анализ, с использованием балла каждого пациента. Шкала валидизирована с помощью методики Bootstrap на 1000 случайно сгенерированных выборок. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Контрольная и основная группы сопоставимы по возрасту, индексу массы тела ( $U=7048,5$ ,  $p=0,65$ ), частоте сердечных сокращений ( $U=13095,5$ ,  $p=0,26$ ), степени АГ, заболеваемости АГ, хронической ИБС, сахарным диабетом (СД) 2-го типа; контрольная группа и группа сравнения статистически значимо различались

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов контрольной и основной групп 1-ой городской клинической больницы

| Признак                   | Контрольная группа (n=102) | Основная группа (n=145) | p                          |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Возраст, лет              | 70 (64; 77)                | 71 (64; 78)             | $U=6291,5$ , $p=0,71$      |
| Эссенциальная АГ, % (n)   | 100,0 (102)                | 100,0 (145)             | -                          |
| Эссенциальная АГ, степень | 2 (2; 3)                   | 2 (2; 3)                | $\chi^2=7,25$ , $p=0,51$   |
| Хроническая ИБС, % (n)    | 79,4 (81)                  | 89,7 (130)              | $\chi^2=4,6$ , $p=0,10$    |
| Перенесенный ИМ, % (n)    | 21,6 (22)                  | 36,6 (53)               | $\chi^2=9,87$ , $p=0,007$  |
| СД 2-го типа, % (n)       | 28,4 (29)                  | 29,7 (43)               | $\chi^2=0,47$ , $p=0,92$   |
| ХСН, % (n)                | 53,9 (55)                  | 80,0 (116)              | $\chi^2=20,88$ , $p<0,001$ |

Таблица 2 – Клинико-инструментальные характеристики контрольной группы и группы сравнения пациентов с диастолической дисфункцией правого желудочка II типа и хронической сердечной недостаточностью

| Признак                                  | Контрольная группа   | Группа сравнения      | p                           |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| ХСН, % (n)                               | 53,9 (55)            | 100 (59)              | $\chi^2=67,74$ , $p<0,001$  |
| ХСН, ФК NYHA                             | I (I; I)             | III (II; III)         | $\chi^2=91,16$ , $p<0,001$  |
| NT-proBNP                                | 137,0 (49,2; 137,1)  | 754,0 (356,0; 1770,0) | $U=620,0$ , $p<0,001$       |
| Систолическая дисфункция ПЖ, % (n)       | 3,4 (5)              | 42,6 (29)             | $\chi^2=111,98$ , $p<0,001$ |
| ТАPSE, мм                                | 24,5 (21,4; 27,2)    | 16,8 (14,7; 20,4)     | $U=1191,0$ , $p<0,001$      |
| DT <sub>е</sub> , мсек                   | 171,0 (146,0; 204,0) | 138,0 (116,0; 137,0)  | $U=2345,5$ , $p<0,001$      |
| E/e' ПЖ                                  | 4,0 (3,36; 4,83)     | 5,0 (4,3; 6,7)        | $U=2286,5$ , $p<0,001$      |
| e', см/сек                               | 13,0 (11,0; 15,0)    | 10,0 (8,0; 11,0)      | $U=2071,5$ , $p<0,001$      |
| СФПВ, %                                  | 57,4 (52,7; 62,7)    | 44,6 (38,0; 50,2)     | $U=1180,0$ , $p<0,001$      |
| СД ЛА, мм рт. ст.                        | 16,0 (9,6; 29,5)     | 38,8 (35,0; 27,2)     | $U=1351,5$ , $p<0,001$      |
| Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст. | 9,4 (6,8; 14,8)      | 18,5 (17,5; 22,3)     | $U=1351,5$ , $p<0,001$      |
| Площадь ПП, см <sup>2</sup>              | 16,0 (14,1; 18,8)    | 20,4 (18,7; 23,0)     | $U=8296,5$ , $p<0,001$      |
| Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>      | 20,4 (17,1; 25,8)    | 29,4 (23,5; 36,8)     | $U=2022,5$ , $p<0,001$      |

по частоте ХСН, уровням NT-proBNP, структурно-функциональным и гемодинамическим характеристикам правых отделов сердца [2, 3, 8] (табл. 1, 2). Пациенты с ДД ПЖ II типа в 100% случаев наблюдений имели ХСН: в 42,4% случаев – ХСН ФК I-II, 57,6% – ФК III-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [9]. Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между ДД ПЖ II типа и систолической дисфункцией ПЖ ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), TAPSE ( $r=-0,55$ ,  $p<0,001$ ), ФИП ПЖ ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ), систолической скоростью движения латеральной части трикуспидального кольца в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии  $s'$  ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ ), NT-proBNP ( $r=0,59$ ,

$p=0,006$ ), СД ЛА ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ), диастолическим давлением в ЛА ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ), пиковой систолической скоростью ТР ( $r=0,48$ ,  $p=0,007$ ), конечно-систолической площадью ПП ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), индексом конечно-систолического объема ПП ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), индексом раннего диастолического наполнения ПЖ  $E/e'$  ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), скоростью пика раннего диастолического движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца  $e'$  ( $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ ), СФПВ ( $r=-0,49$ ,  $p<0,001$ ).

Порог отсечения значений NT-proBNP, взаимосвязанных с ДД ЛЖ II типа, установлен  $>311$  пг/мл [9]. Диагностическими для ДД ПЖ II типа при ХСН является разработанный нами

Таблица 3 – Результаты проверки качества диагностических критериев диастолической дисфункции правого желудочка II типа при хронической сердечной недостаточности по данным ROC-анализа

| Критерий                                      | AUC (95% ДИ) при $p<0,0001$ | Индекс Юдена | Чувствительность, % (95% ДИ) | Специфичность, % (95% ДИ) | +PV (95% ДИ)       | -PV (95% ДИ)     |
|---|-----------------------------|--------------|------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------|
| NT-proBNP $>353$ пг/мл                        | 0,86 (0,79-0,91)            | 0,60         | 76,6 (62,0-87,7)             | 83,2 (74,1-90,1)          | 98,9 (94,5-100,0)  | 15,8 (5,9-31,3)  |
| TAPSE $\leq 20$ мм                            | 0,86 (0,81-0,91)            | 0,57         | 74,1 (60,3-85,0)             | 83,3 (76,7-88,7)          | 98,8 (95,6-99,9)   | 14,5 (6,8-25,7)  |
| DT <sub>E</sub> $\leq 142$ мсек               | 0,73 (0,66-0,78)            | 0,32         | 56,6 (42,3-70,2)             | 75,78 (68,4-82,2)         | 97,8 (92,3-99,7)   | 8,4 (3,7-15,5)   |
| $E/e'$ ПЖ $>4,08$                             | 0,75 (0,69-0,81)            | 0,38         | 81,1 (68,0-90,6)             | 56,9 (48,8-64,7)          | 99,4 (96,9-100,0)  | 34,8 (17,7-55,4) |
| $e' \leq 11$ см/сек                           | 0,77 (0,70-0,82)            | 0,47         | 77,4 (63,8-87,7)             | 69,3 (61,7-76,2)          | 98,0 (94,4-99,5)   | 13,9 (6,0-25,9)  |
| СФПВ $\leq 51,4\%$                            | 0,80 (0,72-0,86)            | 0,59         | 80,9 (66,7-90,9)             | 78,4 (68,4-86,5)          | 98,6 (94,1-99,9)   | 17,7 (6,3-36,0)  |
| СД ЛА $>32,6$ мм рт. ст.                      | 0,85 (0,80-0,90)            | 0,60         | 85,2 (72,9-93,4)             | 79,5 (72,7-85,3)          | 98,8 (95,9-99,8)   | 22,0 (10,6-37,8) |
| Скорость ТР $>2,52$ м/сек                     | 0,83 (0,77-0,88)            | 0,59         | 86,8 (74,7-94,5)             | 72,5 (65,2-79,1)          | 98,4 (95,3-99,7)   | 22,4 (10,3-39,3) |
| Площадь ПП $>19,38$ см <sup>2</sup>           | 0,72 (0,65-0,79)            | 0,38         | 61,1 (46,9-74,1)             | 76,5 (66,9-84,5)          | 97,8 (92,3-99,7)   | 20,3 (5,0-46,6)  |
| Индекс объема ПП $>27,5$ мл/м <sup>2</sup>    | 0,78 (0,72-0,83)            | 0,48         | 66,7 (52,5-78,9)             | 81,7 (75,0-87,2)          | 98,0 (92,6-99,8)   | 9,4 (3,5-19,5)   |
| Диастолическое давление в ЛА $>16$ мм рт. ст. | 0,85 (0,80-0,90)            | 0,65         | 85,2 (72,9-93,4)             | 79,5 (72,7-85,3)          | 98,8 (95,9-99,8)   | 22,0 (10,6-37,8) |
| $E_{\text{septal ПЖ}} > -5,66\%$              | 0,90 (0,81-0,96)            | 0,63         | 76,9 (63,2-87,5)             | 85,7 (63,7-97,0)          | 99,0 (91,6-100,0)  | 16,4 (3,7-40,1)  |
| $E_{\text{lateral ПЖ}} > -8,74\%$             | 0,87 (0,77-0,94)            | 0,62         | 91,1 (78,8-97,5)             | 70,8 (48,9-87,4)          | 98,3 (91,1-100,0)  | 29,5 (5,1-68,4)  |
| $E/A_{\text{lateral ПЖ}} \leq 0,67$           | 0,89 (0,78-0,95)            | 0,62         | 62,2 (44,8-77,5)             | 100,0 (86,8-100,0)        | 100,0 (90,6-100,0) | 12,2 (2,7-31,1)  |
| GLS ПЖ $> -19,8\%$                            | 0,86 (0,76-0,93)            | 0,57         | 63,8 (48,5-77,3)             | 93,1 (77,2-99,2)          | 99,2 (91,9-100,0)  | 15,3 (3,7-37,0)  |

ранее комплекс ультразвуковых показателей, характеризующих глобальное ремоделирование сердца [3, 8, 10]: при отношении пиков Е/А транстрикуспидального диастолического потока 0,82-1,86, значения  $TAPSE \leq 20$  мм, времени пика Е трикуспидального потока  $DTE \leq 142$  мсек, индекса раннего диастолического наполнения ПЖ  $E/e' > 4,08$ , скорости пика раннего диастолического движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца  $e' \leq 11$  см/сек,  $СФПВ \leq 51,4\%$ ,  $СД\ ЛА > 32,6$  мм рт. ст., пиковой систолической скорости  $TP > 2,52$  м/сек, конечно-систолической площади ПП  $> 19,38$  см<sup>2</sup>, индекса конечно-систолического объема ПП  $> 27,5$  мл/

м<sup>2</sup>, диастолического давления в ЛА  $> 16$  мм рт. ст. (табл. 3), ранней диастолической продольной деформации базальносептального сегмента ПЖ  $E_{septalПЖ} > -5,66\%$ , базальнолатерального сегмента ПЖ  $E_{lateralПЖ} > -8,74\%$ , отношения ранней и поздней диастолических продольных деформаций базальнолатерального сегмента ПЖ  $E/A_{lateralПЖ} \leq 0,67$ ,  $GLS\ ПЖ > -19,8\%$  (табл. 4).

Для создания оптимизированной, исключающей дискриминацию отдельных показателей балльной шкалы оценки риска выявления ДД ПЖ II типа при ХСН выполнен ступенчатый регрессионный анализ с оптимальным шкалированием (табл. 5) и ультразвуковыми маркерами глобаль-

Таблица 4 – Отношение шансов установления диастолической дисфункции правого желудочка II типа при хронической сердечной недостаточности

| Показатель                                    | ОШ    | 95% ДИ      | p      |
|---|-------|-------------|--------|
| $TAPSE \leq 20$ мм                            | 14,29 | 6,85-29,81  | <0,001 |
| $DT_E \leq 142$ мсек                          | 3,24  | 1,73-6,05   | 0,0002 |
| $E/e' ПЖ > 4,08$                              | 7,90  | 3,68-16,93  | <0,001 |
| $e' \leq 11$ см/сек                           | 7,70  | 3,74-5,87   | <0,001 |
| $СФПВ \leq 51,4\%$                            | 16,65 | 7,35-37,72  | <0,001 |
| $СД\ ЛА > 32,6$ мм рт. ст.                    | 20,13 | 8,75- 46,29 | <0,001 |
| Скорость $TP > 2,52$ м/сек                    | 17,33 | 7,31-41,10  | <0,001 |
| Площадь ПП $> 19,38$ см <sup>2</sup>          | 5,65  | 2,53-12,59  | <0,001 |
| Индекс объема ПП $> 27,5$ мл/м <sup>2</sup>   | 8,90  | 4,48-17,70  | <0,001 |
| Диастолическое давление в ЛА $> 16$ мм рт.ст. | 20,13 | 8,75-46,29  | <0,001 |
| $E_{septalПЖ} > -5,66\%$                      | 3,92  | 1,57-9,80   | 0,003  |
| $E_{lateralПЖ} > -8,74\%$                     | 3,42  | 1,38-8,44   | 0,008  |
| $E/A_{lateralПЖ} \leq 0,67$                   | 9,28  | 2,00-43,10  | 0,005  |
| $GLS\ ПЖ > -19,8\%$                           | 6,98  | 2,17-22,44  | <0,001 |

Таблица 5 – Результат регрессионного анализа с оптимальным шкалированием

| Показатель                               | β      | Бутстреп (1000),<br>среднеква-<br>дратичная<br>ошибка | F      | P       | Корреляции          |               |                | Важ-<br>ность |
|--|--------|---|--------|---------|---------------------|---------------|----------------|---------------|
|  |        |   |        |         | Нулевого<br>порядка | Частич-<br>но | Компо-<br>нент |               |
| Начальная мультивариантная модель        |        |   |        |         |                     |               |                |               |
| TAPSE                                    | -0,328 | 0,093   | 12,518 | <0,001  | -0,611              | -0,349        | -0,255         | 0,377         |
| Е/е' ПЖ                                  | 0,124  | 0,090   | 1,898  | 0,132   | 0,387               | 0,154         | 0,107          | 0,091         |
| е' ПЖ                                    | -0,069 | 0,121   | 0,326  | 0,569   | -0,146              | -0,096        | -0,066         | 0,019         |
| СФПВ                                     | -0,239 | 0,080   | 9,027  | < 0,001 | -0,492              | -0,293        | -0,210         | 0,221         |
| СД ЛА                                    | 0,041  | 0,301   | 0,019  | 0,982   | 0,535               | 0,026         | 0,018          | 0,041         |
| Скорость TP                              | 0,147  | 0,288   | 0,262  | 0,770   | 0,511               | 0,095         | 0,065          | 0,141         |
| Индекс объема<br>ПП                      | 0,126  | 0,075   | 2,792  | 0,064   | 0,466               | 0,149         | 0,103          | 0,111         |
| Оптимизированная мультивариантная модель |        |   |        |         |                     |               |                |               |
| TAPSE                                    | -0,378 | 0,071   | 28,081 | < 0,001 | -0,602              | -0,393        | -0,312         | 0,485         |
| Е/е' ПЖ                                  | 0,170  | 0,061   | 7,687  | < 0,001 | 0,402               | 0,209         | 0,155          | 0,145         |
| СД ЛА                                    | 0,317  | 0,058   | 30,139 | < 0,001 | 0,546               | 0,354         | 0,276          | 0,369         |

ного ремоделирования сердца, имеющими максимальные ОШ установления ДД ПЖ II типа, с последующим систематическим обратным устранением независимых переменных. Далее определен прогностический балл для каждого из примененных в шкале ультразвуковых показателей (табл. 6). У пациентов контрольной группы суммарный балл диагностических показателей составил 15 (0; 37), при ДД ПЖ II типа и ХСН – 101 (86; 101), отличия достоверны ( $U=18,0$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 1).

Для проверки качества модели и вычисления порога отсечения суммарного балла, определяющего высокий риск установления ДД ПЖ II типа при ХСН, выполнен ROC-анализ. Порог отсечения в балльной шкале определен  $>52$ , AUC 0,99 (95% ДИ 0,96-1,00), индекс Юдена 0,94, Ч 93,9% (95% ДИ 83,1-98,7), С 100,0% (95% ДИ 95,7-100,0), +PV 100,0 (95% ДИ 96,9-100,0), -PV 46,2 (95% ДИ 20,4-73,7) (рис. 2).

Для оценки работоспособности разработанной балльной шкалы выполнено воспроизводящее исследование пациентов независимой

экзаменационной выборки МНПЦХТГ. Контрольная и основная группы сопоставимы по возрасту, уровню заболеваемости эссенциальной АГ и ее степени, статистически значимо различались по частоте хронической ИБС, показателям, характеризующим глобальное ремоделирование сердца (табл. 7). При проверке работоспособности шкалы риска выявления ДД ПЖ II типа при ХСН и присвоении ультразвуковым критериям разработанных баллов получен аналогичный порог отсечения  $>52$ , AUC 0,99 (95% ДИ 0,96-1,0 при  $p<0,001$ ), индекс Юдена 0,90, Ч 90,0% (95% ДИ 76,3-97,2), С 100% (95% ДИ 95,6-100,0), +PV 100,0% (95% ДИ 96,5-100,0), -PV 34,5% (95% ДИ 14,0-60,4). У 90% пациентов, имевших ДД ПЖ II типа и ХСНсохрФВ в экзаменационной выборке, выполнена правильная оценка высокого риска выявления ДД ПЖ II типа: сумма баллов при применении шкалы составила 87 (72; 100), отличия от контрольной группы статистически значимы ( $U=21,5$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 7).

Если при применении шкалы у пациента с ХСН суммарный балл составляет  $>52$ , рекомендо-

Таблица 6 – Балльная шкала оценки риска выявления диастолической дисфункции правого желудочка II типа при хронической сердечной недостаточности

| Показатель        | Значение  | Балл  |
|-------------------|-----------|-------|
| TAPSE, мм         | $\leq 20$ | +49   |
| Е/е' ПЖ           | $>4,08$   | +15   |
| СД ЛА, мм рт. ст. | $>32,6$   | +37   |
| Суммарный балл    |           | $>52$ |

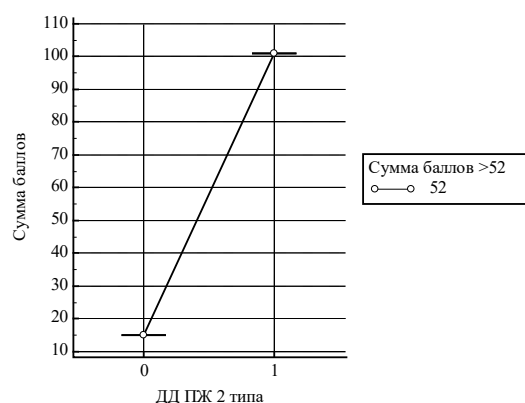


Рисунок 1 – Суммарные баллы диагностических показателей у пациентов контрольной группы (0) и пациентов с диастолической дисфункцией правого желудочка II типа и хронической сердечной недостаточностью (1):  $\circ$  – медиана  $\pm$  95% доверительный интервал.

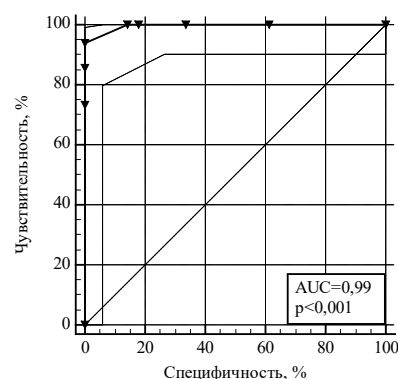


Рисунок 2 – Результат проверки качества балльной шкалы риска выявления диастолической дисфункции правого желудочка II типа при хронической сердечной недостаточности по данным ROC-анализа.

Таблица 7 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной и основной групп экзаменационной выборки Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии

| Показатель  | Контрольная группа | Основная группа   | p                      |
|---|--------------------|-------------------|------------------------|
| Возраст, лет  | 65,0 (58,0; 71,0)  | 64,0 (56,0; 68,0) | U=2507,0, p=0,12       |
| Эссенциальная АГ, % (n)                                     | 98,0 (48)          | 100,0 (80)        | $\chi^2=4,99$ , p=0,08 |
| Эссенциальная АГ, степень                                   | 2 (2; 2)           | 2 (2; 2)          | $\chi^2=2,52$ , p=0,47 |
| Хроническая ИБС, % (n)                                      | 85,7 (42)          | 96,0 (77)         | $\chi^2=4,72$ , p=0,03 |
| Перенесенный ИМ, % (n)                                      | 2,0 (1)            | 15 (12)           | $\chi^2=5,63$ , p=0,02 |
| СД 2 типа, % (n)  | 12,2 (6)           | 26,3 (21)         | $\chi^2=3,60$ , p=0,06 |
| Сумма баллов по шкале риска выявления ДД ПЖ II типа при ХСН | 0 (0; 14)          | 87 (72; 100)      | U=21,5, p<0,001        |
| Е/е' ПЖ   | 3,8 (3,3; 4,72)    | 4,1 (3,4; 4,9)    | U=3439,5, p=0,61       |
| СД ЛА, мм рт. ст.   | 22,0 (17,0; 26,0)  | 30,5 (16,0; 35,0) | U=2499,5, p=0,0001     |
| TAPSE, мм   | 24,9 (21,4; 27,1)  | 22,7 (19,1; 24,5) | U=2638,0, p<0,001      |

дуются выполнение расчетов СФПВ, пиковой систолической скорости ТР, конечно-систолической площади и/или индекса конечно-систолического объема ПП, диастолического давления в ЛА. Если значения СФПВ равны 51,4% и менее, пиковая систолическая скорость ТР >2,52 м/сек, конечно-систолическая площадь ПП >19,38 см<sup>2</sup>, индекс конечно-систолического объема ПП >27,5 мл/м<sup>2</sup>, диастолическое давление в ЛА >16 мм рт. ст., у пациента имеет место ДД ПЖ II типа.

Балльная шкала определения высокого риска установления ДД ПЖ II типа при ХСН имеет «серую зону»: при проверке работоспособности шкалы показано, что ее чувствительность составляет 90,0%. Пациентам с ХСН, отношением пиков Е/А транстрикуспидального диастолического потока, составившим 0,82-1,86, суммой баллов, полученных при применении шкалы, равной 52 или менее, рекомендуется выполнение STE. Если значения ранней диастолической продольной деформации ПЖ  $E_{septalПЖ}$  определены >-5,66%, базальнолатерального сегмента ПЖ  $E_{lateralПЖ}$  >-8,74%, отношения ранней и поздней диастолических продольных деформаций базальнолатерального сегмента ПЖ  $E/A_{lateralПЖ} \leq 0,67$ , GLS ПЖ >-19,8%, у пациента с ХСН имеет место ДД ПЖ II типа. Если значения показателей STE у пациента с ХСН не достигают пороговых диагностических значений, получены истинно отрицательные результаты.

## Обсуждение

В течение многих лет методом ультразвуковой визуализации не выполнялась оценка

структурных и функциональных характеристик правых камер сердца в полном объеме [7]. В то же время ДД ПЖ формируется уже на начальных этапах развития ХСН, параллельно с ДД ЛЖ [2, 3], которые вызывают одновременное ремоделирование желудочков [11]. Диастолическая функция ПЖ взаимосвязана с ишемией, легочной гипертензией и др., важна для оценки давления наполнения ПЖ, на ранних стадиях развития патологии ПЖ, когда еще не сформировались систолическая дисфункция и дилатация полости ПЖ [2, 3, 7]. Наиболее частыми причинами вторичной правожелудочковой недостаточности является патология левых камер сердца или врожденные пороки. Первичная правожелудочковая недостаточность встречается значительно реже и формируется вследствие легочной патологии (первичной легочной гипертензии, обструктивной болезни легких или множественных тромбоэмболий легочной артерии). Признаки правожелудочковой недостаточности нередко доминируют в клинической картине пациентов, у которых первоначально развилась патология левых отделов сердца [12]. Наличие ДД ПЖ взаимосвязано с худшим функциональным классом ХСН по классификации NYHA [1-4], указывает на неблагоприятный прогноз – продолжительность жизни менее 2 лет [13].

В различных исследованиях показана прогностическая ценность таких ультразвуковых показателей, как TAPSE, СД ЛА и индекса раннего диастолического наполнения ПЖ Е/е'. Ухудшение продольной функции ПЖ взаимосвязано с общим снижением сердечной функции и увеличением риска смерти на 26% на каждые 5 мм снижения

TAPSE [1, 14]. Значение TAPSE 15,9 мм является лучшим независимым предиктором неблагоприятного исхода ( $p=0,0001$ ) при ХСН со сниженной ФВ [15]. При ХСНсохрФВ установлена независимая ассоциация дисфункции ПЖ ( $p<0,001$ ) и СД ЛА ( $p=0,003$ ) с прогнозом пациента [16, 17]. Скорость раннего диастолического пика движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца  $e'$  в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии и индекс раннего диастолического наполнения ПЖ  $E/e'$  характеризуют давление в ПП и диастолическую функцию ПЖ [2-4, 7, 8], в частности, индекс  $E/e'>4$  указывает на то, что давление в ПП составляет  $>10$  мм рт. ст. с высокой чувствительностью и специфичностью [4, 7].

Таким образом, разработанная балльная шкала характеризуется высокими показателями чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности, воспроизводимостью на независимой выборке пациентов в части определения пациентов с высоким риском установления ДД ПЖ II типа при ХСН. Применение балльной шкалы позволяет выполнять отбор пациентов для дальнейшей целенаправленной комплексной оценки глобального ремоделирования сердца при ХСН, осложнившей течение эссенциальной АГ и хронической ИБС в формах атеросклеротической болезни сердца и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, в целях определения ДД ПЖ II типа.

## Заключение

Новая балльная шкала включает научно обоснованные ультразвуковые критерии, характеризующие глобальное ремоделирование сердца и обладающие собственным высоким диагностическим весом: индекс раннего диастолического наполнения ПЖ  $E/e'>4,08$  (ОШ 7,90, 95% ДИ 3,68-16,93,  $p<0,001$ , Ч 81,1%, С 56,9%) – 15 баллов, амплитуда систолического смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу к верхушке  $TAPSE\leq 20$  мм (ОШ 14,29, 95% ДИ 6,85-29,81,  $p<0,001$ , Ч 74,1%, С 83,3%) – 49 баллов, систолическое давление в легочной артерии  $>32,6$  мм рт. ст. (ОШ 20,13, 95% ДИ 8,75- 46,29,  $p<0,001$ , Ч 85,2%, С 79,5%) – 31 балл. Сумма баллов  $>52$  указывает на высокий риск установления ДД ПЖ II типа при ХСН (AUC 0,99, Ч 93,9%, С 100,0, +PV 100,0%, -PV 34,5%). Воспроизводимость полученных резуль-

татов показана на независимой экзаменационной выборке пациентов с ДД ПЖ и ХСНсохрФВ: получен аналогичный порог отсечения  $>52$  (AUC 0,99, Ч 90,0%, С 100%, +PV 100,0%, -PV 34,5%).

