



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
№4
**(июль-
август)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 20

№4 (июль-август)

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;
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;
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:

Бешешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапусева 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
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. 4 (July-August)

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;
Klochkova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
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

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

Ишутина О.В.

Сурфактантная система лёгких. Обзорная статья

Кирпиченко А.А.

Профилактика употребления психоактивных веществ среди учащихся

Патологическая физиология

Павлюкевич А.Н.

Введение рыбьего жира беременным крысам на фоне стресса предотвращает нарушение образования и действия оксида азота у потомства

Ткаченко А.С., Прокопюк В.Ю., Онищенко А.И.

Влияние пищевой добавки E407a на метаболическую активность клеток различных клеточных культур

Паразитология

Пашинская Е.С., Семенов В.М.

Toxoplasma gondii как фактор прогрессии канцерогенных процессов на молекулярно-генетическом уровне у промежуточного хозяина

Нервные болезни

Бойко А.В., Алейникова Н.Е., Пономарев В.В., Устемчук А.М., Иванчик Г.И.

Формирование синдрома паркинсонизма у экспериментальных животных. Нейровоспалительная пенумбра

Болезни уха, горла и носа

Устинович К.Н., Меркулова Е.П.

Особенности регистрации отоакустической эмиссии у детей первых 3-х месяцев жизни после перенесенного острого среднего отита

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Организация фармацевтического дела

Новицкая В.А., Ржеусский С.Э.

Лекарственные препараты группы средств герметизации тканей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

CONTENTS

Review

7 Ishutsina O.V.

The surfactant system of the lungs. A review article

18 Kirpichenka A.A.

Prevention of psychoactive substances use among schoolchildren

Pathologic physiology

27 Pauliukevich A.N.

The administration of fish oil to pregnant rats against the background of stress prevents the disorders of nitric oxide formation and action in offspring

38 Tkachenko A.S., Prokopiuk V.Yu., Onishchenko A.I.

The impact of the food additive E407a on the metabolic activity of different cell cultures

Parasitology

46 Pashinskaya E.S., Semenov V.M.

Toxoplasma gondii as a factor of progression of carcinogenic processes at the molecular-genetic level in an intermediate host

Neurology

53 Boika A.V., Aleinikava N. Y., Ponomarev V.V., Ustiamchuk A.M., Ivanchik H.I.

Parkinsonism syndrome formation in experimental animals. Neuroinflammatory penumbra

Ear, nose and throat diseases

61 Ustinovich K.N., Merkulova E.P.

Otoacoustic emission registration characteristics in children of the first 3 months of life after acute otitis media

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.

Organization of pharmacy

67 Novitskaya V.A., Rzheussky S.E.

Tissue sealing medicinal agents group on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus

Реабилитация

Шебеко Л.Л., Булыга В.В.

Подходы к оптимизации физической нагрузки для лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани

Педагогика и психология высшей школы

Бизунков А.Б., Криштопова М.А.

Анализ возможностей повышения качества образования путем использования игровых методов обучения

Шульмин А.В., Герберг А.А., Тихонова Н.В.

Исследование влияния на профессиональную самоидентификацию студентов их участия в работе медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с COVID-19

Юбилей

К юбилею Людмилы Герасимовны Орловой.
85 лет со дня рождения

К юбилею Александра Николаевича Окорочкова.
80 лет со дня рождения

К юбилею Василия Семеновича Глушанко.
75 лет со дня рождения

Некролог

Правила для авторов

Rehabilitation

Shebeko L.L., Bulyha V.V.

Approaches to optimizing physical activity for people with hereditary disorders of the connective tissue

Pedagogics and psychology of higher school

Bizunkov A.B., Krishtopava M.A.

The analysis of possibilities for increasing the quality of education by means of game teaching methods

Shulmin A.V., Gerberg A.A., Tikhonova N.V.