Если при применении разработанной шкалы сумма баллов составит  $>52$ , рекомендуется выполнение дальнейшей целенаправленной комплексной оценки глобального ремоделирования сердца при ХСН, осложнившей течение эссенциальной АГ и хронической ИБС в формах атеросклеротической болезни сердца и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, для определения ДД ПЖ II типа.

Разработанную балльную шкалу рекомендуется интегрировать в алгоритм выполнения комплексной оценки глобального ремоделирования сердца, систолической и диастолической функции обоих желудочков у пациентов с ХСН на ультразвуковых системах, имеющих в своем программном обеспечении режим тканевой доплерографии и технологию STE.

Не рекомендуется применение разработанной балльной шкалы у пациентов с первичной тяжелой митральной регургитацией, митральным стенозом, пластикой, протезированием митрального клапана, врожденными пороками сердца, острым инфарктом миокарда, острыми и хроническими заболеваниями легких.

## Литература

1. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. M. Gorter [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018 Jan. – Vol. 20, N 1. – P. 16–37.
2. Жерко, О. М. Ультразвуковые маркеры структурно-функционального ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко // Лечеб. дело. – 2020. – № 1. – С. 17–22.
3. Жерко, О. М. Ремоделирование правых отделов сердца при хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко // Лечеб. дело. – 2019. – № 6. – С. 12–17.
4. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography / L. G. Rudski [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010 Jul. – Vol. 23, N 7. – P. 685–713.
5. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension dagger / S. Rosenkranz [et al.] // Eur. Heart J. – 2016 Mar. – Vol. 37, N 12. – P. 942–954.
6. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) / N. Galie [et al.] // Eur. Heart J. – 2016 Jan. – Vol. 37, N 1. – P. 67–119.



7. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2017. – 965 p.
8. Жерко, О. М. Новые комплексные подходы к диагностике диастолической дисфункции правого желудочка / О. М. Жерко // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 207–216.
9. Жерко, О. М. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида в диагностике диастолической и систолической дисфункции левого и правого желудочков / О. М. Жерко // Лечеб. дело. – 2020. – № 3. – С. 28–33.
10. Жерко, О. М. 2D Speckle Tracking эхокардиография в прогнозировании диастолической дисфункции правого желудочка / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 679–687.
11. Abnormal right ventricular–pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction / B. A. Borlaug [et al.] // Eur. Heart J. – 2016 Nov. – Vol. 37, N 43. – P. 3293–3302.
12. Сердечная недостаточность / Ю. П. Островский [и др.] ; под общ. ред. Ю. П. Островского. – Минск : Беларус. навука, 2016. – 503 с.
13. McDonald, M. A. Trying to succeed when the right ventricle fails / M. A. McDonald, H. J. Ross // Curr. Opin. Cardiol. – 2009 May. – Vol. 24, N 3. – P. 239–245.
14. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / T. M. Gorter [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016 Dec. – Vol. 18, N 12. – P. 1472–1487.
15. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure / T. Damy [et al.] // J. Card. Fail. – 2012 Mar. – Vol. 18, N 3. – P. 216–225.
16. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics / S. Aschauer [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 71–80.
17. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / A. P. Lourenço [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018 Feb. – Vol. 20, N 2. – P. 216–227.

Поступила 07.09.2020 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 Jan;20(1):16-37. doi: 10.1002/ehf.1029
2. Zherko OM. Ultrasound markers of structural and functional heart remodeling in chronic heart failure. Lecheb Delo. 2020;(1):17-22. (In Russ.)
3. Zherko OM. Remodeling of the right heart in chronic heart failure. Lecheb Delo. 2019;(6):12-7. (In Russ.)
4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Jul;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
5. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension dagger. Eur Heart J. 2016 Mar;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016 Jan;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
7. Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.
8. Zherko OM. New Comprehensive Approaches to Diagnosis of Right Ventricular Diastolic Dysfunction. Kardiologiya Belarusi. 2020;12(2):207-16. (In Russ.)
9. Zherko OM. N-terminal brain natriuretic peptide precursor in the diagnosis of diastolic and systolic left and right ventricular dysfunction. Lecheb Delo. 2020;(3):28-33. (In Russ.)
10. Zherko OM, Shkrebneva EI. 2D 2D Speckle Tracking Echocardiography in the Prediction of Right Ventricular Diastolic Dysfunction. Kardiologiya Belarusi. 2020;12(5):679-87. (In Russ.)
11. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular–pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016 Nov;37(43):3293-3302. doi: 10.1093/eurheartj/ehw241
12. Ostrovskii IuP, Valentiukovich AV, Ilna TV, Koliadko MG, Kurlianskaia EK, Ostrovskii Alu, Shestakova LG, i dr; Ostrovskii IuP, red. Heart failure. Minsk, RB: Belarus navuka; 2016. 503 p. (In Russ.)
13. McDonald MA, Ross HJ. Trying to succeed when the right ventricle fails. Curr Opin Cardiol. 2009 May;24(3):239-45. doi: 10.1097/HCO.0b013e328329e9e8
14. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CSP, Geelhoed B, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2016 Dec;18(12):1472-1487. doi: 10.1002/ehf.630
15. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, Khaleva O, Lewinter C, Hobkirk J, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. J Card Fail. 2012 Mar;18(3):216-25. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.12.003
16. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. Eur J Heart Fail. 2016 Jan;18(1):71-80. doi: 10.1002/ehf.418

17. Lourenço AP, Leite-Moreira AF, Balligand J-L, Bauersachs J, Dawson D, de Boer R, et al. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction:

a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 Feb;20(2):216-227. doi: 10.1002/ejhf.1059

Submitted 07.09.2020

Accepted 15.04.2021

**Сведения об авторах:**

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

Шкребнева 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;

Shkrebneva 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.

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА СО СЛЮННОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ЯДЧЕНКО В.Н.<sup>1</sup>, ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И.О.<sup>2</sup>, ЛАСТОВКА А.С.<sup>2</sup>, ЯДЧЕНКО Е.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 88-93.

## ULTRASOUND NAVIGATION IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SALIVARY STONE DISEASE OF THE PAROTID SALIVARY GLAND. CLINICAL OBSERVATION

YADCHENKO V.N.<sup>1</sup>, POKHODENKO-CHUDAKOVA I.O.<sup>2</sup>, LASTOVKA A.S.<sup>2</sup>, YADCHENKO E.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):88-93.

### Резюме.

Цель работы – проанализировать возможность применения методики интраоперационной ультразвуковой навигации при хирургическом лечении пациентов со слюннокаменной болезнью околоушной слюнной железы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ трех медицинских карт стационарного пациента, прошедшего лечение в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Гомельской областной клинической больницы в период с 2019 по 2021 годы по поводу слюннокаменной болезни ОСЖ. Для анализа применяли описательный метод.

Результаты. Представлено клиническое наблюдение лечения пациента с сиаолитиазом паренхиматозной части ОСЖ. На начальном этапе пациенту проводили консервативное лечение, преследовавшее цель – продвижение конкрементов в относительно доступные для хирургического лечения отделы слюнной железы или их самопроизвольную элиминацию через естественное соустье главного выводного протока. Однако консервативное лечение не достигло указанной цели. Удаление слюнных конкрементов осуществляли с использованием интраоперационной ультразвуковой навигации, что позволило успешно выполнить операцию конкрементэктомии, уменьшить операционную травму, создать условия для структурно-функционального восстановления ОСЖ и уменьшить вероятность рецидива заболевания за счет улучшения интраоперационного визуального контроля.

Заключение. Использование методики интраоперационной ультразвуковой навигации при хирургическом лечении пациентов со слюннокаменной болезнью околоушной слюнной железы позволяет удалять конкремент, обеспечивая минимизацию травмы тканей оперируемой области и непосредственно органа, сохраняя в нем адекватный кровоток и архитектуру, что позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания и позитивно отражается на качестве жизни пациентов.

*Ключевые слова:* слюннокаменная болезнь, околоушная слюнная железа, хирургическое лечение, интраоперационная ультразвуковая навигация.

### Abstract.

Objectives. To analyze the possibility of using the technique of intraoperative ultrasound navigation on surgical treatment of patients with salivary stone disease of the parotid salivary gland (PSG).

Material and methods. A retrospective analysis of three medical records of an in-patient treated at the department of maxillofacial surgery and operative dentistry in Gomel Regional Clinical Hospital during the period from 2019 to 2021 for salivary stone disease of PSG was made.

Results. The results of clinical observation of treatment of a patient with sialolithiasis of the parenchymal part of the

PSG are presented. Taking into consideration the complexity of surgical removal of sialoliths of this localization, the patient was initially treated conservatively which was of no effect. Salivary stones were removed using intraoperative ultrasound navigation which made it possible to successfully perform the surgical intervention, reduce surgical trauma, create conditions for structural and functional recovery of the PSG and reduce the possibility of the disease relapse by improving intraoperative visual control.

Conclusions. The use of the technique of intraoperative ultrasound navigation in the surgical treatment of patients with salivary stone disease of the parotid salivary gland allows to remove the concrement, minimizing the trauma to the tissues of the operated area and the organ itself, maintaining adequate blood flow and architectonics in it, which enables the reduction in the number of postoperative complications, relapses of the disease and positively affects the quality of patients' life.

*Key words: salivary stone disease, parotid salivary gland, surgical treatment, intraoperation sonography navigation.*

В настоящее время слюннокаменная болезнь остается актуальной проблемой челюстно-лицевой хирургии. Распространенность ее по данным специальной литературы, составляет от 3% до 24% всей патологии челюстно-лицевой области [1, 2]. Доля данного заболевания равна 20-80% от общего числа патологии слюнных желез [3]. Несмотря на преобладающее поражение поднижнечелюстной железы (20-60%), около 5% наблюдений приходится на околоушную слюнную железу (ОСЖ) [2, 4]. По материалам отделения челюстно-лицевой хирургии Учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ) частота встречаемости сиалолитиаза с поражением околоушных слюнных желез составляет 2-3 человека в год. Более редкая частота сиалолитиаза ОСЖ обусловлена выработкой в ней фермента статхерина, который препятствует образованию сиалолитов [5, 6].

Основной целью лечения слюннокаменной болезни является удаление камня из протока и восстановление нормального слюноотделения [7, 8]. При небольших размерах конкремента, в сравнении с внутренним диаметром главного выводного протока, возможна только консервативная терапия, направленная на самостоятельную его элиминацию через естественное соустье железы [1, 4, 9]. В более сложных клинических ситуациях, при крупных сиалолитах, требуется оперативное лечение, направленное на экстракцию слюнного конкремента и восстановление нормального пассажа слюны из железы [7, 10, 11].

Учитывая роль слюнных желез в регуляции обмена веществ и влияние их на регенеративные и адаптационные процессы в организме человека, золотым стандартом операции являются органосохраняющие методики, но в ряде наблюдений, в связи с анатомо-физиологическими особенностями ОСЖ, приходится прибегать к резекции

слюнной железы, что может привести к развитию послеоперационных осложнений в ближайшем и отдаленном периодах [12, 13].

Одной из наиболее оптимальных методик органосохраняющих операций при слюннокаменной болезни поднижнечелюстной слюнной железы является использование интраоперационной ультразвуковой навигации [14]. В то же время использование данной методики при хирургическом лечении сиалолитиаза околоушных слюнных желез в доступной отечественной и зарубежной специальной литературе не обнаружено.

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, убеждает в актуальности избранной авторами темы исследования и обосновывает целесообразность его проведения.

Цель работы – проанализировать возможность применения методики интраоперационной ультразвуковой навигации при хирургическом лечении пациентов со слюннокаменной болезнью околоушной слюнной железы.

## Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ трех медицинских карт стационарного пациента Т., проходившего лечение в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии (УГОКБ) в период с 2019 по 2021 годы.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997) [15]. Были приняты необходимые меры для обеспечения анонимности пациента.

При поступлении в стационар пациенту выполнено полное общее клиническое обследование согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области» [16].

Для анализа применяли описательный метод [17].

## Результаты и обсуждение

Пациент Т., 42 лет, впервые был госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии УГОКБ в ноябре 2019 года с жалобами на наличие отека и боли в левой околоушно-жевательной области, которые усиливались во время приема пищи и сохранялись в течение 1,5 часов после нее.

Из анамнеза пациента было выяснено, что явления дискомфорта появились около 1,5 месяцев назад и постепенно усилились.

В процессе осмотра пациента констатировали умеренно выраженный коллатеральный отек мягких тканей в левой околоушно-жевательной области. При бимануальной пальпации в указанной области определяли увеличенную, средне-эластической консистенции с четкими контурами, болезненную левую околоушную слюнную железу. В области естественного соустья ее главного выводного протока в проекции зуба 2.6 имела место гиперемия и перифокальный локальный умеренный отек слизистой оболочки щеки. Флюктуации, а также конкремента в главном выводном протоке и в паренхиме железы определить пальпаторно не представлялось возможным. При массаже ОСЖ из естественного соустья выделялась мутная слюна в достаточном объеме. Данные объективного обследования согласуются со сведениями, представленными в специальных источниках информации [7, 18].

Лабораторное обследование свидетельствовало, что абсолютное большинство исследованных показателей находились в пределах возрастной нормы. Исключением являлся результат общего анализа крови, в котором имелся нейтрофильный лейкоцитоз ( $10,5 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что указывает на воспалительный процесс, протекающий в организме пациента, и согласуется с данными специальной литературы [18, 19].

Кроме того, пациенту также выполняли лучевое исследование ОСЖ, включающее ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгенологиче-

ское, позволяющее: выявить и оценить наличие, локализацию, размер, форму, плотность конкрементов, а также локализацию расположенных в непосредственной близости к конкременту или по ходу планируемого оперативного доступа крупных сосудов и нервов; кровоток в ОСЖ; состояние и структуру железы.

При этом следует указать, что ни ультразвуковое исследование, ни конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) слюнных желез признаков калькулезного сиалоаденита не обнаружили.

Принимая во внимание клинические данные и результаты лучевого исследования, пациенту поставили клинический диагноз – острый сиалоаденит левой околоушной слюнной железы. После проведения курса комплексной противовоспалительной терапии явления сиалоаденита были купированы и пациента выписали из стационара. Однако через 14 месяцев он был повторно госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии УГОКБ со схожей симптоматикой. По окончании обследования пациенту был поставлен диагноз: хронический сиалоаденит левой околоушной слюнной железы в стадии обострения, проведен курс консервативной терапии. Через 14 дней с момента выписки из стационара у пациента вновь появились симптомы сиалоденита, в связи с чем пациента госпитализировали в третий раз. Как и в предшествующих наблюдениях, клинически конкремент не был выявлен. Однако при УЗИ слюнных желез, выполненном при помощи аппарата экспертного класса с линейным мультисекторным датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц «Aloka Arietta S 70» (Япония), констатировали увеличение левой ОСЖ на 17 мм в длину, в паренхиме указанной железы в верхнем полюсе визуализировали лимфоузел размером 12,0х5,0 мм с неизменной структурой, расширение протоковой системы до 4,0-5,0 мм, где обнаружены два рядом расположенных конкремента размерами по 5,0 мм каждый. В связи с этим, клинический диагноз был изменен на «хронический калькулезный сиалоаденит левой околоушной слюнной железы в стадии обострения». После частичного купирования обострения воспалительного процесса в ОСЖ пациенту осуществили хирургическое вмешательство. Согласно методике и данным специальной литературы [20], провели вертикальный разрез мягких тканей в левой околоушно-жевательной области по Ковтуновичу кпереди от ушной раковины (рис. 1).



Рисунок 1 – Операционный доступ к конкременту левой околоушной слюнной железы через вертикальный разрез в околоушно-жевательной области.



Рисунок 2 – Определение локализации сиалолитов в левой околоушной слюнной железе при использовании интраоперационной ультразвуковой навигации.



Рисунок 3 – Конкременты, удаленные из околоушной слюнной железы.

При выполнении конкрементэктомии по стандартной методике обнаружить и выделить сиалолиты из толщи паренхимы ОСЖ не удалось. Поэтому было принято решение привлечь к работе интраоперационную ультразвуковую навигацию. В операционную был приглашен врач-специалист в области лучевой диагностики и лучевой терапии с УЗИ аппаратом «Aloka Arietta α 60» с линейным мультисекторным датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц. Ультразвуковая навигация позволила выявить место локализации конкрементов (рис. 2) и с помощью инструментов их извлечь, не повредив окружающие ткани железы. Извлеченные сиалолиты были бело-желтого цвета, твердо-эластической консистенции, диаметром около 5,0 мм (рис. 3).

Операционная рана послойно зашита. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. В дальнейшем пациент находился под наблюдением челюстно-лицевого хирурга поликлинического отделения УГОКБ в течение 3 месяцев. Жалоб на нарушение конфигурации челюстно-лицевой области пациент не предъявлял. При УЗИ эхо-структура ОСЖ однородная, без признаков повторного конкрементобразования. Функциональная способность оперированной ОСЖ не нарушена.

Применение интраоперационной ультразвуковой навигации в процессе хирургического лечения слюннокаменной болезни околоушной слюнной железы позволило: 1) провести конкрементэктомия, тогда как при проведении операции по стандартной методике, из-за отсутствия

адекватного визуального контроля выявить и удалить конкремент технически не представлялось возможным; 2) УЗИ оперированной ОСЖ через 3 месяца после вмешательства констатировало наличие нормальной архитектоники железистой ткани и протоковой системы органа, что объясняется минимальной травматизацией тканей оперируемой области по сравнению с традиционной методикой, а также сохранением адекватного кровотока в железе за счет использования интраоперационной сононавигации.

## Заключение

Использование методики интраоперационной ультразвуковой навигации при хирургическом лечении пациентов со слюннокаменной болезнью околоушной слюнной железы позволяет удалять конкремент, обеспечивая минимизацию травмы тканей оперируемой области и непосредственно органа, сохраняя в нем адекватный кровоток и архитектуру, что позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания и позитивно отражается на качестве жизни пациентов.

## Литература

1. Абдусаламов, М. Р. Сравнительная оценка лечения больных слюннокаменной болезнью с использованием минилитотриптеров и хирургического удаления конкремента / М. Р. Абдусаламов, В. В. Афанасьев, И. И. Гематаев // Рос. стоматол. журн. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 9–11.
2. Bacterial biofilm in salivary stones / R. Perez-Tanoira [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2019 Jun. – Vol. 276, N 6. – P. 1815–1822.
3. Эффективность методов исследования УЗИ и КТ при диагностике слюннокаменной болезни. Консервативные методы лечения слюннокаменной болезни как альтернатива хирургическому вмешательству / Л. А. Зюлькина [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 58–63.
4. Алиев, С. З. О. Лечение сиалолитиаза с использованием метода сиалолитотрипсии / С. З. О. Алиев // Казан. мед. журн. – 2020. – Т. 101, № 4. – С. 586–589.
5. Жмудь, М. В. Слюнно-каменная болезнь: возрастные изменения состава и свойств смешанной слюны, лечение с применением малоинвазивных технологий и профилактика рецидивирования / М. В. Жмудь, В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 28–34.
6. Еловицова, Т. М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта : учеб. пособие / Т. М. Еловицова, С. С. Григорьев. – Екатеринбург : Изд. дом «Тираж», 2018. – 136 с.
7. Эндоскопическая диагностика и лечение сиалолитиаза / С. П. Сысолятин [и др.] // Сибир. науч. мед. журн. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 45–52.
8. Removal of submandibular calculi by surgical method and hydraulic power with curved needle: a case report / Seong-Ho Cho [et al.] // J. Korean. Assoc. Oral Maxillofac. Surg. – 2017 Jun. – Vol. 43, N 3. – P. 182–185.
9. Razmara, F. Noninvasive treatment for chronic sialadenitis: Case report / F. Razmara, X. Mahmoudi // Clin. Case. Rep. – 2019 Oct. – Vol. 7, N 10. – P. 1870–1873.
10. Shahoon, H. Giant sialoliths of wharton duct: Report of two rare cases and review of literature / H. Shahoon, S. Farhadi, R. Hamedii // Dent. Res. J. (Isfahan). – 2015 Sep-Oct. – Vol. 12, N 5. – P. 494–497.
11. Roland, L. T. Sialendoscopy-assisted transfacial removal of parotid sialoliths: a systematic review and meta-analysis / L. T. Roland, S. A. Skillington, M. A. Ogden // Laryngoscope. – 2017. – Vol. 127, N 11. – P. 2510–2516.
12. Ластовка, А. С. Опухоли слюнных желез : учеб.-метод. пособие / А. С. Ластовка, И. В. Дударева. – Минск : БГМУ, 2017. – 35 с.
13. Причины нарушения секреции слюнных желез и способы лечения / С. Н. Орехов [и др.] // Науч. обозрение. Мед. науки. – 2017. – № 4. – С. 58–64.
14. Ластовка, А. С. Ультразвуковая навигация в хирургическом лечении слюннокаменной болезни поднижнечелюстных слюнных желез / А. С. Ластовка, В. Н. Ядченко // Стоматолог. – 2013. – № 3. – С. 26–28.
15. Котляров, И. И. Международное правовое регулирование защиты прав человека в сфере биомедицины в рамках Совета Европы / И. И. Котляров, А. А. Козлова // Вестн. Моск. ун-та МВД России. – 2020. – № 7. – С. 200–204.
16. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 14 апр. 2017 г., № 80 // Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F\\_%D0%A7%D0%9B%D0%A5\\_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2004.08.2017%20%E2%84%9680.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%A7%D0%9B%D0%A5_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2004.08.2017%20%E2%84%9680.pdf). – Дата доступа: 05.04.2021.
17. Пустынникова, Е. В. Методология научных исследований : учеб. пособие для учреждений высш. образования / Е. В. Пустынникова. – Ульяновск : УлГУ, 2017. – 130 с.
18. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез : учеб. пособие / под ред. А. М. Панина. – Москва : Литтерра, 2020. – 208 с.
19. Нарушение функций органов и систем : учеб.-метод. пособие по патофизиологии, клин. патофизиологии для студентов мед. вузов, обучающихся по специальности «Педиатрия». Ч. 1 / Л. Н. Рогова [и др.]. – Волгоград : ВолгГМУ, 2018. – 35 с.
20. Людчик, Т. Б. Хирургическое лечение доброкачественных образований слюнных желез / Т. Б. Людчик, О. М. Базык-Новикова // Мед. новости. – 2013. – № 11. – С. 35–37.

Поступила 18.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Abdusalomov MR, Afanasev VV, Gemataev II. Comparative evaluation of treatment of patients with salivary calculi disease using minilithotripters and surgical removal of the nodule. Ros Stomatol Zhurn. 2016;20(1):9-11. (In Russ.)
2. Perez-Tanoira R, Aarnisalo A, Haapaniemi A, Saarinen R, Kuusela P, Kinnari TJ. Bacterial biofilm in salivary stones. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jun;276(6):1815-1822. doi: 10.1007/s00405-019-05445-1
3. Ziulkina LA, Kostrogina ED, Afanasev EV, Galkin AN. Efficacy of ultrasound and CT scanning methods in the diagnosis of salivary calculi disease. Conservative methods of salivary stone disease treatment as an alternative to surgery. Problemy Stomatologii. 2018;14(4):58-63. (In Russ.)
4. Aliev SZO. Treatment of sialolithiasis using sialolithotripsy. Kazan Med Zhurn. 2020;101(4):586-9. (In Russ.)
5. Zhmud MV, Lobeiko VV, Iordanishvili AK. Salivary stone disease: age-related changes in the composition and properties of mixed saliva, treatment with minimally invasive techniques and prevention of recurrence. Kursk Nauch-Prakt Vestn Chelovek Ego Zdorov'e. 2015;(3):28-34. (In Russ.)
6. Elovikova TM, Grigorev SS. Saliva as a biological fluid and its role in oral health: ucheb posobie. Ekaterinburg, RF: Izd dom Tirazh; 2018. 136 p. (In Russ.)
7. Sysoliatin SP, Bannikova KA, Sysoliatin PG, Gaitova VG, Baidik OD. Endoscopic diagnosis and treatment of sialolithiasis. Sibir Nauch Med Zhurn. 2020;40(1):45-52. (In Russ.)
8. Seong-Ho Cho, Ji-Deuk Han, Jung-Han Kim, Shi-Hyun Lee,

- Ji-Bong Jo, Chul-Hoon Kim, et al. Removal of submandibular calculi by surgical method and hydraulic power with curved needle: a case report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2017 Jun;43(3):182-185. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.182
9. Razmara F, Mahmoudi X. Noninvasive treatment for chronic sialadenitis: Case report. Clin Case Rep. 2019 Oct; 7(10): 1870-1873. doi: 10.1002/ccr3.2379
10. Shahoon H, Farhadi S, Hamed R. Giant sialoliths of wharton duct: Report of two rare cases and review of literature. Dent Res J (Isfahan). 2015 Sep-Oct;12(5):494-7. doi: 10.4103/1735-3327.166238
11. Roland LT, Skillington SA, Ogden MA. Sialendoscopy-assisted transfacial removal of parotid sialoliths: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2017 Nov;127(11):2510-2516. doi: 10.1002/lary.26610
12. Lastovka AS, Dudareva IV. Salivary gland tumors: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2017. 35 p. (In Russ.)
13. Orekhov SN, Matveev SV, Karakian AE, Ibragimova EZ. Causes of salivary gland secretion disorders and treatments. Nauch Obozrenie Med Nauki. 2017;(4):58-64. (In Russ.)
14. Lastovka AS, Iadchenko VN. Ultrasound navigation in surgical treatment of submandibular salivary gland stones. Stomatolog. 2013;(3):26-8. (In Russ.)
15. Kotliarov II, Kozlova AA. International Legal Regulation on the Protection of Human Rights in Biomedicine within the Council of Europe. Vestn Mosk Un-ta MVD Rossii. 2020;(7):200-4. (In Russ.)
16. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with maxillofacial diseases": postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 14 apr 2017 g, № 80. V: Ministerstva akhovy zdarožia Respubliki Belarus' [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F\\_%D0%A7%D0%9B%D0%A5\\_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2004.08.2017%20%E2%84%9680.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%A7%D0%9B%D0%A5_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2004.08.2017%20%E2%84%9680.pdf). Data dostupa: 05.04.2021. (In Russ.)
17. Pustynnikova EV. Research Methodology: ucheb posobie dlia uchrezhdenii vyssh obrazovaniia. Ulyanovsk, RF: UIGU; 2017. 130 p. (In Russ.)
18. Panin AM, red. Surgical Dentistry. Inflammatory and dystrophic diseases of the salivary glands: ucheb. posobie. Moscow, RF: Litterra; 2020. 208 p.
19. Rogova LN, Fastova IA, Zamechnik TV, Povetkina VN, Gubanova EI, Shesternina NV, i dr. Disorders of organs and systems: ucheb-metod posobie po patofiziologii, klin patofiziologii dlia studentov med vuzov, obuchaiushchikhsia po spetsial'nosti «Pediatriia». Ch 1. Volgograd, RF: VolgGMU; 2018. 35 p. (In Russ.)
20. Liudchik TB, Bazyk-Novikova OM. Surgical treatment of benign neoplasms of salivary glands. Med Novosti. 2013;(11):35-7. (In Russ.)

Submitted 18.02.2021

Accepted 15.04.2021

# Сведения об авторах:

Ядченко В.Н. – к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7342-3894>;

Походенько-Чудакова И.О. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0353-0125>;

Ластовка А.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Белорусский государственный медицинский университет,

Ядченко Е.С. – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7079-5839>.

# Information about authors:

Yadchenko V.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery with the course of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Gomel State Medical University,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7342-3894>;

Pokhodenko-Chudakova I.O. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Oral Surgery, Belarusian State Medical University,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0353-0125>;

Lastovka A.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery, Belarusian State Medical University;

Yadchenko E.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7079-5839>.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии. E-mail: [ip-c@yandex.ru](mailto:ip-c@yandex.ru) – Походенько-Чудакова Ирина Олеговна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Oral Surgery. E-mail: [ip-c@yandex.ru](mailto:ip-c@yandex.ru) – Irina O. Pokhodenko-Chudakova.



## ПОВЫШЕНИЕ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ ПРИ ОБУЧЕНИИ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ

ОВСЯНИК Д.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 94-103.

## INCREASING COGNITIVE ACTIVITY AND INDEPENDENCE OF STUDENTS WHILE TEACHING TOPOGRAPHIC ANATOMY AND OPERATIVE SURGERY TO THEM

OVSYANIK D.M.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(2):94-103.

---

### Резюме.

Работа автора имела целью выявить возможные педагогические условия и методические приёмы для повышения познавательной активности и самостоятельности (ПАС) студентов при усвоении и углублении знаний по топографической анатомии и оперативной хирургии. Научный анализ психолого-педагогической литературы и личного опыта показывает, что проблема совершенствования форм и методов учебной работы по развитию ПАС студентов в процессе изучения дисциплины является для преподавателя постоянной. На пути её решения испытываются определённые трудности, природу происхождения которых многие преподаватели связывают с низким уровнем среднего образования, сложностью изучаемого материала, набором в университет путём тестирования, ленью студентов и др. Опыт используемых и анализируемых автором методик показывает широкие возможности для улучшения познавательной активности студентов с учётом их индивидуальных интересов и способностей к овладению профессиональными знаниями. Обращается внимание на реализацию в обучении практико-ориентированного подхода в сочетании с системным, творческим, научно-исследовательским, индивидуальным и др. для обеспечения соразмерного развития у студентов теоретического и практического уровня знаний. Выделен определённый круг составляющих условий и факторов учебного процесса, при которых будет существовать тесная, двусторонняя, заинтересованная и продуктивная учебная деятельность студента и преподавателя, обеспечивающая достижение высоких образовательных результатов.

*Ключевые слова: познавательная активность, самостоятельность, педагогика, функциональное мышление, клиническое мышление, интерес к познанию, методы обучения.*

### Abstract.

Objectives. To identify possible pedagogical conditions and methodological techniques of effective teaching influence on the increasing of the cognitive activity and independence (CAI) of students while acquiring and deepening their knowledge in topographic anatomy and operative surgery. Scientific analysis of psychological, pedagogical literature and personal experience shows that the problem of improving the forms and methods of educational work aimed at the increasing of the CAI of students in the process of studying the discipline is always before the teachers. While solving it, there are certain difficulties that many teachers associate with a low level of secondary education obtained, the complexity of the material studied, the admission to the university by means of testing, laziness of students, etc. The experience of the methods used and analyzed by the author shows ample opportunities for improving the cognitive activity of students, taking into account their individual interests and abilities to accumulate professional knowledge. Attention is paid to the implementation of a practice-oriented approach in teaching in combination with a systematic, creative, research, individual one, etc. to ensure the proportionate development of students' theoretical and practical level of knowledge.

A certain range of components of the conditions and factors of the educational process, in which there will be a close, bilateral, interested and productive educational activity of a student and a teacher, promoting the achievement of high educational results is shown.

*Key words: cognitive activity, independence, pedagogy, functional thinking, clinical thinking, interest in cognition, teaching methods.*

*Чем глубже интерес к овладению знаниями,  
тем выше их плодотворность*

В системе высшего медицинского образовательного процесса значимое место отводится дисциплине «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», содержащей определённый систематизированный объём теоретических знаний и практических навыков. Необходимость её усвоения студентом обусловлена требованием понимания врачом любой специальности взаимного расположения органов и систем, их взаимоотношений, путей распространения патологических процессов с проявлением соответствующей симптоматики, что является фундаментом для решения сложных задач диагностики и лечения различных заболеваний.

Важнейшей предпосылкой для успешного овладения знаниями по дисциплине выступает не только хорошая организация учебного процесса с использованием современных педагогических технологий, включающих кейс-стади, проектную деятельность студентов, портфолио, ситуационно-ролевые игры, дистанционное обучение в среде «Moodle» и др. [1], но и постоянное формирование у студентов устойчивой познавательной активности и самостоятельности (ПАС). Использование данного согласованного подхода позволяет сформировать у выпускника не только определённый набор знаний, но стремление в их обновлении, критической обработке и усвоении [2].

Познавательная активность рассматривается Т.Н. Бочкарёвой как «интеллектуально-эмоциональный ответ на процесс познания, склонность к обучению, к выполнению личных и совместных заданий, интерес к совместной работе с преподавателем и другими студентами, стремление к практической и интеллектуальной деятельности, определяющих динамику продвижения в знаниях» [3].

Несомненно, что успешная организация учебной работы по формированию устойчивого интереса к изучению дисциплины увеличивает познавательные возможности студентов, побуждает их добиваться глубокого понимания и усвоения изучаемого материала [4-6]. Уровень знаний, умений и навыков будет тем выше, чем теснее связан

процесс их усвоения с познавательной активностью студента и умственным напряжением [7]. При этом познавательный профессиональный мотив для успешного протекания учебной деятельности становится ведущим фактором, так как именно он активизирует мыслительную деятельность студента и, в конечном итоге, повышает эффективность образовательного процесса [6, 8, 9].

В ходе обучения своей дисциплине преподаватель стремится найти те формы и методы, при которых формирование и углубление интереса к познанию нового будет наиболее успешным. Тем не менее, на практике не всегда эффективно реализуются потенциальные методические возможности в активизации ПАС студента, что нередко проявляется в недостаточно устойчивом интересе его к знаниям, предмету и профессии. Поэтому вопрос совершенствования форм и методов работы по повышению эффективности развития ПАС студентов, оказывающих значимое влияние на качество овладения знаниями и умениями в процессе его обучения, является для преподавателя постоянным.

Приходится констатировать, что около 84% из 96 анкетированных нами студентов третьего курса испытывают затруднения больше всего в усвоении теоретического материала. Связано это с такой отличительной особенностью дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», как строгая взаимосвязь её разделов, быстрое по ходу изложения нарастание сложности и объёма материала, требующее обязательного усвоения для понимания любого последующего раздела. Возникают затруднения у студентов и в отношении активности их внимания, восприятия, мышления, обобщения, запоминания материала, адаптации знаний и умений, полученных на предыдущих курсах. Одновременная работа по вниканию в смысл содержания и его самостоятельной обработке оказывается не всем под силу, и на каком-то этапе отдельные студенты как бы «выключаются» из работы. Не все обучающиеся успевают отработать в учебных аудиториях и домашних условиях необходимый объём

практических навыков, который им предлагается. Вследствие этого снижается интерес к занятиям, дисциплине, появляется нежелание выполнять некоторые задания, возникает тревожное состояние, падает уверенность, дисциплина, то есть наблюдается весь комплекс тех признаков и свойств, которые негативно отражаются на качестве усвоения знаний [3, 10, 11]. При этом педагогическая ситуация значительно усугубляется тем, что недостаток в знаниях по топографической анатомии и оперативной хирургии не может быть компенсирован за счёт возможностей других учебных дисциплин.

Следует учитывать, что происходит это не только от нехватки времени и активного желания у преподавателя формировать учебные интересы, пробуждать ПАС у слабоуспевающих студентов, но иногда и от недооценки природы разной интенсивности их познания, в восприятии материала, подвижности, динамики развития способностей получать знания, самостоятельности личности в процессе обучения [7]. Возможно, из-за этого так часто встречается уравнивающий огульный подход преподавателей к слабоуспевающим студентам, при котором все причины отставания сводятся к лени и недобросовестному отношению к обучению.

Другой крайностью являются попытки безосновательно приписать слабоуспевающим студентам отсутствие способностей к учебе и отнести их к категории неподготовленных и малоперспективных из-за исходного низкого интеллектуального уровня их среднего образования [12, 13]. Причём, связывается это с существующей системой набора студентов, которая проводится только путём тестирования, без оценки качественных показателей системы знаний. Естественно, у многих возникает серьёзное сомнение в прогностической силе существующей системы набора студентов, хотя бы относительно успеваемости по отдельным дисциплинам, не говоря уже о возможностях предсказать будущую успешную профессиональную компетентность.

Фактически мало оснований имеется и в таком мнении, что только специальные виды практических заданий, таких как работа в условиях операционной, пробуждают познавательную активность и вызывают интерес, а если на занятиях приходится выполнять множество иных задач, которые включают значительную часть теоретической работы репродуктивного характера, то пассивность студентов неизбежна. Однако не всегда учитывается тот факт, что слабая притягательность к учебным дисциплинам связана не столько с восприятием, сложностью

и объёмом материала, сколько с методами преподавания и подходами к оценке итогового модульного контроля знаний.

Основные трудности, которые испытывают студенты при усвоении знаний по топографической анатомии и оперативной хирургии, а также методические приёмы, используемые для их устранения довольно хорошо известны. По признанию многих преподавателей, имеется достаточно примеров, когда при индивидуальном подходе к таким студентам удаётся достичь существенных успехов в этой учебной дисциплине. Это говорит о возможности и необходимости более активной и тесной коммуникации с различными типами студентов.

Важно отметить, что для успешной работы по повышению познавательного интереса к изучению дисциплины на всех его этапах всецело подчинена сама организация образовательного процесса с чётко выраженным практикоориентированным подходом, оказывающим заметное обучающее воздействие на профессиональную компетенцию каждого студента [14]. Однако это не значит, что в учебном процессе познавательная перспектива студента должна сводиться только к практико-деятельной его активности и вперёд выставляться практико-мотивирующие стимулы. Следует иметь в виду, что излишнее преобладание практицизма над ролью теоретического познания и достижением целей всего обучения может приводить лишь к многократным воспроизводительным практическим действиям, то есть их моторности, что более характерно для ремесленной деятельности и в некоторых случаях будет ослаблять или замедлять формирование всеобъемлющих профессионально значимых и личностных способностей. Чтобы избежать лишних перекосов, важно, прежде всего, соблюдать корректную соразмерность применения данного учебного подхода в синтезе с такими, как системный, научно-исследовательский, индивидуальный, творческий и др., обеспечивающих единство теоретического и практического уровней в развитии более широкого круга компетентных знаний профессиональной деятельности. В этом случае, как нам представляется, усилия преподавателя должны сосредоточиться на поиске возможностей решения двух основных задач, с чёткой ориентацией на успех при различных современных подходах к обучению:

1. Как развивать у студентов устойчивый познавательный интерес к изучению дисциплины?

2. Какими путями и средствами можно сделать обучение дисциплине интересным, активным,

профессионально мотивированным и успешным?

Говоря иначе, речь идет о формировании у студентов познавательных интересов как черты их личности и об использовании методов и приемов обучения для развития познавательной активности и самостоятельной деятельности студентов, поискового клинического стиля мышления. Решение этой двуединой задачи обусловлено необходимостью: а) сделать познавательный интерес к новым знаниям, умениям и навыкам мотивом обучения, б) постоянно возбуждать ПАС, развивать устойчивый интерес к знаниям, сделать его одним из средств обучения познанию. При этом обучение познанию мы рассматриваем как часть главной и конечной цели - формирование и развитие познавательной активной личности, а само познание – как компонент учебно-познавательной деятельности студента, обогащающий её содержание и придающий ей качественно новый смысл в овладении новым материалом для профессиональной работы.

Интерес студентов к изучаемой дисциплине складывается различно в зависимости от того многообразия познавательных средств и оценочных факторов, на которые опирается преподаватель. Поэтому основная его задача – использовать в процессе обучения формы и методы учебной работы, способствующие пробуждению ПАС студентов с разными уровнями проявления познавательного интереса к дисциплине. Под познавательным интересом к дисциплине мы понимаем личностное избирательное и целенаправленное стремление учащегося овладеть знаниями и умениями для будущей профессиональной деятельности. Отсюда необходим систематический индивидуальный подход к слабоуспевающим студентам как неперемное условие для одновременного формирования у них устойчивых учебно-познавательных и профессиональных интересов. В связи с этим возникает ряд вопросов для преподавателя, которые необходимо решать:

- 1) овладение методикой обучения студентов с учётом особенностей содержания учебной дисциплины;
- 2) определение исходного уровня и динамики развития у студентов интереса к обучению;
- 3) определение индивидуально-психологических особенностей и личностных потребностей студентов;
- 4) создание методических условий, способствующих возникновению интереса, развитию ПАС студентов в процессе обучения.

Разумеется, успешное осуществление вы-

шеперечисленных задач по возбуждению ПАС студентов на занятиях и в процессе индивидуальной работы с отстающими зависит от того, какие и при каких учебных ситуациях используются методы обучения. Отстающие студенты, имеющие неустойчивый познавательный интерес к изучению дисциплины, нуждаются в начале обучения не только в индивидуализации, но и более жесткой регламентации почти каждого шага добывания знаний. Поэтому в работе с ними в индивидуальном порядке приходится на первых порах избегать перегрузки по сложным темам, выявлять условия, мотивы и причины, способствующие возникновению отставания, их интересы и социальные потребности.

Наблюдения показывают, что студентам свойственна разная активность в познании и поэтому успешно развивать ПАС можно только в том случае, если в процессе обучения учитывается уровень подготовки каждого студента в отдельности и группы в целом. В зависимости от исходного уровня подготовки студентов (результаты текущей успеваемости по совокупности полученных оценок, проведенных бесед и выполнения тестовых заданий) и их заинтересованности в усвоении знаний по учебной дисциплине подразделяем их условно на три группы: с низким, средним и высоким уровнем ПАС. Такое деление студентов на группы хотя и не претендует на выявление абсолютного уровня ПАС, но в значительной степени позволяет судить о многих изменениях в знаниях студентов, вызванных применением того или иного педагогического приёма обучения.

Для студентов первой группы характерны низкий уровень развития клинического и образного мышления, пространственных представлений, интереса к изучению дисциплины, познанию нового, готовности к совместной работе с преподавателем. Компенсация неуспеха в обучении направлена на самоутверждение перед преподавателем и студентами такими показательными средствами, как протест, каприз, демагогия, эмоциональность и т.д. На занятии они воспринимают новую информацию часто отстранённо, иногда создают определенную видимость работы в глазах преподавателя, противятся его помощи исходя из своих эгоистических устремлений, не осознают ценность усваиваемых знаний. Подавляющее число примитивных ошибок, которые допускают в ответах, можно отнести за счет невнимательности, спешки и лишней тревожности. Студенты данной группы составляют очень незначительную категорию отстающих. Именно из этой группы отдельные студенты при

отсутствии выдержки, готовности понять и принять позицию преподавателя попадают в разряд неспособных к успешному изучению предметов, многократно пересдают зачёты, экзамены и т.д., не стремятся своевременно и в полном объёме отработать имеющиеся задолженности, рискуя оказаться под угрозой исключения.

Для студентов второй группы показательный средний уровень ПАС и незначительное отставание в обучении, стремление избежать трудности в учебной работе путём использования шпаргалок, микронаушников, обмана, фотографирования материала с доски вместо конспектирования и др. Серьёзные недостатки в их учебной познавательной деятельности – нежелание напряжённо думать, репродуктивный подход к потенциально познавательным условиям. Им присуще отсутствие достаточной самостоятельности к практической деятельности, они часто не начинают выполнять задания без специального напоминания. Это состояние, возможно, вызвано неуверенностью в своих силах, низкой самооценкой, ставших не только мотивационной неготовностью к обучению, но, по-видимому, и свойством их личности. У данного типа студентов поступательно и более успешно преодолевается отставание в учёбе, повышается их интерес и уровень познавательных способностей.

Студенты третьей группы обладают высоким уровнем развития ПАС, являются успешными в усвоении необходимого учебного материала и не вызывают собой особых педагогических затруднений. Для них характерна высокая степень готовности к познанию нового при настойчивых умственных усилиях к усвоению знаний, умений и навыков в процессе обучения, более глубокому и обстоятельному осмыслению теоретического материала. Они способны ускорить познание, наращивать знания и преодолевать любые встречающиеся трудности, показывая уверенный рост в процессе обучения и более зрелые формы мышления. Обладают критическим мышлением и придирчиво оценивают подаваемый преподавателем материал.

Учитывая совокупную сложность содержания учебной дисциплины и трудности в ее овладении студентами различных групп, охарактеризуем некоторые возможные условия, формы, пути и методы реализации педагогического воздействия на развитие ПАС в различных ситуациях учебного процесса и ожидаемые при этом положительные эффекты.

Приступая к изучению топографической анатомии и оперативной хирургии, студенты всегда

хотят иметь общее представление о ее содержании и практической значимости приобретаемых знаний для врача. Поэтому приходится сразу заострять внимание обучающихся на глубокие межпредметные связи, специфическую и важнейшую особенность дисциплины, заключающуюся в возможности чёткого представления строения человеческого организма, взаимного расположения органов или систем в области, где развивается тот или иной патологический процесс и проявляется соответствующая симптоматика, что позволяет на практике эффективно решать сложные задачи при оказании всех видов медицинской помощи. Следует сделать установку, что для качественного усвоения учебного материала важным условием должны быть не только результаты стараний преподавателя, но и результаты целенаправленной познавательной активности студентов.

Чтобы проводить успешное формирование ПАС у студентов в процессе изложения учебного материала, ставим перед собой задачу, связанную с регулированием темпа обучения. Наблюдения показывают, что медленный темп обучения тормозит развитие мышления студентов, а слишком быстрый темп снижает его эффективность, т.к. студенты не в состоянии в этом случае запомнить и усвоить весь учебный материал. Практически это означает, что, формируя у студентов ПАС, необходимо стремиться в разумных пределах создавать условия для умеренного динамического темпа обучения, который способствует усвоению учебного материала, не образуя постоянного наслоения пробелов в знаниях.

С целью обеспечения необходимого темпа для повышения ПАС студентов в учебном процессе во многих случаях делаем попытки в более сжатом виде, повторно воспроизводить свое объяснение, создавая центры познавательной активности в расчете на слабоуспевающих студентов, чтобы дополнительно погрузить их в непонятные вопросы дисциплины при обязательной интерпретации изучаемого материала с клинических позиций и включении внутри- и межпредметных связей [15]. Тесная взаимосвязь знаний между разными дисциплинами выступает как необходимость для сознательного выполнения клинической работы. Этот приём имеет определённый эффект и может находить свое применение в практике учебной работы с отстающими студентами, чтобы ускорить их познание. Однако его использование включает в себе и существенные недочеты. Необходимость дополнительного разъяснения непонятных вопросов, так или иначе, связана с моральным ущемлением

отстающих и отвлекает преподавателя от работы с другими студентами. Во избежание этих недочетов приходится стремиться максимально к тому, чтобы изложение нового материала «доходило» по возможности до всех студентов и давало бы тот необходимый оптимальный объём новых знаний не только хорошо успевающим, но и тем, кто труднее воспринимает содержание сложного, многопонтийного и абстрактного теоретического материала. В этом случае для показа используется специально подобранный, конкретный, наглядный материал, на основе чего формируются представления о профессиональной значимости новой информации, делаются теоретические и практические выводы с осмыслением и осознанием клинических и социальных аспектов.

В силу того, что учебный материал сам по себе содержит множество предпосылок и стимулов для возбуждения интереса и мыслительной активности студентов, то эти реальные возможности стараемся максимально использовать. К ним относятся новизна информации, насыщенность наглядными изображениями, хорошая их подача, теоретическая и практическая значимость учебного материала, поставленных вопросов для обобщения изучаемых тем, научный подход к раскрытию сложившихся основных понятий, представлений, глубокая связь с клинической практикой и т.д. В связи с этим приходится постоянно стремиться к тому, чтобы не сводить своё изложение к простому пересказу учебного материала, а делать его более доступным и наглядным, мотивационным и глубоким по содержанию. По необходимости и обстоятельствам в содержание изложения вводим дискуссионные моменты, практические предложения, открывающие перспективу клинического применения полученных знаний. Для создания условий в оказании помощи мыслительной активности «слабым» студентам по ходу изложения содержания приходится вводить приёмы повторности, занимательности, разбивки содержания на логические части, выделяя яркие клинические примеры из собственных наблюдений, стимулирующих их внимание и интерес, развитие клинического мышления.

В процессе формирования ПАС большое значение придаём развитию функционального мышления как важного компонента клинического мышления. В нашем понимании, функциональное мышление студента-медика — это умственная деятельность студента, обращённая на глубокое осмысление и проникновение в сущность изучаемых физиологических функций органов и их взаимос-

вязей в организме человека, позволяющее получать полноценную информацию как при нормальном, так и патологическом их состоянии и применять её в интересах прогноза и диагностики болезней, а также контроля за лечением пациентов. Его развитие ведёт к успешному пониманию позиционных закономерностей расположения внутренних органов и выявлению причинно-следственных зависимостей между ними и патологическими процессами, а также влечёт за собой формирование профессиональных компетентных способностей. Нетрудно заметить, что знание и представление принципов функциональных и топографических связей и зависимостей органов способствуют развитию познавательного интереса к изучаемому материалу. Однако в учебной практике при решении ситуационных задач не всегда акцентируется внимание на развитие функциональной стороны клинического мышления.

Хороший эффект в активизации познавательной и мыслительной деятельности при изложении новых знаний даёт включение в учебный процесс мультимедийного материала занимательного и творческого характера, что способствует возбуждению у студентов более устойчивого познавательного интереса к обучению. Вместе с тем, подобные творческие элементы хорошо вводить на занятии лишь тогда, когда они уместны, удачно монтируются в содержание программного материала и не нарушают его логики, не допускают упрощенчества знаний для усвоения.

В целях усиления познавательной деятельности при изложении нового материала отводим важную роль приёму, связанному с побуждением студентов делать сравнения (сопоставления и противопоставления), соотносить новые знания с ранее приобретёнными и находить применение им в будущем. Сравнение как прием учебной работы и одновременно логический прием познания помогает студентам и особенно слабоуспевающим II группы устанавливать внутренние связи в учебном материале, глубже осознавать его особенности, систематизировать и проводить их обобщение, а также обращать внимание на причины, вызывающие необходимость применения тех или иных требований и правил в клинических условиях.

Сильное влияние на познавательную активность и умственную работоспособность обучающихся оказывает используемый нами проблемный подход к обучению, обеспечивающий ведущую роль самостоятельной мыслительной активности студентов. Известно, что процесс мышления

человека активизируется тогда, когда возникает определённая проблемная ситуация. Это важное положение всегда нужно иметь в виду в процессе обучения, так как содержание учебного материала студенты усваивают в той или иной форме разрешения проблемы. Необходимым педагогическим условием при введении некоторых элементов проблемного обучения является правильное создание у студентов познавательного затруднения, чтобы оно не было слишком лёгким для одних и чрезмерно сложным для других. Важно также определить сильную проблему клинической направленности, поставить вопрос так, чтобы студенты заинтересовались и привлекли все свои знания и мыслительные возможности для его решения. Проблемный же вопрос требует для ответа новых знаний, т.е. творческой активности ума, и это очень значимо влияет на развитие познавательной самостоятельности студента, его клинического мышления. Большую роль в некоторых ситуациях может играть искусное создание преподавателем противоречивой логики в решении проблемной ситуации между знанием и незнанием, с помощью чего можно эффективно управлять вниманием студентов и активизировать их познавательный поиск.

В процессе формирования познавательных интересов у студентов особое значение имеют методы и средства обучения практическим навыкам, начиная с завязывания узлов, принципов остановки кровотечения и др. [12]. При выполнении практических заданий остроту приобретает актуализация качественного применения теоретических знаний, творческого и клинического мышления, способности к самообразованию. Практические упражнения служат стратегической переправой между усвоением первичных теоретических знаний и их применением в клинической практике (первая проба приобретения собственного практического опыта). Они являются важнейшим стимулом и критерием познания, благоприятствуют развитию различных качеств мышления. Важно давать студентам самостоятельные задания по поиску различных вариантов решения проблем в клинической практике. Причём предлагать практические самостоятельные задания необходимо с учётом различной сложности: с одной, двумя, тремя, четырьмя клиническими ситуациями. В таком случае осознание учащимися роли самостоятельности в усвоении знаний будет выступать важным побудительным фактором познавательной активности как главного звена качества познавательной деятельности. Следует отметить, что по мере возникновения

осознания студентами ценности приобретенных медицинских знаний и необходимости более активного самостоятельного их усвоения начинают проявляться первые признаки достаточно высокого уровня ПАС. Недооценка готовности студента к самостоятельной активной учебной работе и его ответственности заметно снижает эффективность познавательного процесса.

Для стимуляции ПАС важнейшее значение имеет формирование у студентов научного мышления и исследовательских способностей [16]. Научный поиск решения проблемы является наиболее высокой стадией познавательной деятельности. Научно-поисковый подход к обучению студентов, в основном третьей группы, реализуется при подготовке рефератов, электронных мультимедийных презентаций, при участии их в работе студенческих кружков и научно-практических конференций. Сопоставляя различные факты, научное мышление позволяет глубже и полнее осмысливать знания, критически анализируя и обобщая их, обнаруживать тенденции, раскрывая при этом новые стороны и детали, которые иногда сразу невозможно увидеть при первом восприятии, что улучшает ориентацию в потоке информации и повышает адаптацию в меняющихся условиях жизни. В итоге формируется способность самостоятельно видеть проблемы и находить правильные пути их решения.