Research on the impact of participation in the work of medical institutions rendering assistance to patients with COVID-19 on the students' professional self-identification

Jubilee

To the 85th anniversary of L.G. Orlova

To the 80th anniversary of A.N. Okorokov

To the 75th anniversary of V.S. Glushanko

Obituary

Instructions for authors

СУРФАКТАНТНАЯ СИСТЕМА ЛЁГКИХ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ИШУТИНА О.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 7-17.

THE SURFACTANT SYSTEM OF THE LUNGS. A REVIEW ARTICLE

ISHUTSINA O.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):7-17.

Резюме.

Обзорная статья содержит информацию о строении, функционировании, регенерации пневмоцитов 2-го типа. Подробно описывается состав сурфактанта, процессы синтеза, формирования, секреции, распределения и перераспределения компонентов сурфактанта, а также биологическая роль сурфактанта в функционировании легких. Включает информацию о развитии сурфактантной системы легких в эмбриогенезе.

Цель работы – обзор современной литературы о структуре и функции сурфактантной системы легких, организации и строении сурфактанта. Задачи – охарактеризовать строение и процессы функционирования пневмоцитов 2-го типа, процессы синтеза и секреции сурфактанта, его биологическую роль в функционировании легких.

Актуальность выбранной темы связана с высоким уровнем патологии органов дыхательной системы, в том числе с высокой заболеваемостью в раннем детском возрасте, связанной с недостаточным уровнем зрелости сурфактанта.

Ключевые слова: пневмоциты 2-го типа, сурфактант, секреция сурфактанта, гомеостаз сурфактанта, эмбриогенез сурфактантной системы легких.

Abstract.

This article contains the information about the structure, functioning, and regeneration of type 2 pneumocytes. The composition of the surfactant, the processes of its synthesis, formation, secretion, distribution and redistribution of its components, as well as the biological role of the surfactant in the functioning of the lungs are described in detail. The information about the development of the surfactant system of the lungs during embryogenesis is also included.

Objectives. To review modern literature on the structure and functions of the surfactant system of the lungs, the organization and structure of the surfactant, the mechanism of surfactant formation, the embryogenesis of the respiratory section, to characterize the structure and processes of the functioning of type 2 pneumocytes, as well as the processes of synthesis and secretion of the surfactant, its biological role in the functioning of the lungs.

The relevance of the chosen topic is connected with a high level of the respiratory system pathology including a high incidence of respiratory system organs diseases in early childhood, associated with an insufficient level of the surfactant maturity. The problem of pulmonary pathology in newborns, including premature babies, largely determines the level of infant morbidity and mortality.

Key words: type 2 pneumocytes, surfactant, surfactant secretion, surfactant homeostasis, embryogenesis of the surfactant system of the lungs.

Повышение интереса к сурфактантной системе легких в настоящее время связано с высокой заболеваемостью органов дыхания, в том числе и в раннем детском возрасте. Сурфактантная система играет большую роль в функционировании

и респираторного отдела, а также принимает активное участие в выполнении нереспираторных функций: фильтрационной, защитной, очистительной, нейроэндокринной, метаболической и др. [1].

Пневмоциты 2-го типа играют большую роль в регенерации альвеолярной выстилки [1], синтезируя сурфактант, принимают участие в липидном обмене, осуществляют всасывание жидкости из альвеол, обеспечивают трансэпителиальный транспорт жидкости, принимают участие в реутилизации и обновлении сурфактанта, транспорте ионов и воды [2].

Таким образом, сурфактантная система легких принимает активное участие в поддержании гомеостаза и жизненно важных функций организма.

1. Пневмоциты 2-го типа. Строение, секреция, функции

Пневмоциты 2-го типа (секреторные пневмоциты) являются клетками, которые синтезируют и секретируют сурфактант.

Сурфактант является поверхностно-активным комплексом, состоящим из липидов, белков и углеводов и обеспечивающим поддержание стабильности альвеолы, облегчая увеличение её объема [1].