Благоприятную возможность для решения познавательных задач представляет показ научно-технологических перспектив в лечении тех или иных тяжёлых заболеваний. Значительную роль здесь играют моменты коллективной работы студентов (соревнования, олимпиады, взаимный контроль и т.д.). При правильно поставленной практической работе все слабоуспевающие студенты стремятся к тому, чтобы выполнить задания и получить хорошую оценку. При этом студентам с низким и средним уровнем ПАС приходится прикладывать больше умственных и практических усилий, чем хорошо успевающим студентам с высоким уровнем ПАС. В процессе выполнения задания у них нередко наблюдается излишнее напряжение и волнение [10, 11]. Зная об этом, приходится проявлять к таким студентам особую чуткость, заботу и внимание. Неоправданная торопливость и неосторожное избирательное замечание со стороны преподавателя на появление некоторых неудач могут серьезно ущемить их самолюбие, снизить познавательную активность и самостоятельность, затруднить обучение студентов познанию и управлению им.

В процессе выполнения практической рабо-

ты большое значение имеет возбуждение у слабоуспевающих студентов уверенности в обучении и выполнении предложенных заданий с опорой на профессиональные интересы. Поэтому педагогические усилия направляем на то, чтобы убедить их в возможности наверстать упущенное и преодолеть свое отставание. Для этого стремимся, где это уместно, использовать аналогию из различных примеров решения ситуационных клинических задач. Успеха часто достигаем лишь благодаря оказанию систематической и действенной индивидуальной помощи в овладении знаниями, в процессе которой каждый отстающий студент из выделенных групп ощущает свой динамичный рост и обретает веру в преодоление познавательных трудностей. Неудивительно, что более 98% опрошенных нами студентов стали считать занятия интересными, полезными для практической клинической работы. Важно отметить, что студенты к концу 6-го семестра проявляли целенаправленный сопернический интерес как к процессу выполнения заданий, так и к конечному результату. Они были довольны, когда находили верное решение, уверенно и обстоятельно доказывали достоверность полученного результата, опираясь на собственные теоретические знания, демонстрируя свою компетентность и интеллектуальную гибкость, свободный выход за пределы ранее усвоенных знаний. Всё чаще и более уверенно произносились слова «Я сам», что является явным признаком самостоятельности. Возросли объём, фактическая точность, осмысленность, понимание и прочность усвоенного материала, что нашло отражение в повышении средней рейтинговой оценки уровня знаний исследуемых студентов с 6,4 до 7,6. Изучение результатов повышения уровня ПАС студентов в процессе изучения дисциплины позволило выявить, что если на начало изучения дисциплины низкий уровень ПАС был характерен для 18%, средний – 71%, высокий – 11% студентов, то по прошествии семестра уже для 2%, 80% и 18% соответственно. Количество неудовлетворительных оценок на итоговых занятиях сократилось в 1,8 раза. Студенты стали активнее проявлять интерес к занятию в студенческом научном кружке, посещать в свободное от учёбы время кафедру для подготовки к внутривузовскому этапу олимпиады по топографической анатомии и оперативной хирургии, больше интересовались научными исследованиями и демонстрировали стремление к участию в различных конференциях.

В основе всего изложенного лежит соображение о том, что повышение качества обучения и

преодоление отставания студентов в изучении дисциплины связаны с решением двух проблем: с одной стороны, нужно постоянно совершенствовать методику проведения учебных занятий, а с другой – умело применять систему воспитательных педагогических средств воздействия на студентов, с тем чтобы при определённых трудностях потенцировать формирование у них устойчивого познавательного интереса к изучению дисциплины. Также необходимо своевременно и постоянно вырабатывать осознанную познавательную потребность в овладении теоретическими и практическими знаниями, уверенность преодоления встречающихся трудностей. Очень важно находить тот набор методов и приёмов обучения, при которых будут существовать педагогические условия для двухсторонней согласованной и продуктивной учебной деятельности студента и преподавателя, позволяющих полноценно усвоить необходимый объём знаний по дисциплине. Повышение познавательной активности студентов в учебном процессе в значительной степени зависит от целенаправленного соединения педагогического и профессионального мастерства самого преподавателя и выработки осмысленного и заинтересованного отношения студента к самому познавательному процессу. Знания принесут плоды тогда, когда они сочетаются с активностью и глубоким познавательным интересом студента к приобретению и воплощению их в практической профессиональной деятельности.

## Заключение

Основной вывод из изложенного заключается в том, что обучение должно опираться на тесную связь между учебными и профессиональными интересами, потребность в знаниях, умениях и навыках, познавательную активность и самостоятельность, содержательно организованную теоретическую и практическую учебную работу, а также умело осуществляемый индивидуальный подход, базирующийся на практикоориентированной учебной деятельности в сочетании с другими методами и средствами обучения.

Очевидно также, что на основе стимулирования и обеспечения возможности непрерывного развития устойчивого позитивного интереса к дисциплине можно добиться существенных сдвигов в овладении знаниями, обеспечить достижение каждым студентом максимально возможного для него в данный период уровня развития ПАС, обеспечить улучшение успеваемости и в конечном итоге по-



высится у них заинтересованность в будущей профессиональной деятельности. Сформированная познавательная активность и самостоятельность при этом становятся важнейшим условием не только успешности обучения студентов, но и повышения их профессиональной компетентности, социальной ответственности, устойчивой потребности в обновлении знаний, готовности к научно обоснованному подходу к клинической работе в условиях современной реальности. Именно в таких выпускниках вуза больше всего заинтересовано практическое здравоохранение и медицинская наука Республики Беларусь и стран зарубежья.

## Литература

1. Инновационные педагогические разработки преподавателей фармацевтического факультета УО ВГМУ / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь : сб. тр. 9-го съезда фармацевт. работников Респ. Беларусь, Минск, 22 апр. 2016 г. : в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Л. А. Реутской. – Минск : БГМУ, 2016. – Ч. 1. – С. 147–150.
2. Исследование формирования профессиональной компетентности студентов / Н. Ю. Коневалова [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 121–127.
3. Бочкарева, Т. Н. Познавательная активность студентов вузов как психолого-педагогическая проблема / Т. Н. Бочкарева // Соврем. исслед. социал. проблем. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 18–31.
4. Педагогическая диагностика качества учебного процесса в медицинском ВУЗе / В. П. Дейкало [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 177–186.
5. Асильдерова, М. М. Мотивационная основа учебной деятельности и познавательная активность личности студентов / М. М. Асильдерова, В. К. Агарагимова, П. Г. Гасанова // Проблемы соврем. пед. образования. – 2016. – Т. 52, № 7. – С. 33–39.
6. Болгар, Н. Н. Познавательная активность студентов в системе СПО как показатель качества / Н. Н. Болгар, Т. В. Соловьев // Проблемы соврем. пед. образования. – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 69–72.
7. Бахаева, Т. Н. Познавательная активность студентов как детерминанта профессиональной компетентности будущих специалистов / Т. Н. Бахаева // Молодой ученый. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 305–308.
8. Анализ оценки уровня профессионального ориентирования студентов младших курсов лечебного факультета / А. Т. Щастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 103–106.
9. Бидова, Б. Б. Познавательная активность студентов как психолого-педагогическая проблема / Б. Б. Бидова // Образование и воспитание. – 2016. – № 2. – С. 64–66.
10. Городецкая, И. В. Исследование ситуативной и личностной тревожности студентов / И. В. Городецкая, Н. Ю. Коневалова, В. Г. Захаревич // Вестн. ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 120–127.
11. Городецкая, И. В. Оценка уровня учебного стресса у студентов ВГМУ / И. В. Городецкая, О. И. Солодовникова // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 118–128.
12. Асмоловский, А. В. Особенности преподавания оперативной хирургии и топографической анатомии на современном этапе / А. В. Асмоловский, С. В. Шаматкова // Вестн. ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 114–119.
13. Городецкая, И. В. Оценка факторов, положительно и отрицательно влияющих на успеваемость студентов / И. В. Городецкая, В. Г. Захаревич // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 122–128.
14. Купченко, А. М. Практикоориентированные технологии обучения иностранных студентов на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии / А. М. Купченко, В. В. Становенко, Л. И. Шаркова // Вестн. ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 117–118.
15. Самсонова, И. В. Установление и развитие межпредметных связей в формировании клинического мышления на основе академических компетенций в медицинском вузе / И. В. Самсонова, Г. Г. Бурак // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 84–89.
16. Лазуко, С. С. Развитие исследовательских навыков студентов – первый шаг к внедрению модели «Университет 3.0» / С. С. Лазуко, И. В. Городецкая, Н. М. Яцковская // Медицинское образование XXI века: разработка модели «Университет 3.0» [Электронный ресурс] : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 1 нояб., 2019 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т» ; [под ред. А. Т. Щастного]. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 39–40. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с этикетки диска.

Поступила 03.03.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. Konevalova NIu, Gorodetskaia IV, Kugach VV, Kabanova SA. V: Belarus gos med un-t; Reutskiaia LA, red. Innovative pedagogical developments of teachers of the Faculty of Pharmacy, UO VSMU. Aktual'nye voprosy farmatsii Respubliki Belarus': sb tr 9-go s"ezda farmatsevtov rabotnikov Resp Belarus', Minsk, 22 apr 2016 g: v 2 ch. Minsk, RB: BGMU; 2016. Ch 1. P. 147-50. (In Russ.)
2. Konevalova NIu, Gorodetskaia IV, Kabanova SA, Kugach VV. Study of the formation of students' professional competence. Vestn VGMU. 2015;14(5):121-7. (In Russ.)
3. Bochkareva TN. Cognitive activity of university students as a psychological and pedagogical problem. Sovrem Issled Sotsial Problem. 2017;8(1):18-31. (In Russ.)
4. Deikalo VP, Konevalova NIu, Shchupakova AN, Kuntsevich ZS, Semenov VM, Sergievich AV. Pedagogical diagnostics of the quality of the educational process in a medical university. Vestn VGMU. 2010;9(1):177-86. (In Russ.)
5. Asilderova MM, Agaragimova VK, Gasanova PG. Motivational basis of educational activity and cognitive activity of the personality of students. Problemy Sovrem Ped Obrazovaniia. 2016;52(7):33-9. (In Russ.)
6. Bolgar NN, Solovev TV. Cognitive activity of students in the

- SVE system as an indicator of quality. Problemy Sovrem Ped Obrazovaniia. 2019;63(2):69-72. (In Russ.)
7. Bakhaeva TN. Cognitive activity of students as a determinant of professional competence of future specialists. Molodoi Uchenyi. 2010;15(4):305-8. (In Russ.)
8. Shchastnyi AT, Konevalova NIu, Gorodetskaia IV, Kozlovskaya SP, Pobiarzhin VV. Analysis of the assessment of the level of professional orientation of junior students of the medical faculty. Vestn VGMU. 2018;17(3):103-6. (In Russ.)
9. Bidova BB. Cognitive activity of students as a psychological and pedagogical problem. Obrazovanie Vospitanie. 2016;(2):64-6. (In Russ.)
10. Gorodetskaia IV, Konevalova NIu, Zakharevich VG. Research of situational and personal anxiety of students. Vestn VGMU. 2019;18(5):120-7. (In Russ.)
11. Gorodetskaia IV, Solodovnikova OI. Assessment of the level of educational stress among VSMU students. Vestn VGMU. 2016;15(2):118-28. (In Russ.)
12. Asmolovskii AV, Shamatkova SV. Features of teaching operational surgery and topographic anatomy at the present stage. Vestn VGMU. 2019;18(5):114-9. (In Russ.)
13. Gorodetskaia IV, Zakharevich VG. Assessment of factors that positively and negatively affect student performance. Vestn VGMU. 2016;15(4):122-8. (In Russ.)
14. Kupchenko AM, Stanovenko VV, Sharkova LI. Practice-oriented technologies for teaching foreign students at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. Vestn VGMU. 2019;18(1):117-8. (In Russ.)
15. Samsonova IV, Burak GG. Establishment and development of interdisciplinary connections in the formation of clinical thinking based on academic competencies in a medical university. Vestn VGMU. 2018;17(4):84-9. (In Russ.)
16. Lazuko SS, Gorodetskaia IV, Iatkovskaia NM. The development of students' research skills is the first step towards the implementation of the "University 3.0" model. V: M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', UO "Vitebskii gos ordena Druzhy narodov med un-t"; Shchastnyi AT, red. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: razrabotka modeli "Universitet 3.0" [Elektronnyi resurs]: sb materialov mezhdunar nauch-prakt konf, Vitebsk, 1 noiab, 2019 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2019. R. 39-40. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)

Submitted 03.03.2021

Accepted 15.04.2021

#### Сведения об авторах:

Овсяник Д.М. – старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9439-5095>.

#### Information about authors:

Ovsyanik D.M. – senior lecturer of the Chair of Operative Surgery & Topographic Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9439-5095>.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. E-mail: [ovsyanik.dmitriy@yandex.ru](mailto:ovsyanik.dmitriy@yandex.ru) – Овсяник Дмитрий Мечиславович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Operative Surgery & Topographic Anatomy. E-mail: [ovsyanik.dmitriy@yandex.ru](mailto:ovsyanik.dmitriy@yandex.ru) – Dmitry M. Ovsyanik.

## **ВЫСШЕЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ БССР В ВОПРОСАХ ПОМОЩИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ (1950-1960 гг.)**

**ПЕРЕВАЛОВ Я.О.**

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 104-108.

## **HIGHER MEDICAL EDUCATION OF THE BSSR: MAIN ASPECTS OF ASSISTANCE TO PRACTICAL HEALTH CARE IN THE 1950s AND 1960s**

**PEREVALOV Y.O.**

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

Vestnik VGMU. 2021;20(2):104-108.

---

### **Резюме.**

На протяжении периода 1950-1960-х гг. высшее медицинское образование занимало одну из ключевых позиций в системе здравоохранения БССР. После преодоления медико-санитарных последствий Великой Отечественной войны и восстановления основных фондов перед системой здравоохранения БССР стояли дальнейшие задачи по увеличению числа лечебных учреждений и количества врачей-специалистов, улучшению качества оказания медицинской помощи населению. Все эти и многие другие задачи невозможно было бы решить без всесторонней помощи высшего медицинского образования.

Цель исследования – показать ключевые этапы развития высшего медицинского образования БССР в вопросах помощи практическому здравоохранению в 1950-1960-х гг.

Исследование осуществлено на основе архивных данных, хранящихся в фондах Национального архива Республики Беларусь, Государственного архива Витебской области, научно-исторической литературы, находящейся в Национальной библиотеке Республики Беларусь, Витебской областной библиотеке имени В.И.Ленина, а также информации, уже введенной в научный оборот. В исследовании были использованы специальные исторические методы: историко-генетический, историко-сравнительный и историко-системный.

*Ключевые слова:* высшее медицинское образование, медицинская наука, медицинские институты, практическое здравоохранение, медицинские кадры.

### **Abstract.**

During the period of the 1950s and 1960s, higher medical education occupied one of the key positions in the health care system of the BSSR. After overcoming the medical and sanitary consequences of the Great Patriotic war and restoring fixed assets, the BSSR health care system faced further challenges to increase the amount of medical institutions and the number of doctors, and to improve the quality of providing medical care to the population. All these and many other tasks could not be solved without the comprehensive assistance of higher medical education.

The purpose of the study is to show the key stages of the development of higher medical education in the BSSR in the field of practical health care in the 1950s and 1960s.

The research was carried out on the basis of archival data stored in the collections of the National Archive of the Republic of Belarus, the State Archive of Vitebsk Region, scientific and historical literature from the National Library of the Republic of Belarus, the Vitebsk Regional Library named after V. I. Lenin, as well as information already introduced into scientific parlance. Special historical methods were used in this study: historical-genetic, historical-comparative, and historical-systemic.

*Key words:* higher medical education, medical science, medical institutions, practical health care, medical personnel.

Медицинские институты БССР на этапах своего исторического развития в 50-60-х гг. XX столетия оказывали всестороннюю помощь органам практического здравоохранения республики. Научные работники институтов входили в состав ученых советов Наркомздрава и Министерства здравоохранения БССР, занимали должности городских, областных и республиканских специалистов в области медицины, возглавляли бригады и отряды по выявлению и изучению заболеваемости среди населения, разрабатывали конкретные мероприятия по лечению и профилактике заболеваний [1].

С середины 50-х гг. для населения Беларуси начинался новый этап развития. Правительством страны были проделаны шаги на пути определенной децентрализации социальных и экономических отношений. В системе здравоохранения Беларуси государственная политика была направлена на реализацию принципов государственной (общественной) медицины. Это означало, что государство проводило определенную социальную политику по улучшению условий труда, быта, формированию здорового образа жизни населения. Всё это определило суть профилактики, включающей в себя медицинские, санитарно-технические, гигиенические меры. Все эти и многие другие задачи, которые стояли перед системой здравоохранения БССР, не могли бы быть решены без активного участия медицинских институтов Беларуси, которые постоянно оказывали помощь практическому здравоохранению страны [2].

На протяжении 1950-1960-х гг. медицинские институты БССР работали в тесной взаимосвязи с практическим здравоохранением, медицинские институты на всех этапах своей деятельности V-VI пятилеток (1951-1955; 1956-1960) оказывали большую помощь органам здравоохранения и лечебным учреждениям в планировании развития медико-санитарного дела, в

разрешении вопросов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, в укреплении здоровья населения, в повышении его трудоспособности. Новые научные разработки сотрудников медицинских институтов постоянно внедрялись в практику здравоохранения [3]. В этот исторический период развития государство постоянно стремилось приблизить медицинскую помощь населению, сделать её как можно доступнее. На финансирование сферы здравоохранения республики регулярно выделялись денежные средства. Объём финансирования на здравоохранение БССР постоянно увеличивался, что можно увидеть из таблицы 1. Также за рассматриваемый период существенно выросли бюджетные расходы на медицинскую помощь из расчёта на одного жителя республики, что приведено в таблице 2.

Проводимая финансовая и организационная поддержка государства системы здравоохранения БССР, таким образом, привела к расширению сети лечебных учреждений Беларуси, т.е. к увеличению их количества (по состоянию на 1955 г. в БССР работало 867 больничных учреждений, 426 женских и детских консультаций), что в свою очередь впоследствии привело к острой потребности во врачебных кадрах [4]. Однако потребность в кадрах 1950-1960-х гг. определялась не только увеличивавшимся количеством лечебных учреждений, но и возrastавшим количеством инфекционных заболеваний если сравнивать с послевоенным периодом восстановления народного хозяйства. Так, возросла общая заболеваемость по таким инфекционным заболеваниям как скарлатина, дифтерия, дизентерия, однако уже к 1960 г. ситуация намного улучшилась. Тем не менее борьба с инфекционными заболеваниями постоянно требовала регулярного пополнения кадрового состава врачей (табл. 3).

Все эти и многие другие проблемы необходимо было оперативно решать, т.к. отрасль

Таблица 1 – Объёмы финансирования отрасли здравоохранения БССР, в т.ч. расходы на физкультуру и спорт (источник: данные статистического сборника «Народное хозяйство БССР» 1961 г.)

| 1951 г.      | 1955 г.      | 1960 г.        |
|--------------|--------------|----------------|
| 63,4 млн.руб | 79,9 млн.руб | 134,4 млн.руб. |

Таблица 2 – Расходы из расчёта на одного жителя БССР (источник: данные статистического сборника «Народное хозяйство БССР» 1961 г.)

| 1950 г.        | 1955 г.         | 1960 г.         |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 8 руб. 50 коп. | 10 руб. 24 коп. | 16 руб. 42 коп. |

Таблица 3 – Заболеваемость населения БССР инфекционными болезнями (источник: архивные материалы Национального архива Республики Беларусь, Фонд – 46, Опись – 18. Дело – 2, лл. – 4-17)

| Годы | Брюшной тиф  |             | Скарлатина   |             | Дифтерия     |             | Дизентерия   |             | Коклюш       |             | Грипп и ОРЗ  |             |
|------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|      | абсол. число | на 100 тыс. | абсол. число | на 100 тыс. | абсол. число | на 100 тыс. | абсол. число | на 100 тыс. | абсол. число | на 100 тыс. | абсол. число | на 100 тыс. |
| 1945 | 4909         | 77,6        | 4380         | 69,8        | 4539         | 71,25       | 2025         | 31,8        | 2722         | 42,7        | 125793       | 1974,6      |
| 1950 | –            | –           | 23525        | 303,7       | 5010         | 64,69       | 10125        | 120,4       | –            | –           | –            | –           |
| 1960 | 709          | 8,66        | 9678         | 118,2       | 3567         | 43,55       | 9678         | 118,2       | 22747        | 277,7       | 561826       | 6859,7      |

Примечание: за 1950 г. в фондах Национального архива Республики Беларусь отсутствуют данные о заболеваемости брюшным тифом, коклюшем, гриппом и ОРЗ.

здравоохранения остро нуждалась во врачебных кадрах. Для решения задач по кадровому обеспечению отрасли на протяжении 1950-1960-х гг. Министерство здравоохранения БССР систематически увеличивало наборы студентов в медицинские вузы республики [5]. В целях поддержки структуры здравоохранения, улучшения работы системы здравоохранения, обеспечения подготовки медицинских кадров и развития медицинской науки в западном регионе Беларуси в 1958 году в Гродно был открыт медицинский институт, на обучение было зачислено 250 человек (Постановление Совета Министров БССР №541 от 9 августа 1958 г.; приказ Министерства здравоохранения БССР №75 от 14 августа 1958 г.) [5].

Немаловажное значение в вопросах помощи практическому здравоохранению имела медицинская наука. Новые научные разработки учёных медицинских институтов на протяжении 1950-1960-х гг. постоянно внедрялись в практику здравоохранения. Среди ярких представителей медицинской науки, работавших в медицинских институтах республики, можно выделить представителей, которые своими научными достижениями внесли весомый вклад в практическое здравоохранение БССР: Могилевчик З.К., который был одним из главных инициаторов создания санитарной службы БССР; Стельмашенок И.М. разработал методы операций по созданию искусственного пищевода и резекции прямой кишки при раке с сохранением сфинктера, его новаторские предложения по использованию бормашины для введения спицы Киришнера и специальной скобы для скелетного вытяжения были внедрены в практическую хирургию; Коваленок М.И. занимался диагностикой и лечением болезней желудка, печени, сердечно-сосудистых заболеваний; Голуб Д.М. исследовал компенсаторные приспособления в вегетативной нервной системе. На этой основе теоретически и экспериментально разработаны прин-

ципы образования новых сосудистых и нервных путей, которые активно использовались в клинической практике [6, 7]; внедрены в медицинскую практику 1950-1960-х гг. научные исследования по изучению роли микроэлементов в организме человека и окружающей среде Леонова В.А.; перинатальной патологии Гулькевич Ю.В.; закономерностей формы и размеров полукружных каналов внутреннего уха позвоночных животных и человека Ибрагимовой З.И.; обнаружение роста нервных волокон и нервных окончаний при гипоксии как компенсаторная реакция на недостаточность кислорода Миленкова С.М. [8].

Большие достижения научных коллективов медицинских институтов в 1950-1960-х гг. были достигнуты в вопросах профилактики гипертонической болезни, атеросклероза и коронарной недостаточности, по аспектам терапевтического и хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, проблеме болезней крови. Практически важные результаты были получены при разработке новых оперативных методов в пластической хирургии, при изучении и профилактике травматизма в отраслях промышленности [9].

Многие научные проблемы практического здравоохранения данного периода в медицинских институтах БССР традиционно разрабатывались совместно с коллективами двух и более кафедр. К комплексной научно-исследовательской работе привлекались практикующие врачи как республиканских (подчинённых Министерству здравоохранения БССР), так и региональных медицинских учреждений (подчинённых облздравотделам), и клинических баз [10].

## Заключение

Благодаря слаженной работе медицинских институтов и органов здравоохранения БССР на ру-

Таблица 4 – Рождаемость, смертность и «чистый» прирост населения БССР (источник: данные статистического сборника «Народное хозяйство БССР» 1961 г.)

| Годы    | Число родившихся на 1000 жителей | Число умерших на 1000 жителей | Чистый прирост населения на 1000 жителей |
|---------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| 1950 г. | 25,1                             | 7,9                           | 17,2                                     |
| 1955 г. | 24,6                             | 7,3                           | 17,3                                     |

Таблица 5 – Численность врачей и больничных коек в БССР (источник: данные статистического сборника «Народное хозяйство БССР» 1961 г.)

| Годы                              | 1950 г. | 1955 г. | 1965 г. |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|
| Численность врачей, в т.ч. зубных | 7210    | 9457    | 18900   |
| Число больничных коек             | 32046   | 41525   | 80000   |

Таблица 6 – Численность населения БССР (тыс.чел.) (источник: данные статистического сборника «Народное хозяйство БССР» 1961 г.)

| Годы    | Всего | Городское | Сельское |
|---------|-------|-----------|----------|
| 1956 г. | 7992  | 2084      | 5908     |
| 1961 г. | 8233  | 2745      | 5488     |

беже 1950-1960-х гг. удалось решить многие задачи практического здравоохранения. Были предприняты меры к ликвидации создавшегося разрыва в обеспеченности врачевными кадрами, в т.ч. западных регионов республики, немаловажное значение тут имело как открытие медицинского института в г. Гродно, так и расширение набора студентов в функционировавшие ранее медицинские институты республики; нормализация санитарно-эпидемиологического состояния и уровня заболеваемости; внедрение в практику достижений медицинской науки, разрабатываемой в медицинских институтах. Все эти комплексные действия по кооперации работы медицинских институтов БССР и практического здравоохранения привели к улучшению оказания медицинской помощи, уменьшению уровня смертности (табл. 4), увеличению численности врачей, числа больничных коек (табл. 5), естественного («чистый» прирост населения обозначался по статистическим сборникам народного хозяйства БССР, СССР до 1960-х гг.) прироста населения, что в конечном итоге привело к росту численности населения всей республики (табл. 6).

## Литература

1. Государственный архив Витебской области (ГАВО). – Фонд 2853. – Оп. 1. – Д. 1.
2. Лисицин, Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение : учеб. для вузов / Ю. П. Лисицин. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 520 с.
3. Государственный архив Витебской области (ГАВО). – Фонд 2853. – Оп. 1. – Д. 27.
4. Народное хозяйство Белорусской ССР в 1968 г. / ЦСУ при Совете Министров БССР. – Минск, 1969. – 536 с.
5. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). – Фонд 46. – Оп. 9. – Д. 2.
6. Государственный архив Витебской области (ГАВО). – Фонд 2853. – Оп. 1. – Д. 10.
7. Государственный архив Витебской области (ГАВО). – Фонд 2853. – Оп. 1. – Д. 49.
8. Шишко, Е. И. Развитие высшего медицинского образования в БССР (1921-1961 гг.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Шишко ; МГМИ. – Минск, 1966. – 21 с.
9. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). – Фонд 46. – Оп. 11. – Д. 596.
10. Государственный архив Витебской области (ГАВО). – Ф. 2853. – Оп. 1. – Д. 75.

Поступила 08.12.2020 г.  
Принята в печать 15.04.2021 г.

## References

1. State Archives of Vitebsk Region (GAVO). Fond 2853. Op 1. D 1. (In Russ.)
2. Lisitsin IuP. Public health and healthcare: ucheb dlia vuzov. Moscow, RF: GEOTAR-MED; 2002. 520 p.
3. State Archives of Vitebsk Region (GAVO). Fond 2853. Op 1. D 27. (In Russ.)
4. TsSU pri Sovete Ministrov BSSR. The national economy of the Byelorussian SSR in 1968. Minsk, RB; 1969. 536 p. (In Russ.)
5. National Archives of the Republic of Belarus (NARB). Fond 46. Op 9. D 2. (In Russ.)
6. State Archives of Vitebsk Region (GAVO). Fond 2853. Op 1. D 10. (In Russ.)
7. State Archives of Vitebsk Region (GAVO). Fond 2853. Op 1. D 49. (In Russ.)
8. Shishko EI; MGMI. Development of higher medical education in the BSSR (1921-1961): avtoref dis kand med nauk. Minsk, RB; 1966. 21 p. (In Russ.)
9. National Archives of the Republic of Belarus (NARB). Fond 46. Op 11. D 596. (In Russ.)
10. State Archives of Vitebsk Region (GAVO). F. 2853. Op 1. D 75. (In Russ.)

*Submitted 08.12.2020*

*Accepted 15.04.2021*

## Сведения об авторах:

Перевалов Я.О. – старший преподаватель кафедры социально-гуманитарных наук, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

Perevalov Y.O. – senior lecturer of the Chair of Social Sciences & Humanities, 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 социально-гуманитарных наук. E-mail: yaroslav\_perevalov@inbox.ru – Перевалов Ярослав Олегович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Social Sciences & Humanities. E-mail: yaroslav\_perevalov@inbox.ru – Yaroslav O. Perevalov.

## ПРЕБЫВАНИЕ В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКЕ г. УЛЬМА (ГЕРМАНИЯ)

КАМЕНДРОВСКАЯ А.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 109-115.

## STAY IN THE ULM UNIVERSITY CLINIC (GERMANY)

KAMIANDROUSKAYA A.A.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(2):109-115.

---

### Резюме.

В марте 2020 года в течение 2 недель я находилась в Университетской клинике Ульма. Моя стажировка проходила на базе отделения общей и висцеральной хирургии.

Работа в клинике построена таким образом, что в обсуждении лечения пациентов участвуют не только хирурги, но и врачи смежных специальностей, стажеры и студенты. А на утренних конференциях обязательно присутствуют реаниматолог, рентгенолог, эндоскопист.

В операционном блоке имеется все необходимое оборудование в достаточном количестве. Предоперационная подготовка проводится анестезиологической бригадой в предоперационной. Особая роль отводится теплоизоляции пациента с использованием специальных одеял, защите глаз пациента с помощью пластыря и периоперационной антибиотикопрофилактике.

В состав операционной бригады, кроме оперирующего хирурга и двух основных ассистентов, обязательно входит студент. Непрерывное обучение старшими хирургами младших хирургов.

В послеоперационном периоде все лекарственные средства заряжаются в инфузоматы в суточной дозировке, что упрощает работу среднего медицинского персонала, а также снижает риск инфицирования катетеров.

При поступлении в медицинский университет конкурс составляет более 20 человек на место, конкуренция изначально очень высока. Все врачи работают в единой команде, нет категоричного разделения на кафедры и отделения.

Две недели, проведенные в Университетской клинике Ульма, сформировали мое представление о медицинской помощи и медицинском образовании в Германии, познакомили с особенностями работы хирургической службы и техническими особенностями выполнения оперативных вмешательств.

*Ключевые слова:* университетская клиника, Ульм, Германия, стажировка, хирургия.

### Abstract.

In March 2020 I was in the Ulm University Clinic for 2 weeks. My internship course took place on the basis of the department of general and visceral surgery.

The work in the clinic is structured in such a way that not only surgeons but also doctors of the adjoining specialties, trainees and students participate in the discussion of patients' treatment. And at the morning conferences, a resuscitator, a radiologist and an endoscopist must always be present.

The operating unit has all necessary equipment in sufficient quantity. Preoperative preparation is carried out by the anesthetic team in the preoperative room. A special role is given to the patient's thermal isolation using special blankets, protection of the patient's eyes with a patch, and perioperative antibiotic prophylaxis.

In addition to the operating surgeon and two main assistants, the operating team obligatorily includes a student. Continuous training by senior surgeons of junior ones is practiced.

Basic surgical instruments are represented with everything you need.

In the postoperative period all drugs are charged into infusion machines at a daily dosage, which simplifies the work of paramedical personnel and also reduces the risk of catheter infection.



When entering a medical university the competition is initially very high (more than 20 people per place). All doctors work in a unified team, there is no strict division into university chairs and clinic departments. Two weeks spent in the Ulm University Clinic have shaped my understanding of medical care and medical education in Germany, acquainted me with the specificity of the surgical service and the technical features of performing surgical interventions.

*Key words: university clinic, Ulm, Germany, internship, surgery.*

---

Летом 2019 года произошло мое знакомство с профессором Hans Beger, который был приглашен в качестве основного лектора на Республиканскую научно-практическую конференцию с международным участием «Новые концепции в хирургии поджелудочной железы». Конференция была организована на базе Витебского государственного медицинского университета доцентом Орловским Ю.Н. под руководством ректора вышеуказанного университета, профессора Щастного А.Т. (рис. 1).

Во время пребывания в Витебске профессора Hans Beger мы неоднократно беседовали на различные темы, в том числе и его биографии. Hans Beger является одним из самых известных хирургов по общей и висцеральной хирургии в Германии. В период с 1982 по 2001 год был заведующим отделением общей и висцеральной хирургии в Ульмском университете. Его всемирная репутация исходит из опыта в хирургии поджелудочной железы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Профессор Beger работал президентом национальных и международных обществ в области гастроэнтерологии, хирургии желудочно-кишечного тракта и молекулярной

биологии. Был президентом Немецкого общества гастроэнтерологов и вице-президентом Общества хирургии пищеварительного тракта. Более 40 лет работает в области хирургической гастроэнтерологии, уделяя особое внимание гепатобилиарной хирургии и хирургии поджелудочной железы, и обучил более 50 хирургов, которые в настоящее время занимают лидирующие позиции в Германии и во всем мире. Он создал Европейскую исследовательскую группу по раку поджелудочной железы (ESPAC) и Фонд по борьбе с раком поджелудочной железы в Германии, чтобы содействовать исследованиям в области понимания молекулярных механизмов и разрабатывать более эффективные стратегии медикаментозного и хирургического лечения. Hans Beger получил множество международных наград за свою клиническую и исследовательскую работу. Является главным редактором журнала *Langenbecks Archives of Surgery* и написал 24 книги и более 740 оригинальных статей, которые были опубликованы в основном в ведущих международных журналах. Помимо научной работы является одним из основателей Немецкого общества висцеральной хирургии. Недавно был удостоен звания



Рисунок 1 – Профессор Hans Beger с членами организационного комитета конференции под руководством ректора, профессора А.Т. Щастного.



Рисунок 2 – Университетская клиника г. Ульма (Германия).

почетного стипендиата Американского колледжа хирургов.

На церемонии открытия конференции «Новые концепции в хирургии поджелудочной железы» профессор Hans Beger был удостоен звания «Почетный доктор ВГМУ».

В рамках международного сотрудничества при согласии руководства университета меня делегировали на стажировку по общей и висце-

ральной хирургии в Германию. В марте 2020 года в течение 2 недель я находилась в Университетской клинике Ульма (рис. 2).

### **Общее описание клиники**

Университетская клиника Ульма – самая молодая из университетских клиник в Баден-Вюртемберге (Германия). Ежегодно в клинике лечится около 50 000 пациентов, 300 000 амбулаторных ежеквартальных обращений. В 2012 году клиника открыла современный корпус для хирургических отделений. В клинике работает около 6000 сотрудников [1].

Хирургия представлена четырьмя основными направлениями:

1. Общей и висцеральной хирургией (Allgemein- und Viszeralchirurgie).
2. Травматологией, хирургией кисти, пластической и реконструктивной хирургией (Unfall-, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie).
3. Кардиохирургией, торакальной и сосудистой хирургией (Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie).
4. Нейрохирургией (Neurochirurgie).

Моя стажировка проходила на базе отделения общей и висцеральной хирургии. Руководит отделением профессор, доктор Doris Henne-Bruns, заместителем является профессор, доктор Marko Kornmann. Хочется отметить, что все врачи клиники и средний медицинский персонал очень



Рисунок 3 – А.А. Камендровская с профессором Marko Kornmann.



Рисунок 4 – А.А. Камендровская с профессором Andreas Hillenbrand.

радушно приняли меня и старались поделиться своими знаниями и опытом (рис. 3, 4).

Основные направления в работе отделения общей и висцеральной хирургии: общая хирургия, хирургия грыж, хирургия щитовидной железы, хирургия ожирения, хирургия пищевода и желудка, хирургия печени и поджелудочной железы, колоректальная хирургия, хирургическая эндоскопия.

### **Организация работы в клинике**

Начало рабочего дня в 7:00. В 7:30 проводится утренняя конференция, на которой присутствуют руководители отделения, все врачи, ассистенты, студенты. Также проводится еще одна конференция в 14:00. Примечательно, что на обеих конференциях присутствуют врач-реаниматолог и врач-рентгенолог. На утренней конференции дежурные врачи докладывают о поступивших по экстренным показаниям пациентах и выполненных за время дежурства операциях. Кроме этого, решаются текущие вопросы перед началом операций. На дневной конференции обсуждаются пациенты, подготовленные на операцию на следующий день, изучаются их данные компьютерной томографии (КТ), эндоскопии. Все ключевые материалы КТ выводятся на экран и комментируются врачом-рентгенологом. Студенты и ассистенты представляют данные каждого пациента, диагноз и тактику лечения, а в обсуждении участвуют на равных врачи всех возрастов. Таким образом, молодые специалисты учатся выделять ключевые моменты в состоянии и результатах обследования пациента, правильно формулировать диагноз, разрабатывать тактику лечения. Примечательно, что мнение даже самого молодого врача будет внимательно выслушано и обсуждено старшими коллегами.

В 7:45 – обход в реанимации (отделении интенсивной терапии). На каждое отделение есть своя реанимация, разделенная на две зоны. В первой зоне находятся пациенты, которые нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких, а во второй – более стабильные пациенты, которые не требуют респираторной поддержки.

Обход проводится руководителем клиники либо его заместителем, обязательно принимает участие один из старших врачей, врач-реаниматолог. Студенты и ассистенты не присутствуют на этом обходе. При этом в палату к пациенту заходят не всегда. Если необхо-

димо осмотреть живот пациента или выполнить перевязку, старший врач надевает одноразовый хирургический халат и перчатки. После обхода руководитель клиники либо заместитель оставляют свою подпись в листе интенсивной терапии пациента, таким образом визируя свое согласие с планом ведения пациента.

Начало операций в 8:00. Пациент подается в операционную в 7:00. Сначала он транспортируется в предоперационную, где проводится подготовка, о которой подробнее будет сказано ниже.

### **Структура операционного блока**

Перед тем как попасть в оперблок, все сотрудники проходят через санпропускник, где они переодеваются в одежду, предназначенную для ношения в оперблоке. Из своей одежды разрешается оставить только нижнее белье и носки. В отдельной комнате находятся хирургические костюмы всех размеров, а также обувь и шапочки. Запрещено ношение часов, колец и браслетов. Никто из сотрудников не может попасть в операционный блок не переодевшись. Так же, как и не может выйти в остальную часть клиники в одежде, предназначенной для оперблока. В конце рабочего дня одежда складывается в контейнеры, а обувь вешается на специальные подставки и увозится на обработку.

В операционном блоке имеется необходимое для проведения операции оборудование в достаточном количестве (лапароскопические стойки, аппараты для быстрой внутривенной инфузии, устройство вакуумной доставки биологического материала и др.).

На входе в оперблок висит большой экран с перечнем операций, которые уже проводятся либо запланированы на сегодня. Информация представлена в реальном времени. Отследить эту информацию можно с любого компьютера клиники, что значительно экономит время и сокращает передвижения персонала по клинике.

В операционной имеется зона, в которой работают анестезиологи, и зона, в которой работают хирурги и операционные сестры. Эти зоны отграничены между собой операционным бельем.

Санитарок в нашем понимании там нет. Все необходимые действия по подключению оборудования, подаче шовного материала и необходимых расходников выполняются второй операционной сестрой. Уборкой между операциями и в конце рабочего дня занимаются представители клининговых компаний.

В операционной расположен компьютер, с помощью которого можно посмотреть всю информацию о пациенте в общей базе (историю болезни), а также с его помощью операционные сестры вводят данные об израсходованном шовном материале и расходниках, что упрощает задачу по снабжению операционных. Также на экран этого компьютера выводится запись операции с камеры лапароскопической стойки или с камеры, установленной в ручке операционной лампы. При необходимости можно сделать фото (скриншоты) или записать часть видео. Эти материалы подшиваются в историю болезни пациента и сохраняются в базе. Это помогает избегать недоразумений, а также играет огромную роль в разборе жалоб и при судебных разбирательствах.

Кроме этого, в операционной находятся два экрана для выполнения лапароскопических операций (для хирурга и для операционной сестры), экран лапароскопической стойки не используется для проведения операции, так как качество изображения там значительно хуже. Также в операционной расположен большой экран для выведения на него изображения КТ или МРТ пациента, которое выполняется в обязательном порядке всем пациентам (например, при операциях на щитовидной железе – область шеи и грудной клетки, при операциях на поджелудочной железе – брюшная область и тд.).

### ***Предоперационная подготовка***

Предоперационная подготовка проводится анестезиологической бригадой в предоперационной. Всем пациентам выполняется постановка периферических венозных и артериальных катетеров, постановка центрального венозного катетера, катетеризация мочевого пузыря, катетеризация перидурального пространства. Все манипуляции выполняет врач.

Особая роль отводится теплоизоляции пациента с использованием специальных одеял, защите глаз пациента с помощью пластыря и предоперационной антибиотикопрофилактике.

### ***Операция***

Подготовка пациента к операции (укладка на операционном столе и подготовка операционного поля) осуществляется нестерильной операционной сестрой и студентом. Бритье пациента выполняется на операционном столе. Используется одноразовое операционное белье, адаптированное под различные виды операций.

В состав операционной бригады, кроме оперирующего хирурга и двух основных ассистентов, обязательно входит студент. Обучение происходит как до операции, так и во время операции. Обсуждаются ключевые моменты оперативного вмешательства, тактика предоперационного и послеоперационного ведения пациента. Непрерывное обучение старшими хирургами младших хирургов. Младшие хирурги под руководством старших выполняют различные этапы операции. Обязательной задачей студента является ушивание раны (подкожной жировой клетчатки и кожи), а также наложение послеоперационных повязок. Другие курсанты и студенты могут присутствовать в операционной и наблюдать за ходом операции.

Развитое техническое оснащение операций: при необходимости можно выполнить интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ), обязательно выводится на экран изображение КТ пациента. При операциях на щитовидной и паращитовидной железах обязателен контроль за состоянием возвратного нерва и вагуса с использованием нейромонитора. Изображения кривой перед началом операции и после удаления железы сохраняются и подшиваются в историю болезни пациента.

Базовый хирургический инструментарий представлен всем необходимым и располагается на трех столах. Первый малый операционный стол включает в себя инструменты, которые используются прямо сейчас, второй малый операционный стол – инструменты, которые понадобятся позже. На третьем, большом операционном столе, находятся инструменты, которые не планируется использовать во время операции, но при необходимости они могут быстро включаться в работу. Мытье, обработка и доставка инструментов в операционную осуществляется специальной компанией, а не операционными сестрами.

На каждой операции широко используются коагуляция, как монополярная, так и биполярная.

Шовный материал представлен нитями, необходимыми для адекватного выполнения операции. Для завязывания лигатур используется плетеный шовный материал, для прошивания – мононить. В основном используются PDS, Vicryl, Prolene.

При работе с полыми органами широко используются степлерные устройства.

Оптимальность хирургического доступа

достигается путем использования широких разрезов и ранорасширителей. Косметичность достигается уже в процессе зашивания раны. Ушивание раны производится непрерывным швом. Кожа ушивается непрерывным внутрикожным швом рассасывающейся нитью при любых операциях.

При наложении анастомоза в клинике используется ручной двухрядный шов, при лапароскопических операциях – ручной однорядный либо аппаратный шов.

Широко используются вакуумные аспирационные системы не только для лечения гнойных ран, но и при операциях на брюшной полости (например, для second look).

### ***Послеоперационный период и ведение медицинской документации***

В послеоперационном периоде все лекарственные средства заряжаются в инфузоматы в суточной дозировке, что упрощает работу среднего медицинского персонала, а также снижает риск инфицирования катетеров.

В медицинской карте используется много иллюстраций при описании статуса пациента и методов лечения. Согласие пациента на операцию и анестезию изложено на нескольких страницах, где подробно описаны возможные методы оперативного лечения и техника наркоза, а также перечислены все возможные осложнения, вплоть до летального исхода.

### ***Медицинское образование в Германии***

Обучение длится 6 лет. Образование является бесплатным (оплачивается только семейный сбор в размере 100-300 евро). При поступлении в медицинский университет конкурс составляет более 20 человек на место, конкуренция изначально очень высока.

Обучение начинается с доклинического этапа, который длится 2 года. В течение этого времени студенты изучают фундаментальные дисциплины. После чего сдается государственный экзамен. Студенты, успешно сдавшие экзамен, могут продолжить обучение. При неудовлетворительной оценке студент может повторно сдать экзамен, однако таких случаев мало, так как изначально идет очень качественный отбор среди абитуриентов.

Далее следует клинический этап, который длится 3 года. Шестой год обучения – практический год, в течение которого студенты постоян-

но находятся в клинике, участвуют в операциях и ведении пациентов. После чего сдается второй государственный экзамен.

Специализация длится от 5 до 7 лет в зависимости от выбранного направления.

Также в образовании для желающих предусмотрена докторантура (PhD), длящаяся от 3 до 5 лет, во время которой соискатели получают стипендию, а также могут претендовать на получение различных грантов.

### ***Здравоохранение в Германии***

В стране обязательная система социального и медицинского страхования. Нет поликлиник. Все консультации и первичная помощь осуществляются семейными врачами. Свободный больничный доступ по обычной страховке предполагает только посещение гинеколога или стоматолога, все остальные консультации только после направления семейного врача.

Вторичная медицинская помощь оказывается в клиниках (стационарно или амбулаторно).

Третичной помощью занимаются крупные центры, оказывающие наиболее сложные и дорогие услуги (онкология, трансплантология и др.).

### ***Особенности организации хирургической службы***

Методичность в образовании хирурга – от простейших манипуляций до выполнения сложнейших операций.

Нет категоричного разделения на кафедры и отделения. Все врачи работают в единой команде. Также нет разделения на онкологов и хирургов. Онкологические пациенты оперируются в базовых отделениях, а затем отправляются к онкологам для дальнейшего лечения методами химио- и лучевой терапии.

Разнонаправленная специализация и владение принципами интенсивной терапии.

Владение основными диагностическими методами. Хирурги владеют базовыми методами ультразвуковой диагностики, а также могут свободно интерпретировать результаты КТ и МРТ, что позволяет лучше ориентироваться в состоянии пациента. Для того чтобы сделать документальное заключение, необходим сертификат (врач-рентгенолог, врач-эндоскопист и т.д.).

Мультидисциплинарное одномоментное обсуждение пациентов, что позволяет найти наиболее оптимальный метод лечения пациента, а также расширяет кругозор врачей.

## Заключение

Две недели, проведенные в Университетской клинике Ульма, сформировали мое представление о медицинской помощи и медицинском образовании в Германии, познакомили с особенностями работы хирургической службы и техническими особенностями выполнения оперативных вмешательств.

Благодаря работе в Витебском государственном медицинском университете у меня появилась возможность знакомиться с коллегами из других стран, постоянно совершенствоваться и повышать свой уровень оказания медицинской

помощи, а также внедрять полученные знания в практику.

## Литература

1. Universitätsklinikum Ulm [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.uniklinik-ulm.de/>. – Дата доступа: 03.03.2021.

*Поступила 13.01.2021 г.*

*Принята в печать 15.04.2021 г.*

## References

1. Universitätsklinikum Ulm. Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/>. [Accessed 03th Mar 2021].

*Submitted 13.01.2021*

*Accepted 15.04.2021*

## Сведения об авторах:

Камендровская А.А. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2089-7201>.

## Information about authors:

*Kamiandrouskaya A.A. – lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2089-7201>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК.  
E-mail: [kamendroshka@mail.ru](mailto:kamendroshka@mail.ru) – Камендровская Алина Анатольевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining.  
E-mail: [kamendroshka@mail.ru](mailto:kamendroshka@mail.ru) – Alina A. Kamiandrouskaya.



## К ЮБИЛЕЮ АНАТОЛИЯ ТАДЕУШЕВИЧА ЩАСТНОГО 60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Что такое 60 лет? С одной стороны, это долгий путь. С другой, когда человек сам обзревает этот путь, ему кажется, что прошло одно мгновение. Вот такое оно, время. Оно существует само по себе как физическая константа, но оно же воспринимается как долгий путь или как одно мгновение, в зависимости от точки зрения. Но в этот временной промежуток укладывается существенная часть человеческой жизни, и эта жизнь имеет свое начало. Начало пути А.Т.Щастного было положено с приходом весны, 1 марта 1961 года, в самом сердце нашей страны, в маленьком городе Клецке.

Детство, школа, а затем осознанный выбор – медицина. В Витебский медицинский институт Анатолий Тадеушевич поступил в 1978 году семнадцатилетним юношей. Студентов тех лет не нужно было каким-то образом искусственно «мотивировать» в плане учебы. Достаточной мотивацией было само поступление в институт, поэтому учились много и упорно. Конечно же, жизнь не ограничивалась только учебой. Анатолий Тадеушевич всегда был активным спортсменом. В институте спортивная жизнь студента Щастного начиналась с межкурсовых футбольных поединков. Однако ему этого было мало, и он выступил инициатором создания институтской футбольной команды и все годы учебы был ее капитаном. Команда входила в десятку лучших в городе и с успехом участвовала в городских соревнованиях. На областном профсоюзном футбольном турнире именно команда мединститута представляла профсоюз медработников и играла в финале. Выходила команда и на всесоюзный уровень, участвуя в первенстве медицинских ВУЗов. Все, кто знал Анатолия Тадеушевича в студенческие годы, вспоминают его как человека активного, душевного, отзывчивого. Со многими, особенно с друзьями по спорту, он поддерживает отношения и сейчас, несмотря на большую занятость.

Интернатура в Витебской областной клинической больнице была хорошей школой и давала возможность, при желании самого интерна, почерпнуть много необходимого для начала самостоятельной работы. Интерн Щастный много дежурил, а где, как не на дежурствах, бок о бок с опытнейшими хирургами, приобретает бесценный опыт диагностики, дифференциальной диагностики, техники манипуляций и оперативных вмешательств?

Первое место работы – Центральная районная больница Оршанского района. Она располагалась в городе Барани. В больнице было 60-коечное хирургическое отделение, которое работало активно, было на хорошем счету. Никаких ограничений по объему оперативных вмешательств по неотложной хирургии никто не ставил. Проводились плановые операции. Анатолий Тадеушевич активно включился в работу и быстро проявил себя как грамотный и мыслящий молодой специалист. Трехлетняя работа в районной больнице также послужила хорошей школой для начинающего хирурга. Она прививала

чувство ответственности при принятии решений, выполнении операций, давала практические представления об организационной структуре хирургической службы, что понадобилось позднее, во время работы в должности главного хирурга Витебской области.

Именно там, в Барани, перспективного хирурга приметил профессор Юрий Борисович Мартов. С этого момента начинается сотрудничество двух больших хирургов – состоявшегося и будущего.

В 1998 году А.Т.Щастный поступает в клиническую ординатуру при кафедре общей хирургии. Начинается новый этап становления Анатолия Тадеушевича, уже как сотрудника клинической больницы. Это совершенно иной уровень. Это высокий хирургический профессионализм, помноженный на академический подход к диагностике и лечению. Работа в клинической больнице просто понуждает к повседневному совершенствованию знаний, потому что невозможно оставаться со старым багажом среди людей, которые все время движутся вперед. Но клиническая ординатура – это только шаг в совершенствовании практических знаний и умений, а обстановка на кафедре, пронизанная атмосферой научного поиска, заставляет думать по-другому, стимулирует творческую составляющую.

Под руководством профессора Ю.Б. Мартова в 2000-ом году ассистентом кафедры общей хирургии А.Т. Щастным была успешно защищена кандидатская диссертация на тему: «Выбор метода завершения оперативного вмешательства у больных распространенным перитонитом». Это сейчас мы легко оперируем таким понятием, как «программированная релапаротомия», а тогда использование этого метода было далеко не очевидным, так что исследование А.Т. Щастного было на пике научной новизны и практической значимости.

В 1998 году была воссоздана кафедра хирургии факультета повышения квалификации ВГМУ, и в 2000 году молодой, перспективный, но уже опытный, сложившийся хирург и преподаватель был переведен на должность доцента этой кафедры. Для А.Т. Щастного сразу изменился объем хирургической и в корне изменился характер педагогической работы. Пришлось общаться с коллегами, с которыми, в отличие от студентов, говоришь на одном языке. Более того, в любой группе курсантов всегда есть специалисты высокого уровня, хорошо знакомые с современной научной литературой. Поэтому уровень преподавателя системы повышения квалификации должен быть еще выше и всегда на острие современных знаний. Все это не только оказалось под силу Анатолию Тадеушевичу, но и вывело его в разряд наиболее уважаемых преподавателей кафедры. Работая в должности доцента, в 2005 году А.Т. Щастный выполнял роль главного хирурга Витебского облздравотдела. Эта работа познакомила его с организационными принципами формирования хирургической службы в целом.



На операции в Витебской областной клинической больнице.

Организационные способности, впервые проявившиеся у Анатолия Тадеушевича в студенческие годы при создании практически с нуля институтской футбольной команды, дали новый импульс при создании областного научно-практического центра «Хирургия заболеваний печени и поджелудочной железы» на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» и формировании команды единомышленников в этом нелегком деле. Кроме того, по его личной инициативе и с его участием в 2014 году на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» была начата практическая работа по трансплантации органов и тканей.



Но стремление заниматься научной работой никогда не покидало Анатолия Тадеушевича. Первый опыт работы с пациентами, страдающими панкреатитом, А.Т. Щастный получил еще в клинике общей хирургии, поэтому он прекрасно понимал, какой это тяжелый хлеб. Тем не менее, темой его дальнейшего научного исследования явился именно панкреатит.



Кафедра хирургии ФПК и ПК.

Упорный труд у операционного стола и с научным материалом позволил Анатолию Тадеушевичу, при научном консультировании профессора Александра Николаевича Косинца, подготовить докторскую диссертацию: «Дуоденумсохраняющие операции в лечении хронического панкреатита», которая была успешно защищена в 2013 году. Новые авторские разработки в виде оригинальной методики проксимальной резекции поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом, новые технологии, в том числе и лапароскопические резекции поджелудочной железы (впервые такая резекция в Беларуси была выполнена А.Т. Щастным), привлекают в ВГМУ на учебу большое количество специалистов, желающих освоить новые методы лечения этой тяжелой патологии. Анатолий Тадеушевич щедро передает свои знания и умения и на выездных циклах – в Витебском онкодиспансере, в Брестской областной больнице и других лечебных учреждениях. Успешно работает научно-практический центр. Много публикаций, патентов, инструкций МЗ РБ, кандидатская диссертация, защищенная учеником А.Т. Щастного М.И. Кугаевым, монография. Работы А.Т. Щастного настолько современны, что вызывают интерес в большом хирургическом мире. Сотрудничество с институтом им. А.В.Вишневского (Россия), состоявшееся по инициативе этого института, с немецкими коллегами. Анатолий Тадеушевич Щастный является действительным членом Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, членом Европейской панкреатологической ассоциации.



В 2015 году Анатолий Тадеушевич стал ректором нашего университета и продолжает быть научным руководителем Центра и профессором теперь уже объединенной кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК. Спокойный, уверенный в себе, основательный, позитивный человек, высококлассный специалист, ученый и педагог, он сразу приобрел авторитет среди сотрудников и студентов.

Его труд высоко оценен. Он награжден Почетной грамотой Национального собрания Республики Беларусь, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», медалью «За

трудовые заслуги», почетными грамотами местных органов власти и общественных организаций.

Анатолий Тадеушевич Щастный занимает активную социально-политическую позицию. Был избран членом Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь шестого (2016-2019 гг.) и с 2019 года седьмого созыва. Является членом Постоянной комиссии Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь по законодательству и государственному строительству,

членом Комиссии Парламентского Собрания по социальной и молодежной политике, науке, культуре и гуманитарным вопросам.

В 2020 году А.Т. Щастный являлся доверенным лицом кандидата в Президенты Александра Григорьевича Лукашенко, в 2021 году избран делегатом на VI Всебелорусское народное собрание депутатами районного Совета депутатов двадцать восьмого созыва.

Анатолий Тадеушевич Щастный – член первичной организации РОО «Белая Русь» учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Анатолий Тадеушевич Щастный – член первичной профсоюзной организации сотрудников учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Белорусского профессионального союза работников здравоохранения.

С целью профилактики заболеваемости среди учащихся и оздоровления детей в процессе обучения А.Т. Щастный в 2018 году был инициатором реализации программы «Здоровый школьник – здоровая нация».

По инициативе Анатолия Тадеушевича с 2017 по 2019 годы был реализован ряд образовательных проектов совместно с компанией NatiVita.

Является председателем Витебской областной федерации хоккея.

## **Годы устойчивого развития университета**

С 18 марта 2015 года Щастный А.Т. работает ректором учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Анатолий Тадеушевич уделяет пристальное внимание всем направлениям деятельности Университета, курирует и координирует работу по достижению наилучших результатов.

### 2015 год

Университет стал членом Евразийской Ассоциации университетов, Международной ассоциации медицинского образования, Европейской ассоциации фармацевтических факультетов, Ассоциации медицинских учебных заведений в Европе.

С целью расширения географии набора, реализации принципа многовекторности в привлечении иностранных абитуриентов и, вместе с этим, повышения доступности образования для иностранных граждан ВГМУ развивает программу образовательных и экзаменационных центров Университета за рубежом. Начал работу образовательный центр ВГМУ в ДСР Шри-Ланка. В настоящее время в этой стране уже функционируют 3 образовательных центра в таких крупных городах, как Коломбо, Канди и Негомбо.

Для развития государственно-частного партнерства в сфере научных исследований и консолидации усилий фармацевтических компаний Витебской области по выводу на рынок инновационной продукции ВГМУ выступил одним из инициаторов создания первого медико-фармацевтического кластера в Республике Беларусь – Союза медицинских, фармацевтических и научно-образовательных организаций «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты».

### 2016 год

Впервые были организованы дистанционные подготовительные курсы по химии и биологии на английском и русском языках для иностранных граждан, желающих поступить в ВГМУ. В период с февраля по июль на курсах прошли обучение 36 слушателей из 9 стран мира.

Открыт Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения – образовательный центр коллективного доступа, реализующий современные организационные формы и методы обучения в медицинском образовании в рамках развития непрерывного профессионального образования в сфере здравоохранения.

В Университете создан репозиторий открытого доступа, который в 2019 году занял 4 место в Беларуси в Международном рейтинге Webometrics Transparent Ranking of Repositories, в мире – 350-е место среди 3000 репозиториев.

Создано обособленное подразделение «Центр трансфера медицинских и фармацевтических технологий». Деятельность Центра направлена на коммерциализацию результатов научных исследований,

развитие научно-технического сотрудничества и материально-технической базы Университета. ВГМУ зарегистрирован в качестве субъекта инновационной инфраструктуры (в части деятельности обособленного подразделения «Центр трансфера медицинских и фармацевтических технологий»).

Создан Совет молодых ученых. Молодые ученые ВГМУ многократно становились обладателями стипендий Президента, лауреатами премий Витебского областного исполнительного комитета талантливым молодым ученым.

В Университете создан единственный в Республике Беларусь народный факультет «Здоровьесбережение». Основное направление работы факультета – формирование у населения мотивации на здоровый образ жизни, практическое ознакомление с современными диагностическими и восстановительными технологиями.

По итогам года Университет награжден Золотой медалью «Брэнд года 2016» в номинации «Социально ответственный брэнд», категория «Работа с локальными сообществами».

#### 2017 год

Завершена модернизация отделения пластической хирургии Клиники ВГМУ. По используемым материалам, медицинскому оборудованию и оснащению отделение пластической хирургии Клиники ВГМУ является одним из самых современных в городе и республике.

На основании Постановления Совета Министров Республики Беларусь произведена безвозмездная передача Университету 3-этажного здания бывшей медсанчасти телезавода. В настоящее время ведутся работы по размещению на его базе Центра практической подготовки и симуляционного обучения в рамках проекта «Модернизация системы здравоохранения Республики Беларусь», финансируемого за счет средств Займа Международного банка реконструкции.

Завершено строительство общежития № 7 Университета.

Пройдена государственная аккредитация по специальностям высшего образования II ступени 1-79 80 17 «Психиатрия и наркология» и 1-79 80 23 «Общественное здоровье и здравоохранение», специальности переподготовки руководящих работников и специалистов, имеющих высшее образование 1-81 02 78 «Общая врачебная практика».

Подписан договор об открытии образовательного центра ВГМУ в Ливане. Достигнуты договоренности о создании образовательного центра ВГМУ в Султанате Оман. Заключено соглашение о создании экзаменационного центра ВГМУ в Кувейте.

На основании результатов инспекции РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» получено разрешение МЗ РБ на проведение клинических испытаний на базе Клиники ВГМУ лекарственных средств 2-4 фазы сроком до 27.12.2022 г.

В процессе формирования своей научно-педагогической школы А.Т. Щастным создана лаборатория экспериментальной трансплантологии для развития новых научных направлений в сфере трансплантации органов и тканей, а также повышения квалификации специалистов в области трансплантологии. Кроме этого, в образовательный процесс введена учебная дисциплина «Трансплантация органов и тканей».

По итогам года Университет награжден Золотой медалью «Брэнд года 2017» в номинации «Социально ответственный брэнд», категория «Работа с локальными сообществами».

Университет был удостоен диплома II степени за участие в XVII Республиканской выставке научно-методической литературы, педагогического опыта и творчества учащейся молодежи «Правильный профессиональный выбор – уверенное будущее молодого поколения» в г. Минске.

#### 2018 год

Состоялось торжественное открытие общежития № 8. Обеспеченность студентов местами в общежитии составила 100%.

Университетом приобретено здание производственно-административного корпуса по адресу: г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 77 площадью 7759,2 кв. м, на базе которого предусмотрено создание современного учебно-лабораторного корпуса для студентов и сотрудников ВУЗа.

Возобновлен набор граждан Республики Беларусь на стоматологический факультет.

Получен грант на реализацию кредитной мобильности студентов и преподавателей в рамках программы Эразмус+ на период 2018-2020 гг. с Университетом г. Кордова (Испания).

Заключено соглашение с образовательным центром Каплан Медикал по подготовке иностранных студентов к сдаче экзамена на получение лицензии на медицинскую деятельность в США (USMLE).

Запущены образовательный/экзаменационный центры Университета в Ливане (города Триполи и Сайда).

Создан Центр профессионального мастерства. В структуру центра вошли 8 лабораторий. В работе каждой лаборатории принимают участие от 3 до 10 кафедр Университета, что обеспечивает мультидисциплинарный подход к образовательному процессу. Тематика предусматривает углубленную практическую подготовку.

Создан учебно-научно-производственный центр «Фармация».

Открыто обособленное подразделение «Филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии и хирургии ФПК» на базе областной больницы г. Могилева.

По итогам года Университет награжден Серебряной медалью «Брэнд года 2018» в номинации «Социально ответственный брэнд», категория «Здоровье и качество жизни человека-интеграция через медицину, образование и спорт».

По итогам Республиканского фестиваля творчества студенческой и учащейся молодежи «Артвакацыі-2018» Университету была вручена Благодарность Министерства образования Республики Беларусь «За многолетнюю плодотворную деятельность по сохранению традиций и популяризацию достижений любительских коллективов, содействие развитию инновационных форм молодежного творчества».

ВГМУ стал победителем районного этапа областного смотра-конкурса на лучшую организацию идеологической работы в трудовых коллективах Витебской области.

По итогам работы за 2018 год ВГМУ был занесен на Доску почета г. Витебска.

#### 2019 год

Состоялось торжественное открытие столовой после реконструкции.

Следуя за мировыми тенденциями в высшем образовании, ВГМУ начал осуществлять набор на обучение иностранных граждан дважды в год, что позволит создать спрос на обучение и оптимизировать процесс отбора абитуриентов.

Университет успешно прошел подтверждение государственной аккредитации на соответствие заявленному виду и по специальностям. Получен сертификат о государственной аккредитации по специальности «Педагогическая деятельность на английском языке».

ВГМУ стал единственным вузом Республики Беларусь, вошедшим в общий релиз рейтинга THE University Impact Rankings 2019 (466 вузов из 76 стран). ВГМУ занял общую позицию 301+.

По инициативе ректора в Университете продолжена традиция празднования дня рождения ВГМУ. К 85-летию ВГМУ вышло юбилейное издание «История становления и развития ВГМУ в документах и фотографиях».

1 ноября 2019 года ВГМУ отметил 85-летний юбилей. За подготовку высококвалифицированных специалистов, значительный вклад в развитие научно-практического международного сотрудничества в сфере медицинского образования ВГМУ награжден Почётной грамотой Совета Министров Республики Беларусь.

Университет был удостоен диплома III степени в номинации «Гражданско-патриотическое воспитание молодежи» за методические материалы «Гражданско-патриотическое и духовно-нравственное воспитание студенческой молодежи в сотрудничестве с Белорусской Православной Церковью», диплома II степени за эффективную идеологическую и воспитательную работу и качественное представление педагогического опыта за участие в XVIII республиканской выставке научно-методической литературы, педагогического опыта и творчества учащейся молодежи, посвященной Году малой родины.

ВГМУ стал победителем районного и областного этапов смотра-конкурса на лучшую организацию идеологической работы в трудовых коллективах Витебской области.

По итогам работы за 2019 год ВГМУ был занесен на Доску почета г. Витебска.

#### 2020 год

Проведен сертификационный плановый аудит на соответствие требованиям СТБ ISO 9001-2015 в Национальной системе подтверждения соответствия Республики Беларусь и требованиям DIN EN ISO 9001:2015 в Немецкой системе аккредитации, на основании которого Университет получил сертификаты соответствия СТБ ISO 9001-2015 и DIN EN ISO 9001:2015 до 2023 года.

Запущена программа подготовительных курсов для иностранных граждан на английском языке, а

также получено разрешение и начат набор иностранных абитуриентов на онлайн-подготовительные курсы.

На базе платформы дистанционного обучения ВГМУ создан дистанционный курс по обучению и информированию врачей практического здравоохранения по диагностике и лечению COVID-19.

ВГМУ вошёл в TOP 700 World leading Universities с наиболее высокой позицией среди всех входящих в него белорусских вузов и в рейтинг Umultirank (Германия) (представлен в его релизе на 2020 год).

Подписано соглашение о запуске совместной образовательной программы по типу 2+4 с университетским колледжем им. Линкольна (Малайзия).

Создана лаборатория профессионального мастерства «Наука».

Сотрудниками Университета были защищены 3 докторские диссертации, а всего с 2015 года аспирантами и докторантами университета успешно защищены 12 докторских и 61 кандидатская диссертации. Двадцать один аспирант и пятнадцать молодых ученых были удостоены стипендии Президента Республики Беларусь.

Химико-фармацевтическая лаборатория прошла периодический контроль и подтвердила соответствие новой версии стандарта ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

В Клинике ВГМУ открыт центр клинических исследований для проведения клинических исследований лекарственных средств II-IV фаз и медицинских изделий по заказам фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций. В сотрудничестве с Центром трансфера медицинских и фармацевтических технологий и профессорско-преподавательским составом ВГМУ начата реализация 4 программ клинических испытаний.

На основании Приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь ВГМУ отнесен к организации оказания консультативной медицинской помощи 4 (республиканского) уровня. Заключен трехсторонний договор между ГУ «Республиканский центр организации медицинского реагирования», ГУЗО Витебского облисполкома и ВГМУ об организации проведения врачебных консультаций (консилиумов).

В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по Covid-19 в ВГМУ были созданы мобильные бригады для круглосуточного оказания консультативной медицинской помощи пациентам г. Витебска, Витебской и Могилевской областей, сформированы студенческие медицинские отряды и направлены в больницы и поликлиники г. Витебска и Витебской области.

На базе ВГМУ созданы Центр экстренного телемедицинского консультирования, научно-практический центр дезинфектологии.

На базе Клиники ВГМУ запущена ПЦР-лаборатория для осуществления тестирования на COVID-19.

Весной 2020 года идеологическим центром ВГМУ была разработана и размещена на сайте Университета Интернет-площадка, посвященная 75-летию Великой Победы. Здесь нашли отражение материалы научно-практической конференции, итоги смотра-конкурса студенческих работ, презентации лучших докладов.

Университет развивается, выводя на новый уровень материально-техническую базу, применяя в своей практике современные технологии в сфере высшего медицинского образования, и уверенно смотрит в будущее. Ученые Университета вносят вклад в развитие фундаментальной и клинической медицины и фармации, разрабатывая и внедряя новые высокотехнологичные операции, новые методы лечения и новые лекарственные средства, что приоритетно для Республики Беларусь как социально ориентированного государства.

ВГМУ сегодня – это инновационно-ориентированный и социально ответственный университет, являющийся одним из лидеров в Беларуси по многоуровневой подготовке конкурентоспособных и востребованных специалистов здравоохранения и фармации.

Университет стремится к достижению высокого качества образовательной, научной и клинической деятельности, соответствующего уровню лучших отечественных и зарубежных медицинских школ, на основе инновационных технологий, реализации эффективной модели социального партнерства между ВГМУ, обществом, системой здравоохранения и регионом, направленного на улучшение здоровья населения и увеличение его долголетия.

*Ректорат университета*

## РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНЛАЙН-СЕМИНАР «МЕТОДЫ И ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КЛИНИЧЕСКИХ БАЗАХ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ»

6 апреля 2021 г. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет провел онлайн-семинар «Методы и формы организации образовательного процесса на клинических базах в условиях коронавирусной инфекции». В семинаре приняли участие как преподаватели медицинских университетов и медицинских колледжей Республики Беларусь, так и представители практического здравоохранения. На семинаре были обсуждены следующие вопросы: участие студентов ВГМУ в оказании помощи практическому здравоохранению, современные подходы к организации информационно-методической поддержки образовательного процесса, организация клинических практических занятий со студентами на клинических кафедрах, реализация профессиональных компетенций в условиях коронавирусной инфекции.

Публикуем некоторые доклады участников семинара.

### РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ЯКОВЛЕВА Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

*«... в трудности найдите возможность...»  
Альберт Эйнштейн*

Не вызывает сомнения утверждение о том, что «новый тип экономики вызывает новые требования, предъявляемые к выпускникам вузов, среди которых все больший приоритет получают требования системно организованных интеллектуальных, коммуникативных, рефлексизирующих, самоорганизующих, моральных начал, позволяющих успешно организовать деятельность в широком социальном, экономическом, культурном контекстах» [1].

Современное качественное образование должно соответствовать уровню научно-технического прогресса, являться междисциплинарным, соответствовать интересам, возможностям и индивидуальным особенностям студентов, иметь проблемный характер, широко использовать информационные технологии, обеспечивать мониторинг результатов образовательной деятельности на основе использования современных информационно-коммуникационных технологий [2, 3].

В ситуации распространения инфекции COVID-19 система образования вообще, и медицинского образования в частности, испытывает небывалые трудности, связанные с необходимостью формирования профессиональных компетенций в процессе подготовки студентов, особенно при обучении в условиях удаленного доступа.

Компетентностный подход рассматривается как важнейший фактор обеспечения качества высшего образования.

История становления компетентностного подхода берет начало с 60-х годов XX века (рис. 1). Основы компетентностного подхода и терминология (компетенции/компетентность) исторически были сформированы в области бизнеса и управления. Именно на третьем этапе (с 90-х годов прошлого века) компетентность рассматривается как научная категория применительно к образованию, очерчивается круг компетенций как желаемый результат образования.

Компетентностный подход – это приоритетная ориентация образования на его результаты: формирование необходимых общекультурных и профессиональных компетенций, самоопределение, социализацию, развитие индивидуальности и самоактуализацию. Данный подход нацелен не на увеличение объема информированности человека в различных предметных областях, а на развитие его способно-



Рисунок 1 – Этапы становления компетентностного подхода.

сти самостоятельно решать проблемы в незнакомых ситуациях [4]. Реализация основных направлений компетентностного подхода является приоритетной для высшего медицинского образования.

Сформулировано 3 принципа компетентностного подхода:

1. Принцип прообраза будущей профессиональной деятельности.
2. Принцип самоорганизации.
3. Принцип индивидуализации.

Компетентностный подход предполагает:

- максимальную степень самоопределения в профессии;
- тесную взаимосвязь обучения с профессиональной деятельностью;
- способность адаптироваться к изменяющимся условиям деятельности;
- активность личности в процессе получения профессионального образования.

Распространение инфекции COVID-19 привнесло определенные особенности в образовательный процесс:

- незнакомая ранее ситуация как для преподавателей, так и для студентов;
- необходимость обеспечения безопасности для здоровья студентов при обучении на клинических кафедрах;
- внезапность перевода на обучение в удаленном доступе;
- неизвестность в отношении продолжительности данной ситуации;
- технические сложности (необходимость наличия интернет-соединения, его нестабильность, освоение новых платформ для дистанционного обучения) [5].

В организации учебного процесса в связи с пандемией коронавирусной инфекции можно выделить два периода: первый период – с апреля по июнь 2020 года, а второй период – с сентября 2020 года и по настоящее время.

С 10.03.2020 года по распоряжению ректора университета было ограничено проведение клинических обходов со студентами в отделениях анестезиологии и реанимации.

С 04.04.2020 года в связи с выявлением случаев заболеваний среди студентов была осуществлена их изоляция в трех общежитиях медицинского университета.

А с 08.04.2020 года был организован образовательный процесс с использованием технических средств обучения в удаленном доступе в соответствии с расписанием учебных занятий кафедры.

С 29.10.2020 года проводится чтение лекций в удаленном доступе с использованием технических средств в видеоформате.

На кафедре поликлинической терапии ведется преподавание нескольких дисциплин, основной из

которых является учебная дисциплина «Поликлиническая терапия». Обучение студентов осуществляется на базе 7 клинических поликлиник г. Минска.

Задачи изучения и преподавания дисциплины «Поликлиническая терапия» состоят в приобретении студентами академических, социально-личностных и профессиональных компетенций (табл. 1).

Надо отметить тот факт, что формированию целого ряда академических и социально-личностных компетенций способствовало обучение в удаленном доступе. А именно, это все социально-личностные компетенции и некоторые из академических:

- уметь работать самостоятельно;
- иметь навыки, связанные с использованием технических устройств, управлением информацией и работой с компьютером;
- уметь учиться, повышать свою квалификацию в течение всей жизни.

Специфическая особенность медицинского образования такова, что превалирующее число формируемых профессиональных компетенций будущего врача тесно связано с формами обучения, требующими личного присутствия.

Практическое обучение предусматривает отработку навыков по овладению:

- методикой опроса, физикального обследования пациента, составления рационального плана обследования, лечения и профилактики заболеваний в амбулаторных условиях, индивидуальной программы медицинской реабилитации пациента;
- навыками оформления медицинской документации, выписки рецептов;
- принципами составления плана диагностических и лечебно-оздоровительных мероприятий для диспансерной группы пациентов с заболеваниями терапевтического профиля, оценки эффективности и качества их диспансеризации;
- методикой проведения различных форм санитарно-гигиенического просвещения населения;
- способами оказания скорой медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Образовательный процесс в удаленном доступе предполагает как проведение онлайн-занятий, так и активное использование возможностей электронных учебно-методических комплексов (ЭУМК) с регистрацией учебных достижений студентов на онлайн-сервисе «Электронный журнал».

Онлайн-занятия требуют как от преподавателя, так и от студента определенных творческих усилий. Надо отметить, что кардинальных отличий от обычных занятий нет. Преподаватель использует наработанные методики и стиль преподавания. Осуществляет разработку плана занятия, подбирает источники информации. При этом необходимо избегать информационной перегрузки занятия, грамотно распределять имеющиеся ресурсы для достижения образовательного эффекта. А совершенствование методов преподавания возможно при наличии обратной связи от студентов.

Онлайн-занятия позволяют комбинировать различные методы обучения: визуально-наглядные методы (демонстрация с экрана персонального компьютера или рассылка материалов по e-mail); проблемно-ориентированное обучение; дискуссии (синхронные и асинхронные); составление схем-алгоритмов по вопросам дифференциальной диагностики основных синдромов (как в группах, так и индивидуально). Все это позволяет нам осуществить проверку навыков клинического мышления и принятия решений.

Студентам перед занятием или во время него по электронной почте рассылались бланки документов (например, бланк листка нетрудоспособности, бланк рецепта врача и иная документация). Разрабатывались индивидуальные задания для итоговой проверки навыков оформления медицинской документации.

Особая роль в осуществлении образовательного процесса в удаленном доступе отводится ЭУМК, формирование которых началось еще в 2012 году. На кафедре разработаны ЭУМК по всем преподаваемым дисциплинам и для всех курсов.

Так, в ЭУМК к разным темам занятий есть аудиозаписи (например, аускультации легких), видеозаписи (осмотр пациента с конкретной патологией), а также набор тестов (входящий тестовый контроль, контроль усвоенных знаний) и набор ситуационных задач по тематике занятия.

Пандемия COVID-19 требует дополнительных знаний о вирусе, об особенностях коронавирусной инфекции у детей, беременных, пациентов хирургического профиля, пациентов с сахарным диабетом и т.д.. Для подготовки квалифицированных специалистов, способных противостоять подобным



Таблица 1 – Перечень компетенций, формируемых при изучении дисциплины «Поликлиническая терапия»

|   |  |
|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>Академические компетенции</b></p> <p>Студент должен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.</li> <li>- Владеть системным и сравнительным анализом.</li> <li>- Владеть исследовательскими навыками.</li> <li>- Уметь работать самостоятельно.</li> <li>- Быть способным порождать новые идеи (обладать креативностью).</li> <li>- Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.</li> <li>- Иметь навыки, связанные с использованием технических устройств, управлением информацией и работой с компьютером.</li> <li>- Обладать навыками устной и письменной коммуникации, владеть профессиональной и научной лексикой.</li> <li>- Уметь учиться, повышать свою квалификацию в течение всей жизни.</li> </ul>  | <p style="text-align: center;"><b>Социально-личностные компетенции</b></p> <p>Студент должен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Обладать качествами гражданственности.</li> <li>- Быть способным к социальному взаимодействию.</li> <li>- Обладать способностью к межличностным коммуникациям.</li> <li>- Владеть навыками здоровьесбережения.</li> <li>- Быть способным к критике и самокритике.</li> <li>- Уметь работать в команде.</li> </ul> |
| <p style="text-align: center;"><b>Профессиональные компетенции</b></p> <p>Студент должен быть способен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Применять знания о строении и функции организма в норме и патологии, особенностях популяционного уровня организации жизни.</li> <li>- Использовать знания основных физических, химических, биологических и физиологических закономерностей жизнедеятельности организма человека в норме и патологии.</li> <li>- Использовать знания общепрофессиональных и специальных дисциплин для сохранения собственного здоровья и пропаганды здорового образа жизни.</li> <li>- Владеть основными методами защиты работников и населения от возможных последствий аварий, катастроф, стихийных бедствий.</li> <li>- Использовать методы статистического, исторического, экономического анализа в изучении и прогнозировании показателей здоровья населения, заболеваемости, в оценке деятельности организаций здравоохранения и врачей, в определении эффективности лечебно-профилактических мероприятий и диспансеризации населения.</li> <li>- Проводить профилактические мероприятия среди населения, в том числе с использованием современных информационных технологий.</li> <li>- Оказывать медицинскую помощь при наиболее распространенных заболеваниях, травмах, расстройствах, включая неотложные и угрожающие жизни пациента состояния.</li> <li>- Использовать лечебно-диагностическую аппаратуру.</li> <li>- Применять современные методы диагностики и лечения заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи.</li> <li>- Применять приемы и методы восстановительного лечения.</li> <li>- Уметь самостоятельно приобретать и использовать в практической деятельности новые знания и навыки, в том числе в новых областях знаний.</li> <li>- Проводить диагностику здоровья человека.</li> <li>- Использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять знания и умения, полученные по общепрофессиональным дисциплинам для сохранения, восстановления и укрепления здоровья населения.</li> <li>- Применять навыки профессионального поведения (деонтологии), знать и соблюдать нормы медицинской этики.</li> <li>- Владеть основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, иметь навыки работы с компьютером как средством получения и управления информацией.</li> <li>- Работать с научной литературой и создавать личную научно-практическую информационную базу данных.</li> <li>- Планировать и проводить научно-практические исследования с использованием принципов доказательной медицины.</li> <li>- Готовить и оформлять результаты научных исследований для опубликования.</li> <li>- Организовывать свой труд на научной основе с использованием компьютерных технологий обработки информации.</li> <li>- Проводить профессиональное обучение среднего и младшего медицинского персонала, учебные занятия со студентами, курсантами, слушателями, планировать и проводить воспитательную работу с обучающимися.</li> <li>- Готовить методическое обеспечение обучения.</li> <li>- Планировать и реализовывать мероприятия, направленные на повышение квалификации врача.</li> <li>- Обобщать и способствовать распространению современных медицинских знаний.</li> <li>- Взаимодействовать со специалистами смежных специальностей.</li> <li>- Анализировать и оценивать собранные данные.</li> <li>- Управлять процессами оказания медицинской помощи.</li> <li>- Вести переговоры, разрабатывать документы для подписания с другими заинтересованными участниками.</li> <li>- Готовить доклады, материалы к презентациям и представлять их.</li> <li>- Пользоваться глобальными информационными ресурсами.</li> <li>- Владеть современными средствами телекоммуникаций.</li> <li>- Знать и использовать в работе нормативно-правовую документацию, регламентирующую деятельность системы здравоохранения.</li> </ul> |  |

событиям, требуется предоставлять данную информацию студентам из достоверных источников.

С этой целью руководство университета инициировало прямые трансляции в сети интернет, так называемые стримы или «живые эфиры», которые проводились профессорско-преподавательским составом университета по различным аспектам коронавирусной инфекции.

Всего проведено 16 эфиров, все видеозаписи которых размещены на сайте университета в свободном доступе.

**Заключение.** Таким образом, в условиях распространения инфекции руководство университета и профессорско-преподавательский состав кафедр приложили максимум усилий для создания возможности формирования профессиональных навыков у наших студентов.

Очевидно, что организация учебного процесса в современных условиях – это умелое сочетание традиционного подхода с элементами дистанционного обучения, что может быть увлекательным и весьма эффективным в аспекте реализации профессиональных компетенций у студентов, получающих высшее медицинское образование.

### Литература

1. Болонский процесс: середина пути / под науч. ред. д-ра пед. наук, проф. В. И. Байденко. – Москва : Исслед. центр проблем качества подготовки специалистов : Рос. Новый Ун-т, 2005. – 379 с.
2. Инновационный образовательный процесс как основа подготовки современного специалиста / Л. В. Чупрова [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 864.
3. Толстобоков, О. Н. Современные методы и технологии дистанционного обучения [Электронный ресурс] / О. Н. Толстобоков. – Москва : Мир науки, 2020. – Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/37MNNPM20.pdf>. – Дата доступа: 15.04.2021. – Загл. с экрана.
4. Ефремова, Н. Ф. Компетенции в образовании: формирование и оценивание / Н. Ф. Ефремова. – Москва : Нац. образование, 2012. – 416 с.
5. Алексеева, А. Ю. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: проблемы и пути решения / А. Ю. Алексеева, З. З. Балкизов // Мед. образование и проф. развитие. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 8–24.

## РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «МЕДИЦИНСКИЙ УХОД»

ПРОНЬКО Т.П.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Важнейшая задача учебы в медицинском ВУЗе – соответствие подготовки специалиста требованиям практического здравоохранения.

В настоящее время симуляционное обучение (СО) – обязательный компонент профессиональной подготовки. Оно использует модель профессиональной деятельности с целью предоставления возможности каждому обучающемуся выполнить профессиональную деятельность или ее элемент в соответствии с профессиональными стандартами. Студент должен отреагировать на возникшую ситуацию таким образом, как он это сделал бы в реальной жизни. Важнейшие преимущества СО – обучение без вреда пациенту и объективная оценка достигнутого уровня профессиональной подготовки каждого специалиста. Основной недостаток СО – его высокая стоимость.

Основой симуляционного обучения являются стандартные модули имитационного обучения (СИМ). СИМ предполагает только практические занятия. Каждый СИМ, реализуемый в виде тренингов, должен обязательно иметь следующие четыре части: 1) входной контроль уровня подготовленности, инструктаж об имитации, получение задания (до 20% времени), 2) непосредственное выполнение заданий, 3) обсуждение выполнения (дебрифинг), 4) итоговое выполнение (до 10% времени). На вторую и третью части должно отводиться не менее 70% времени.

Появление возможности использования лаборатории практического обучения в нашем университете стало для нас разумным и необходимым дополнением в учебном процессе. Использование возможностей лаборатории уже с первого курса позволяет студентам освоить основные медицинские

манипуляции и процедуры медицинского ухода, умения в оказании доврачебной помощи, отработать базовые навыки коммуникации.

Организация работы на практических занятиях для студентов 1, 2 курсов осуществляется следующим образом:

1 этап – это самостоятельная теоретическая подготовка студентов по заданной тематике. Кроме теоретического материала, студенты могут использовать для подготовки учебные видеоролики с практическими навыками. Сотрудниками кафедры сняты 60 учебных видеороликов на русском и 60 роликов на английском языках, в которых демонстрируется выполнение практических навыков. Ролики размещены на YouTube-канале кафедры, ссылки на них есть в ЭУМК в Moodle.

Высокий уровень теоретической подготовки и возможность ознакомиться с практическим навыком заранее с помощью видеоролика позволяют сократить время опроса на занятии и увеличить количество повторений того или иного практического навыка.

2 этап – разбор теоретического материала и демонстрация того или иного практического навыка преподавателем, на это уделяется не более 30% отведенного времени.

3 этап – выполнение практических навыков и итоговый контроль. Использование коротких упражнений (мини-тренинг) позволяет сохранить стандартную структуру занятия в симуляционном центре: введение (брифинг), отработка практического навыка (сценарий), дебрифинг (обсуждение).

Студенты работают в группах по 2 или 3 человека в зависимости от поставленных целей и задач мини-тренинга. Так, например, при отработке основных практических навыков по уходу используются манекены для ухода за пациентом, студенты работают в парах. Если отрабатываются навыки коммуникации, работа осуществляется в группах по три человека, где один студент может быть «пациентом», второй – «медицинским работником», а третий осуществляет контроль за выполнением манипуляции («тьютор»), фиксирует в чек-листе правильность выполнения задания. Короткие (15-минутные) упражнения позволяют отработать навык всем студентам учебной группы, поменяться ролями при его выполнении.

4 этап – дебрифинг. Обсуждение результатов выполнения практических навыков. Заполнение чек-листов.

Одними из принципов симуляционного обучения являются объективность аттестации на основе утвержденных стандартов (регламентов) на соответствие критериям с проведением документирования и видеорегистрации процесса и результатов педагогического контроля, в ходе которого воздействие личности экзаменатора должно стремиться к нулю, и единая система оценки результатов симуляционного обучения для всех организаторов симуляционного обучения.

Оценочный лист (чек-лист) является инструментом объективизации оценки. Сотрудниками кафедры пропедевтики созданы 29 чек-листов по практическим навыкам для 1 курса и 32 чек-листа для 2 курса на русском и столько же на английском языках.

Гродненский государственный медицинский университет ведет активную работу по совершенствованию системы аттестации студентов. Одним из ее направлений является развитие системы текущей и итоговой аттестации выпускников. Введение в систему аттестации объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ) – это возможность повысить мотивацию и ответственность студентов в освоении конкретного практического навыка, а также исключить субъективный фактор в его оценке, поскольку сам принцип проведения ОСКЭ – это проверка соответствия действий студента требуемому стандарту.

ОСКЭ представляет собой метод, используемый для оценки клинической компетентности. В основе ОСКЭ лежит комплексная оценка посредством прохождения испытуемыми определённого количества станций, моделирующих различные аспекты профессиональной компетентности. Все участники проходят одинаковые испытания, последовательно переходя от станции к станции в соответствии с расписанием. Для проведения ОСКЭ могут быть использованы различные тренажеры и симуляторы, стандартизированные или реальные пациенты.

С 20 по 23 января 2021 года в ЛПО впервые прошла оценка практических навыков по инновационной методике с использованием экзамена по системе ОСКЭ для студентов 1 курса лечебного факультета по дисциплине «Основы медицинского ухода».

Студент входил на станцию, где ему сообщали клиническую задачу с практическим навыком.

При выполнении манипуляции на станции фиксировали время. Экзамен проходил с использованием аудиосопровождения, объявлялось время начала выполнения навыка и время окончания выполнения навыка.

Подведение результатов ОСКЭ. После выполнения студентом практического навыка преподаватель комментирует правильность выполнения практического навыка, перечисляет недочеты. Итоговая оценка по дисциплине подводится после проведения экзамена. Результаты ОСКЭ оцениваются по балльной системе. Максимальным результатом является 10 баллов. Итоговая оценка рассчитывается как среднее арифметическое суммы баллов по чек-листам за выполнение 3 практических навыков и средний балл по итогам практических занятий за год. Средний балл за ОСКЭ в 2021 году – 7,9 на лечебном факультете; 7,4 – на факультете иностранных учащихся.

**Заключение.** Таким образом, использование симуляционного обучения для студентов 1-2 курсов для преподавания учебной дисциплины «Медицинский уход» позволяет обучающимся освоить общие (например, работа в команде, первая помощь), общие медицинские (основные манипуляции по уходу за пациентом, некоторые физикальные методы обследования (осмотр)) и универсальные компетенции (навыки, необходимые для нескольких специальностей, например, для всех сестринских специальностей, для врачей как хирургического, так и терапевтического профилей) и является неотъемлемым компонентом профессиональной подготовки.

## ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕКУЩЕЙ АТТЕСТАЦИИ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**РЕДНЕНКО В.В., ПОПЛАВЕЦ Е.В., РЕДНЕНКО Л.И.**

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

Современные симуляционные технологии позволяют осваивать коммуникативные навыки, диагностические приемы, алгоритмы действий в непредвиденных и чрезвычайных ситуациях, базовые и углубленные навыки и умения в хирургии, акушерстве, гинекологии, урологии и многих других медицинских специальностях, не подвергая риску жизнь и здоровье пациентов.

Подготовка в симуляционном центре из малоизвестной оригинальной учебной технологии, как это было всего лишь десять лет назад, стремительно превращается в ведущую обучающую и оценочную методику, становится отдельной образовательной медицинской отраслью, что оказалось особенно важно в сложившейся эпидемиологической обстановке, когда доступ к обучению в клиниках для студентов значительно ограничен.

В текущем учебном году в учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения ВГМУ текущая аттестация студентов 3 курса лечебного факультета и ФПИГ проводилась по дисциплине «Медицинский уход и манипуляционная техника» в формате объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ).

Данный метод предназначен для оценки профессиональных компетенций в условиях имитации обстановки, в которой реализуются профессиональные действия (симуляционной обучающей среде). Он основан на принципе объективности, характеризуется надежностью и валидностью, служит инструментом получения обратной связи для оптимизации образовательного процесса. Оценка выполненных заданий на станции производится только по стандартизированной методике, определенной и подготовленной экспертами заранее. Все станции одной длительности. Все студенты проходят все станции.

Для профилактики передачи и распространения инфекции при проведении аттестации нами были поставлены следующие задачи:

- Минимизация времени контакта студентов друг с другом, исключение контакта со студентами другой группы.
- Минимизация времени контакта студентов с экзаменатором.

- Использование индивидуальных и групповых средств защиты, санитарная обработка помещений.
- Соблюдение социальной дистанции.

При подготовке ОСКЭ был определен перечень оцениваемых профессиональных компетенций (практических навыков), выносимых на экзамен (38 компетенций), определен перечень станций по их аттестации (12 станций). «Маршрут» (последовательность прохождения станций) был изменен с «циклового» на «сквозной», исключающий контакт аттестуемых при переходе с одной станции на другую, когда студенты входили в одну дверь симуляционного помещения, а выходили с противоположной стороны. Станции, располагающиеся в одном помещении, были размещены на расстоянии не менее 4-5 м. Студентами использовались средства защиты: халат, шапочка, маска, перчатки. Преподаватель отделялся от студента защитным экраном. Кроме этого, впервые апробирована двухракурсная система видеорегистрации процесса экзамена с оцениванием экзаменатором с удаленным присутствием. Оборудование на станции было размещено таким образом, чтобы экзаменуемый мог привести его в первоначальное состояние после демонстрации навыка, как правило, без дополнительной помощи.

Для каждой станции были разработаны электронные чек-листы с инструментами оценки, интегрированными в автоматическую систему оценивания и хранения информации с использованием облачных сервисов.

Регистрация студентов на экзамен была перенесена в on-line формат, когда, приходя на экзамен, студент уже знал свой регистрационный номер и мог получить его без посторонней помощи. Был разработан график прибытия на экзамен, минимизирующий контакт студентов разных групп. Идентификация студентов проводилась по регистрационным номерам, прикрепляемым на бейдж.

Демонстрация практических навыков на станциях и переход между ними проводились синхронно. Вход на «маршрут» экзамена и очередность строго определялись по регистрационным номерам. Вход на станцию и переход между ними осуществлялись по звуковому сигналу и световой индикации. Доведение результатов аттестации также проводилось on-line.

#### **Заключение.**

- ОСКЭ – форма экзамена, позволяющая организовать аттестацию практических профессиональных компетенций в условиях усиленного противоэпидемического режима.
- Получен положительный опыт видеорегистрации действий экзаменуемого в процессе аттестации с оцениванием экзаменатором, находящимся удаленно.
- Получен положительный опыт работы с электронными чек-листами с интегрированными инструментами оценки станции и экзамена в целом.
- Получен положительный опыт on-line регистрации студентов перед экзаменом и доведения результатов аттестации.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАФЕДР СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**КАБАНОВА С.А.**

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

Пандемия COVID-19 – текущая глобальная пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Первый случай заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19 в Беларуси был официально подтвержден 28 февраля 2020 года. Организационные мероприятия по профилактике инфекции в ВГМУ были определены приказами ректора и распоряжениями по университету.

Педагогический процесс потребовал быстрого реагирования на изменение эпидемиологической ситуации, сокращения времени проведения практических занятий с увеличением доли управляемой самостоятельной работы студентов, прекращения занятий в лабораториях профессионального мастерства, перевода на дистанционную работу сотрудников университета в возрасте 65 лет и старше, отмены дежурств студентов в стационаре в рамках учебного процесса. В условиях прекращения доступа сту-

дентов в учреждения здравоохранения, перепрофилированные под работы с COVID-19, было сокращено количество баз производственной практики, изменены сроки ее проведения. Научно-практические студенческие конференции проводились в дистанционном режиме.

Сотрудники профильных стоматологических кафедр прошли обучение для работы в дистанционном режиме. С целью выработки единых подходов к организации дистанционного обучения регулярно проводились он-лайн конференции преподавателей. В апреле-июне 2020 г. со студентами на кафедрах организованы занятия в режиме on-line согласно расписанию. В осеннем семестре 2020-2021 учебного года организовано проведение учебных занятий в режиме on-line с группами студентов, находящимися на самоизоляции по COVID-19, и управляемая самостоятельная работа с отдельными обучающимися, находящимися на самоизоляции по COVID-19 вне группы. Кафедрами размещались ссылки на занятия, проводимые в режиме on-line трансляции в соответствии с расписанием, обеспечивалось размещение методических материалов, заданий для самостоятельной работы и информирование студентов о порядке и сроках выполнения контрольных заданий. Презентации лекций представлены для самостоятельного изучения на ДО. Для контроля изучения лекций подготовлены интерактивные тесты. Организованы отработки пропущенных занятий и экзаменационные консультации в режиме on-line. Курсовые экзамены проводились в форме контрольного тестирования. Оценки были выставлены в соответствии с утвержденной шкалой перевода. Государственные экзамены по стоматологическим дисциплинам на 5 курсе проведены в обычном режиме с соблюдением санитарно-эпидемиологических мероприятий и уменьшением количества групп студентов, сдающих экзамен в один день.

Клиническая работа сотрудников кафедры в период пандемии выполнялась в соответствии с приказами МЗ РБ и распоряжениями учреждений здравоохранения, являющимися базами кафедр стоматологического профиля. Весной 2020 г. в связи с сокращением плановой амбулаторной помощи пациентам стоматологического профиля сотрудники факультета не выполняли лечебную работу. С 1 сентября 2020 года клиническая работа была возобновлена. Сотрудники кафедр, работающие на базе стационара ВОКБ, осуществляли экстренную помощь пациентам с патологией челюстно-лицевой области, а также лечебно-консультативный прием пациентов с COVID-19.

Сотрудниками кафедр стоматологического профиля защищены и утверждены докторская (Кабанова А.А.) и кандидатская (Гончарова А.И.) диссертации. На факультете выполняется 1 докторская и 10 кандидатских диссертаций. Поступили в 2020 году в заочную аспирантуру 3 сотрудника кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. Организовано дистанционное участие в научно-практических конференциях БГМУ, БелМАПО, РязГМУ, а также онлайн-лекции специалистов из других ВУЗов и организаций: 28 октября 2020 г. в рамках XX международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» состоялась онлайн-лекция кандидата медицинских наук, доцента кафедры хирургической стоматологии Рязанского государственного медицинского университета Н.В. Максимовой, посвященная консервативным методам лечения в периодонтологии. 12 марта и 23 марта 2021 года состоялась онлайн-лекция «Костная пластика в хирургической стоматологии». Лектор – Альгирдас Пуйшис, доктор медицинских наук, ведущий стоматолог-периодонтолог и имплантолог клиники «Вильнюсский имплантологический центр», г. Вильнюс, Литва. Проведено совместное онлайн-заседание студенческих научных кружков стоматологических факультетов ВГМУ и БГМУ

#### **Заключение.**

1. Пандемия COVID-19 внесла изменения во все направления деятельности профильных стоматологических кафедр.
2. Потребовался пересмотр основных подходов к организации образовательного процесса с акцентом на дистанционное обучение и самостоятельную работу.
3. Сотрудниками кафедр при поддержке отдела ДО ВГМУ освоены современные возможности проведения on-line занятий, лекций, консультаций, отработок, участия в конференциях.
4. Разработаны и внедрены интерактивные формы проведения итоговых занятий, электронный журнал.
5. Расширилось взаимодействие с коллегами из других ВУЗов за счет расширения использования on-line связи.
6. Лечебная работа проводится в условиях высокого риска заражения Covid-19.

7. Научная работа требует тщательного планирования с учетом особенностей набора клинического материала.

8. В связи с повсеместным внедрением дистанционного участия в научно-образовательных мероприятиях расширились возможности получения специализированной профессиональной информации.

## **ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ НА КАФЕДРЕ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ И КАРДИОЛОГИИ С КУРСОМ ФПК И ПК**

**КОЗЛОВСКИЙ В.И., ПЕЧЕРСКАЯ М.С.**

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

Повышение качества подготовки специалистов – это одна из важнейших проблем, стоящих перед ВУЗами. Современные условия развития общества предъявляют новые требования к системе высшего профессионального образования [1, 2, 4]. Это связано с появлением новых интернет-технологий, расширением информационных поисковых систем, ускорением внедрений в практику новых диагностических и лечебных технологий, расширением возможностей визуализации изучаемых процессов, патологических состояний. Все чаще появляется возможность получения трехмерных изображений, аудио-, видеозаписей патологических процессов. Смещаются акценты с традиционных форм обучения на инновационные образовательные технологии, значительная роль отводится самостоятельной подготовке студентов. Повышается значимость интерактивных и дистанционных методов обучения [3, 5].

Однако не только новые компьютерные и интернет-технологии, но и ограничения контактов в связи с пандемией COVID–19 предъявляют новые требования к организации и выполнению программ обучения в медицинском вузе [6].

Перед вузами была поставлена задача – создать условия для успешной работы информационно-образовательной среды, включая электронные ресурсы, информационные и телекоммуникационные технологии.

Потребовалась быстрая перестройка учебного процесса, поиск новых форм эффективной демонстрации материала, модификации традиционных форм обучения, прежде всего, технологии обучения практическим навыкам. Потребовались и новые подходы к контролю усвоения материала, практических навыков.

В данной статье мы попытались обобщить опыт организации учебного процесса на кафедре факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК в период пандемии COVID-19.

Прежде всего проведено ускорение внедрения новых образовательных технологий, адаптация представления клинического материала к возможностям дистанционного проведения занятий, новым реалиям учебного процесса.

Что пришлось выполнить? Лекционный материал расширен за счёт демонстративного материала. Добавили фото клинических проявлений, фрагменты видеозаписей. В итоге объем демонстративного материала составил от 40 до 60 и более процентов представляемого материала. Модифицирован иллюстративный материал к практическим занятиям.

Проведена строгая систематизация подачи материала и, прежде всего, представления клинических синдромов как во время лекций, так и практических занятий (рис. 1).

Дистанционные занятия на кафедре проводились соответственно расписанию на платформе ZOOM, активно использовалась система дистанционного обучения Moodle. Для общения студентов и преподавателей возникала необходимость контактов по телефону и в социальных сетях.

Для информационного обеспечения учебного процесса использовались учебники на русском, английском языках, приказы и протоколы диагностики и лечения ряда заболеваний МЗ РБ, методические рекомендации научно-практических обществ Республики Беларусь, Российской Федерации, США, Европы, Канады, лекционный и иллюстративный материал кафедры к практическим занятиям, различные интернет-ресурсы обучения (аудиозаписи, видеолекции и др. материалы). Использован материал учебника, написанного по Гранту Президента (900 стр. Информация 2017-2019-2020 гг).



Рисунок 1 – Алгоритм проведения практического занятия. Разбор ситуационной задачи.

Для усвоения клинического материала использованы пакеты клинических задач разного уровня сложности. Это не только позволило четко представить алгоритм сбора анамнеза, логику лабораторного и инструментального обследования, выделить критерии, позволяющие обосновать диагноз, оценить тяжесть заболевания, возможные осложнения, но и выделить отдельные фенотипы заболеваний, требующие особой лечебной тактики.

Для подготовки учебной истории болезни в начале цикла студент получал расширенный клинический пример, включающий жалобы, анамнез, данные клинического, лабораторного и инструментального обследования (ЭКГ, рентген, КТ, результаты клинического и лабораторного обследования).

Детально обсуждались правила написания истории болезни, акцентируя внимание на плане обследования пациента, обосновании диагноза, его формулировке, необходимых лечебных мероприятиях, отмечали наиболее частые ошибки, уточняли сроки завершения работы. Отмечали, что на странице кафедры в системе Moodle имеется пособие по написанию истории болезни. При необходимости студенты получали дополнительные консультации по подготовке истории болезни. В предпоследний день цикла студенты высылали электронный вариант истории болезни на e-mail преподавателя, а на последнем занятии проводился разбор ошибок, озвучивалась оценка.

Несмотря на дистанционный формат, в начале каждого занятия осуществлялся тестовый «входной контроль» в виде конкретных вопросов, требующих короткого ответа (например, классификация или ее элементы, основы патогенеза, критерии диагноза или фрагменты лечебной тактики). Общие затраты времени – до 5 минут, реже – 10 минут.

Часть материала, как правило, достаточно усваиваемого студентами выносилась на управляемую самостоятельную работу. Контроль обучения проводился путем тестирования. Причем тесты по самостоятельной работе открывались в начале и закрывались в конце семестра, их выполнение оценивалось автоматически.

Отработки пропущенных занятий выполнялись большей частью без решений деканата, после обсуждения на кафедре. Пропусков занятий было меньше, чем обычно, и все они были обусловлены объективными причинами. При необходимости преподаватель назначал дополнительное занятие и проводил его в соответствующее время (не нарушая обучение на других кафедрах).

Практический экзамен у большинства групп проводился дистанционно. Экзаменационный билет включал: ситуационную задачу, лабораторный анализ, рентгенограмму, ЭКГ и вопрос по оказанию неотложной помощи. Случайным образом выбирались билеты для группы из 70 подготовленных, изменялся номер. По электронной почте студентам высылали задания и бланк-форму ответа. Срок приема ответов – 30 минут.



Устный экзамен проводился в виде тестирования. Сотрудниками кафедры были разработаны 3 новых варианта тестов на русском языке и 2 варианта тестов на английском языке.

Во время экзаменационной сессии 2019-2020 г. 100% студентов получили положительные оценки, средний балл 8,47, а в 2018-2019 учебном году – 98,9% и 8,02 соответственно.

Основные проблемы во время дистанционного преподавания были связаны с техническими сложностями (затруднения присоединиться к конференции в Zoom, доступ к быстрому интернету может отсутствовать у отдельных студентов), недостатком времени на подготовку демонстрационного и контрольных материалов. Недостаточное использование возможностей платформы Moodle.

Возможные пути решения проблем:

– Продолжение детальной организации учебного курса в рамках Moodle.

– Четкость и удобность расположения всех материалов на платформе (для экономии времени на переписке со студентами: в онлайн-курсах описания заданий для домашней работы должны быть более детальными, чем для аудиторных занятий).

– Выбор и оптимизация форм контроля знаний (расположение типовых задач и автоматическая оценка результатов; для итоговых экзаменов рационально иметь приложение, позволяющее идентифицировать студента, сдающего экзамен, и контролировать его поведение в ходе экзамена).

Основные результаты, достигнутые во время дистанционного обучения: все сотрудники кафедры освоили элементы дистанционного обучения; подготовлены дополнительные учебные материалы, в том числе материалы по диагностике и лечению коронавирусной инфекции и ее осложнений; модифицирована и продолжает совершенствоваться информационно-образовательная среда кафедры соответственно выделенным приоритетным направлениям.

### **Литература**

1. Иванченко, Д. А. Системный анализ дистанционного обучения / Д. А. Иванченко. – Москва : Союз, 2005. – 192 с.
2. Проблемы использования дистанционного обучения в медицинском университете (платформа «Moodle») / В. А. Зимина [и др.] // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2019. - № 12, ч. 2. – С. 93–95.
3. Марухно, В. М. Дистанционное образование в медицине / В. М. Марухно // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2012. – № 4, ч. 2. – С. 154–156.
4. Fojtik, R. The Use of Mobile Devices in Education / R. Fojtik // New Trends and Issues. Proceedings on Humanities and Social Sciences. – 2017 Mar. – Vol. 3, N 3. – P. 41–47.
5. Гарас, Н. Н. Роль дистанционных элементов обучения в преподавании клинических дисциплин в медицинском вузе / Н. Н. Гарас // Смолен. мед. альм. – 2016. – № 2. – С. 72–75.
6. Gaetano, G. The Effects of COVID-19 on Academic Activities and Surgical Education in Italy / G. Gallo, M. Trompetto // J. Invest. Surg. – 2020 Aug. – Vol. 33, N 7. – P. 687–689.

## **ПРЕПОДАВАНИЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**КИСЕЛЕВА Н.И., КОЛБАСОВА Е.А., АРЕСТОВА И.М., ЖУКОВА Н.П.**

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

В марте-апреле 2020 года пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), усилия по пресечению распространения заболевания, в том числе социальное дистанцирование и самоизоляция, потребовали перехода к новому формату реализации образовательного процесса - дистанционной форме обучения. В марте 2020 года на кафедре было организовано проведение занятий по акушерству и гинекологии со студентами 4, 5 и 6 курсов лечебного факультета и факультета подготовки иностранных граждан в дистанционном формате с использованием платформы обучающей среды Moodle, а также электронной площадки Zoom в соответствии с календарно-тематическим планом.

Работать на платформе Moodle было достаточно продуктивно. Благодаря тому, что доступ к платформе Moodle осуществляется через Интернет, студенты не были привязаны к конкретному месту и

времени, могли изучать представленный материал в собственном темпе из любого места нахождения. Платформа Zoom дала возможность проводить занятия онлайн в режиме видеоконференции; осуществлять мониторинг посещения занятия; писать в чате сообщения, передавать файлы; архивировать занятия (посредством записи конференции). Параллельно с ведением занятий преподаватели кафедры и сами обучались. За короткое время им необходимо было освоить новые информационные платформы и приложения, адаптироваться к условиям преподавания в онлайн-режиме, пересмотреть формы и виды заданий.

На платформе MOODLE была размещена необходимая информация: календарно-тематические планы, презентации, видеоролики, теоретический материал, современные клинические рекомендации, задания для контроля усвоения учебного материала (тесты, ситуационные задачи).

Каждое занятие состояло из теоретической и практической частей. Теоретическая часть включала самостоятельное изучение обучающимися учебно-методического материала и выполнение разрабатываемых преподавателем заданий, размещенных на сайте дистанционного обучения кафедры (тесты, ситуационные задачи). Студенты имели возможность, независимо от их местонахождения, в удобное для них время пройти тестирование для оценки исходного уровня знаний и ознакомиться с результатом своего ответа.

Практическая часть занятий реализовывалась в online-режиме на платформе Zoom путем активного коммуникативного взаимодействия студентов с преподавателями посредством вопросно-ответной формы общения, предложения темы/ситуации и обсуждения, ответов преподавателей на вопросы студентов. Преподаватель контролировал и постоянно управлял вовлеченностью каждого студента в различные виды учебной деятельности, проводимые онлайн.

При проведении online-занятий мы использовали педагогические технологии, основанные на широком применении методов развивающего (ситуационные задачи) и проблемного (дискуссия, кейс-технология) обучения, игровых методов, элементы геймификации в сочетании с максимальным использованием достижений в области информационно-коммуникационных технологий, чтобы обучающиеся активно участвовали в усвоении учебного материала.

Для разбора клинических случаев с обсуждением лабораторных и инструментальных методов диагностики, тактики лечения студентам предоставлялись фото- и видеоиллюстрации.

Для формирования клинического мышления у студентов обязательным компонентом каждого практического занятия были обучающие и проверяющие ситуационные задачи по изучаемой теме. Мы использовали различные типы ситуационных задач: задачи с типичной конкретной акушерской ситуацией, требующие краткого и однозначного ответа, направленные на выработку и закрепление знаний акушерства у студентов; задачи, содержащие многочисленные данные, при которых возможны различные подходы к их решению; задачи с развернутым логическим построением, элементами программированного обучения и контроля, способствующие выработке у студентов клинического и логического мышления на предметно-профессиональном уровне по диагностике, дифференциальной диагностике заболеваний, методам обследования и выбору адекватной врачебной тактики.

При проведении практических занятий в режиме онлайн на кафедре активно использовались ролевые и деловые игры. В зависимости от уровня сложности мы проводили несколько вариантов клинических игр: «Врач – пациент», «Консилиум», «Палатный врач», «Женская консультация» и «Акушерско-гинекологический стационар». При проведении игр «Врач - пациент» с целью развития базовых коммуникативных навыков студентам предлагалось составить диалоги по основным нозологиям дисциплины. В тех случаях, когда обмен мнениями мог привести к новому взгляду на проблему или необходимо было развить навыки межличностного взаимодействия, активно применялась дискуссия.

Преподаватели осуществляли обратную связь со студентами и при проверке самостоятельно выполненных студентами заданий, которые они присылали им на электронную почту. Проверка и оценка выполненных заданий проводились преподавателем в день проведения занятий, после чего он по электронной почте пересылал студентам их ответы с подробными комментариями и рекомендациями.

Неотъемлемой составляющей обучения являлась фиксация хода образовательного процесса в электронном журнале успеваемости студентов. Следует отметить, что обучающиеся имели не только неограниченный доступ к учебному материалу, но и полноценную информацию о своих достижениях в процессе обучения.

В связи с тотальным переходом всех учебных заведений на дистанционный формат обучения в условиях пандемии COVID-19 определенные трудности имело обучение студентов практическим навыкам ввиду отсутствия тренажеров-манекенов для отработки навыков и «живого общения» со специально подготовленными стандартизированными пациентами, невозможности поддерживать своевременную обратную связь «преподаватель-студент» (контактирование происходит исключительно в электронной информационно-образовательной среде). Для формирования у обучающихся необходимых практических навыков в типичных профессиональных ситуациях нами применялись онлайн-тренинги. Используя современные тренажеры и симуляторы, сотрудники кафедры на базе Учебного центра симуляционных технологий ВГМУ создали обучающие видеофильмы с демонстрацией практических навыков, которыми в условиях обучения в онлайн-режиме могли пользоваться студенты при подготовке к занятиям.

Безусловно, по дисциплине акушерство и гинекология невозможно подменить освоение практических навыков у постели пациента, в операционных, манипуляционных, симуляционном центре просто видео-роликами, мультимедийными презентациями, демонстрирующими их пошаговое выполнение. Над решением этой проблемы нам предстоит задуматься в ближайшее время, ведь жизнь диктует новые требования и бросает очередные вызовы.

Пересмотр и реорганизацию претерпели и механизмы отработок пропущенных занятий. Они проводились в режиме онлайн путем опроса студентов, решения ими ситуационных задач.

В условиях пандемии коронавируса итоговый контроль знаний студентов 4-5 курсов лечебного факультета и ФПИГ проводился в дистанционном режиме в форме компьютерного тестирования, государственного экзамен – в форме устного собеседования. Результаты курсовых и государственного экзаменов продемонстрировали достаточно хорошее усвоение студентами теоретического материала по акушерству и гинекологии.

Тем не менее, следует отметить, что при подготовке будущих врачей дистанционные формы обучения в режиме онлайн не могут в полной мере заменить клиническое обучение. В связи с этим в дальнейшем целесообразно применять комбинированный способ обучения с четким выбором тем и процентного соотношения между традиционной и дистанционной формой обучения, осваивать практические умения и навыки при многократном повторении на аудиторных занятиях.

## **ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ И МОБИЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ»**

**ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.**

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

Пандемия инфекции Covid-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 года, способствовала ускоренному внедрению в систему образования цифровых технологий и дистанционных методов обучения. Переход на полное дистанционное обучение (ДО) в кратчайшие сроки стал возможен благодаря наличию в вузе обучающей среды Moodle и использованию электронных средств обмена информацией. За основу ДО дисциплины «Внутренние болезни» была принята соответствующая типовая и учебная программы. Новая модель полного перехода на ДО потребовала создание единого унифицированного подхода к преподаванию дисциплины на кафедре общей врачебной практики. С этой целью было проведено анкетирование студентов 5-6 курсов лечебного факультета (353 респондента), позволившее определить наиболее эффективные методы обучения, навыки и умения, требующие отработки. В практические занятия были включены учебные тематические видеоматериалы, самостоятельное составление студентом ситуационных задач с последующей их защитой, решение интерактивных задач и тестов, ограниченное по времени. Выполнение индивидуальных заданий стимулировало подготовку студентов, усилило обратную связь между студентом и преподавателем посредством интерактивных консультаций. Работа студента и преподавателя проводилась на платфор-

мах Zoom и Moodle, использовалось общение в чатах социальных сетей, переписка по электронной почте, видеосообщения через мессенджеры WhatsApp, Viber. Результаты итоговой оценки по дисциплине «Внутренние болезни» продемонстрировали улучшение теоретической и практической подготовки студентов, что может быть связано с увеличением времени самостоятельной работы студента, усилением его заинтересованности в образовательном процессе. Успешное освоение дисциплины стало возможным благодаря работе преподавателей кафедры, обеспечивающих качество электронных учебно-методических материалов и качество ДО в целом.

Среди положительных сторон ДО студенты отметили удобную форму подачи материала и оптимальный темп его освоения, доступную форму общения с преподавателем, большее время на самообучение, гибкий график обучения, экономию средств и времени на проезд, низкий шанс заболеть. Более 50% респондентов считают ДО неплохой альтернативой обучения в период пандемии и удовлетворены процессом обучения в дистанционном режиме. Отрицательные моменты ДО: нет осмотра пациентов и разбора реальных историй болезни (60%), отсутствует общение с пациентами, позднее время проведения занятий, скучно учиться за экраном, технические сбои сервера.

По единогласному мнению преподавателей кафедры существующий уровень цифровых технологий не позволяет в полной мере восполнить возможности очного обучения будущих врачей, особенно в части формирования профессиональных практических навыков. Предложения преподавателей по совершенствованию ДО студентов: сочетание традиционного обучения с интерактивным, разграничение очной и дистанционной части учебных программ, увеличение наглядности обучающих интерактивных материалов (мастер-классы, внедрение технологий объемной визуализации), усиление личностно-ориентированного характера обучения.

Таким образом, ДО в медицине может являться дополнением к традиционным видам обучения, обеспечивая широкий доступ к информационным материалам, способствуя организации самостоятельной работы и активному вовлечению студента в процесс получения знаний.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ СО СТУДЕНТАМИ ФПИГ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**

**ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., СУДИБОР Н.Ф.**

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

Первым уровнем оказания медицинской помощи во всех зарубежных странах является именно врач общей практики (general practitioner, family doctor), поэтому ответственность одноименной кафедры в подготовке высококвалифицированного конкурентоспособного специалиста велика.

Цель преподавания дисциплины «Поликлиническая терапия» заключается в адаптации имеющихся у студентов знаний и умений, а также в приобретении ими новых профессиональных навыков для практического применения в амбулаторной практике.

Система дистанционного обучения ВГМУ – доступный электронный ресурс получения студентами необходимой учебной информации – позволила достаточно успешно осуществить учебный процесс в условиях пандемии.

В процессе занятий в этот период происходило переосмысление педагогом-клиницистом концепции прямого обучения, анализ имеющихся учебно-методических материалов, поиск и создание современных эффективных образовательных ресурсов, их грамотное распределение для повышения заинтересованности студента и максимальной персонализации. Традиционные, контролируемые исходный уровень подготовки «блиц-тесты» были пересмотрены, «усложнены», чтобы избежать механических действий при изучении клинической дисциплины.

Для самостоятельной подготовки студентов с использованием доступных зарубежных образовательных ресурсов созданы комплекты тестовых заданий повышенной сложности – «advanced level», требующие анализа, поиска ответа и «созревания» в процессе подготовки к занятию.

Возможность самоконтроля, используя эталоны с подробными пояснениями всех вариантов ответов, расширяет студенческий/врачебный кругозор и значительно повышает эффективность данной тест-системы.

Очень популярные в зарубежной медицинской образовательной системе алгоритмы действия врача при определенных синдромах с оптимальной диагностической и лечебной тактикой с успехом применяются для подготовки студентов ФПИГ на нашей кафедре.

«Пациент-замещающие технологии» в виде клинических сценариев с наиболее актуальными в общеврачебной практике ситуациями – «кейс-метод», а также специальные тематические видеоматериалы – разумная и эффективная альтернатива классическому клиническому разбору при затруднении демонстрации пациента с острой патологией, в неотложных ситуациях, при прогрессировании и декомпенсации тяжелых хронических заболеваний – позволили успешно формировать и отрабатывать профессиональные компетенции в период пандемии Covid 19.

Для вовлечения студента в активный познавательный процесс по вопросам, вынесенным для внеаудиторного изучения, на ДО представлены компактные информационные блоки с алгоритмами, таблицами, схемами, индивидуальными заданиями, требующими целенаправленного поиска решения для письменного оформления ответа.

Все Международные рекомендации с современной информацией для практических врачей по изучаемым темам доступны в сокращенном и полном вариантах на ДО, приближают студента к пониманию будущих профессиональных обязанностей.

Пандемия радикальным образом изменила образовательный процесс с краткосрочным внедрением инновационных технологий, поэтому необходим более тесный контакт с сотрудниками, отвечающими за IT-технологии, в том числе и на регулярной обучающей основе, обмен опытом с коллегами.

«Long-life education» – «образование длиною в жизнь» – следует отнести не только к студентам, но и к современным преподавателям.

## **ФОРМЫ И МЕТОДЫ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ ДИСЦИПЛИНЫ «ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ»**

**ЕГОРОВ К.Н., ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., СЕРЕГИН А.Г., ЗУБАРЕВА Е.В., БАРЫШЕВ А.Н.**

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

Во время пандемии COVID-19 возросла актуальность дистанционного обучения (ДО) студентов: в случаях их нахождения в карантине, оказании помощи практическому здравоохранению, при заболевании коронавирусной инфекцией в легкой форме, при прохождении реабилитации после инфекции и других ситуациях.

Основные принципы ДО поликлинической терапии:

1. Формирование мотивации у студентов для освоения учебной дисциплины и профессиональных компетенций, стимулирование самоконтроля за усвоением материала и практических навыков.
2. Подготовка к каждому занятию лаконичных информационных блоков в виде презентаций, выдержек из нормативных документов, протоколов лечения заболеваний в амбулаторных условиях, перечня лекарственных средств по теме занятия и др. информационных материалов.
3. Обеспечение качественного контроля подготовки к занятиям. Создание и последующее использование банка заданий для контроля теоретических знаний.
4. Создание и последующее использование банка заданий для отработки практических навыков заполнения медицинской документации, используемой в практической деятельности (рецептов различных форм, листов временной нетрудоспособности, выписок из медицинских документов и др.).

Презентации для подготовки к занятиям включают информацию по каждой теме в соответствии с программой обучения. Они построены по общим принципам, что облегчает запоминание материала. С этой же целью используется цветовая маркировка разделов: общая методическая информация, теоретический раздел и др. Важные моменты, которые встречаются в контрольных вопросах, отмечены

жирным или красным шрифтами. Материалы, предназначенные для практического применения, содержат примеры оформления медицинских документов, выдержки из нормативных актов, рекомендации, касающиеся диспансерного наблюдения пациентов, экспертизы временной нетрудоспособности и др. В презентациях представлена и выделена цветом дополнительная информация, включающая ссылки на отдельные понятия и материалы, которые дополняют теоретический раздел, но не включены в контрольные вопросы и задания.

Один из сложных и в то же время важных разделов подготовки будущих специалистов – умение правильно назначить лечение в соответствии с протоколами МЗ РБ и выписать рецепты. Лекарственные средства для изучения в соответствии с программой подготовлены с указанием международных непатентованных наименований, форм выпуска и дозировок. Препараты, включенные в Перечень основных лекарственных средств РБ, которые можно выписывать льготным категориям граждан, выделены жирным шрифтом.

Обеспечение качественного контроля подготовки к занятиям при ДО, несомненно, более сложная задача, чем при очном обучении. Тестовый метод контроля знаний имеет и много недостатков, особенно при его использовании во время ДО. В большинстве случаев использование тестов позволяет в основном проконтролировать запоминание учебной информации, не позволяя в полной мере оценить уровень мышления, логики. Главный недостаток при применении тестов во время ДО – отсутствие необходимости для студентов запоминать информацию, имея возможность использования любой справочной информации и воспроизведения ответов из книги или интернета.

Для ее решения мы много внимания уделили совершенствованию, усложнению тестов, использовали несколько их типов и каждый из неправильных вариантов ответов на тест сопровождали разъяснением, в чем допущена ошибка или где нужно искать правильный ответ. Таким образом, тесты не только сохранили форму контроля, но и приобрели функцию обучения. Учитывая возможности у студентов использования справочных материалов при ДО, эффективность контроля повышается при ограничении времени для выполнения теста и количества попыток до 1-2.

Достаточно сложно при ДО обеспечить обучение практическим навыкам, необходимым в будущей лечебной работе. Для реализации практико-ориентированного обучения применялись: интерпретация данных лабораторных методов; ЭКГ, УЗИ, спирографии, рентгенографии (использовались вопросы в формате вложенных ответов и перетаскивания маркеров для указания «диагностических знаков», «важных точек» и др.). В ходе занятий использовались короткие клинические задачи с ситуациями, требующими оказать неотложную помощь в амбулаторных условиях. Задача студента – расшифровать ЭКГ, выбрать алгоритм оказания неотложной помощи, назначить лечение с указанием доз препаратов.

Для обучения навыкам заполнения медицинской документации были подготовлены электронные формы справки о состоянии здоровья, выписки из медицинских документов, листка и справки о временной нетрудоспособности, различных видов рецептов. К ним предложены краткие клинические задачи и варианты ответов для заполнения всех граф бланков со стандартизированной программной оценкой этих навыков в системе Moodle и предоставлением студентам автоматического анализа допущенных ими ошибок. Для отработки навыков заполнения медицинской документации важным является создание достаточно большого банка заданий, возможность для студентов многократно повторять этот навык до его прочного закрепления и получения более высокой оценки.

Клинические разборы проводятся в форме представления преподавателем клинического случая конкретного пациента с его фото, истории заболевания для последующего составления студентами алгоритма тактики его ведения, плана обследований и лечения.

Формированию мотивации у студентов для освоения учебной дисциплины и профессиональных компетенций помогает проведение ими перед началом обучения и после его завершения самооценки профессиональных компетенций, знаний и навыков (всего 16 позиций) по предложенной нами методике (Егоров К.Н. и соавт.).

Важным итогом выполненной работы для качественного ДО студентов стало расширение форм и методов очного обучения студентов и возможность переноса части материала для самостоятельной управляемой работы в будущем.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ОНЛАЙН-СЕМИНАР «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

26 февраля 2021 года в ВГМУ состоялся научно-практический онлайн-семинар «Актуальные вопросы аптечного изготовления и контроля качества лекарственных средств». Ответственным за его организацию и проведение был учебно-научно-практический центр (УНПЦ) «Фармация» УО ВГМУ. С приветственным словом к участникам семинара обратились заместитель директора ГУ «Госфармнадзор» И.А. Майсак и начальник УНПЦ «Фармация» В.В. Кугач, которая председательствовала на заседании. В работе семинара приняли участие специалисты Министерства здравоохранения Республики Беларусь, всех республиканских унитарных предприятий «Фармация», представители УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении», ГУ «Госфармнадзор», учреждений образования, осуществляющих подготовку кадров с высшим и средним фармацевтическим образованием, работники больничных аптек.

Программой семинара были охвачены важные вопросы и проблемы изготовления и контроля качества лекарственных средств в аптеках: исторические аспекты, значимость для персонифицированной медицины, нормативно-правовое обеспечение, используемое оборудование и оснащение, технология и стандартизация данной группы лекарственных средств для педиатрии, номенклатура и внутриаптечная заготовка, обеспечение отделений клиники и программы компьютерного учета в больничных аптеках, особенности аптечного изготовления гомеопатических лекарственных средств, изготовление и контроль качества лекарственных средств в аптеках разных стран мира, подготовка кадров с высшим и средним фармацевтическим образованием. Состоялось также два выступления наших коллег из Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Всего было заслушано 15 докладов.

## ПОЗДРАВЛЯЕМ С ВРУЧЕНИЕМ ПРЕМИИ ВИТЕБСКОГО ОБЛАСТНОГО ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА

Ректорат, научная часть, отдел аспирантуры и докторантуры поздравляют доцента кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидата медицинских наук, доцента Кубракова Константина Михайловича с вручением ему премии Витебского областного исполнительного комитета как победителю конкурса «Лучший научный разработчик Витебской области 2020 года» и желают дальнейших творческих успехов.

## ОНЛАЙН-ЛЕКЦИЯ: «КОСТНАЯ ПЛАСТИКА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ»



12 марта 2021 года в конференц-зале морфологического корпуса ВГМУ состоялась онлайн-лекция для студентов, ординаторов и преподавателей стоматологического факультета.

Тема лекции: «Костная пластика в хирургической стоматологии».

Лектор – Альгирдас Пуйшис, доктор медицинских наук, ведущий стоматолог-периодонтолог и имплантолог клиники «Вильнюсский имплантологический центр», г. Вильнюс, Литва. Организаторами лекции стали кафедра ЧЛХ и хирургической стоматологии с курсом ФПК и



ПК, а также ООО «Мед Дентал Группа».

В ходе лекции были освещены основные принципы костной пластики при подготовке к дентальной имплантации, методы костной пластики, возможные осложнения.

## **АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТОМАТОЛОГИИ В ПОЛЕ ЗРЕНИЯ ПЕРВОГО ОТКРЫТОГО ПЛЕНАРНОГО ЗАСЕДАНИЯ СНК СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ БГМУ И ВГМУ**

Межвузовское открытое пленарное заседание студенческих научных кружков стоматологических факультетов Белорусского государственного медицинского университета и Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета «Актуальные аспекты в стоматологии» состоялось впервые (в режиме онлайн) 6 марта 2021 г. БГМУ представляли студенты – участники СНК 3-й кафедры терапевтической стоматологии и общей стоматологии, ВГМУ – кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом ФПК и ПК. Заседание прошло на платформе ZOOM. Многочисленную аудиторию составили студенты 1–5-х курсов стоматологических факультетов и медицинского факультета иностранных учащихся, а также преподаватели кафедр.

Пленарное заседание открыли деканы стоматологических факультетов ВГМУ и БГМУ. Руководители СНК кафедр, к.м.н., доцент Александр Сергеевич Соломевич, ассистент Денис Леонидович Корчигин, ассистент Денис Викторович Афанасьев также поприветствовали участников. Вели заседание старосты студенческих научных кружков кафедр Василий Соломевич, Анастасия Рубникович и Андрей Гончаров. Доклады преподавателей и студентов, посвященные самым насущным вопросам современной стоматологии, вызвали оживленную дискуссию среди участников заседания. Затем присутствующим было предложено принять участие в викторине, по завершении которой были определены самые эрудированные студенты младших и старших курсов.

## **ОНЛАЙН-ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ**



23 марта 2021 года в конференц-зале морфологического корпуса ВГМУ состоялась онлайн-лекция для студентов, ординаторов и преподавателей стоматологического факультета.

Тема лекции: «Тотальное протезирование на имплантатах».

Лектор – Арунас Юзенас, директор по развитию бизнеса компании ООО «Мед Дентал Группа» в Беларуси и Эстонии. Организаторами лекции стали кафедра ЧЛХ и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, а также ООО «Мед Дентал Группа». Лектор отразил вопросы планирования и выбор дентальных имплантатов и ортопедических конструкций при проведении

операций на беззубых челюстях, представил клинические случаи тотального протезирования на дентальных имплантатах.



## ВИЗИТ ЗАВЕДУЮЩЕГО КАФЕДРОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ БелМАПО Д.А. ГРИЧАНЮКА



23-24 марта 2021 года в Витебской областной клинической больнице на базе стоматологического отделения и кафедры ЧЛХ и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ проведен ряд сложных реконструктивно-восстановительных операций пациентам с врожденными пороками развития лица с участием зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии БелМАПО доцента Д.А. Гричанюка.

В рамках визита в г. Витебск Дмитрий Александрович совместно с челюстно-лицевыми хирургами ВОКБ и ВГМУ провел консультации детей с тяжелыми врожденными и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области. Были выполнены операции по первичному устранению расщелины верхней губы, устранению вторичных деформаций верхней губы и носа, удлинению мягкого неба. В ходе активной работы у специалистов, занимающихся реабилитацией детей с врожденными пороками развития лица, была возможность поделиться опытом, обсудить сложные клинические ситуации, тактику оказания помощи паци-

ентам с данной патологией. Дмитрий Александрович прочитал лекцию для врачей Витебской областной клинической больницы, сотрудников и студентов стоматологического факультета ВГМУ о внедрении современных технологий в челюстно-лицевую хирургию. Сотрудничество специалистов ВГМУ и БелМАПО в решении сложных клинических задач и в дальнейшем будет способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи населению Республики Беларусь.

## ПОБЕДА НА XI МЕЖДУНАРОДНОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ КОНКУРСЕ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ ВУЗОВ «PEDAGOGICAL DISCOVERY 2021: UNIVERSITY»



10 марта 2021 года в Москве состоялся XI Международный профессиональный конкурс преподавателей вузов «Pedagogical Discovery 2021: University», в котором приняли участие 495 высших профессиональных учебных заведений России, Беларуси, Азербайджана, Кыргызстана, Молдовы и других стран. От нашего университета в конкурсе принимала участие зав. кафедрой медицинской и биологической физики, к.пед.н., доцент Голёнова Ирина Александровна, которая одержала уверенную победу в двух направлениях: педагогические науки (1 место) и физико-математические науки (1 место).

Основными целями конкурса были развитие и популяризация инновационных педагогических технологий, формирование информационной культуры педагогов, повышение их профессионального уровня и педагогического мастерства, представление и популяризация педагогического опыта и лучших педагогических разработок. Глобальным критерием оценки персональных проектов был уровень инновационности конкурсных проектов. По итогам конкурса наш университет занял почетное 3 место, войдя тем самым в ТОП-10 рейтинга результативности высших учебных заведений.

## 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 15.04.2021 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 16,86.

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.

---