Пневмоциты 2-го типа имеют кубическую или призматическую форму, высота клеток составляет 12 мкм, объем – 900 мкм³, что наполовину меньше объема пневмоцитов 1-го типа (рис. 1). Площадь пневмоцитов 2-го типа занимает 4-10% поверхности альвеол, а доля пневмоцитов 1-го типа составляет 90-96% [2]. Располагаются пневмоциты 2-го типа в углублениях в альвеоле или на стыке нескольких альвеол, могут выступать в просветы двух или трёх альвеол одновременно и контактируют с пневмоцитами 1-го типа и макрофагами. У входа в альвеолу несколько секреторных пневмоцитов могут располагаться небольшими группами и контактировать между собой при помощи плотных контактов (рис. 2) [3].

Апикальная поверхность клеток неровная, полигональной или овальной формы, богата гликофинголипидами и микроворсинками. Во время секреции на апикальной поверхности определяется множество глобул, выпячиваний и впадин, что свидетельствует о завершении секреторного процесса и высвобождении на альвеолярную поверхность секреторных включений. Широкая по-

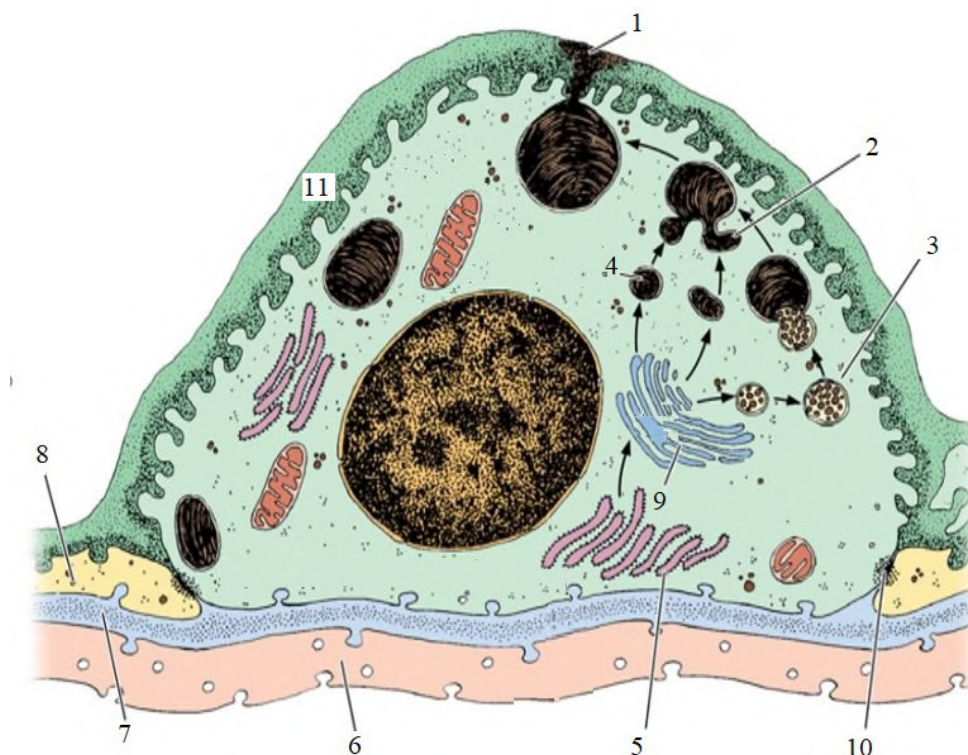


Рисунок 1 – Схема строения пневмоцита 2-го типа: 1 – секреция сурфактанта; 2 – формирование сложного тельца; 3 – формирование МБТ; 4 – формирование липидов ОПТ; 5 – гранулярная ЭПС;

6 – эндотелий капилляра, 7 – базальная мембрана; 8 – пневмоцит 1-го типа; 9 – комплекс Гольджи; 10 – замыкающий контакт; 11 – слой сурфактанта (источник: Mescher, A. L. Junqueira's Basic Histology : text and atlas / A. L. Mescher. - New York : McGraw Hill Medical, [2013]).

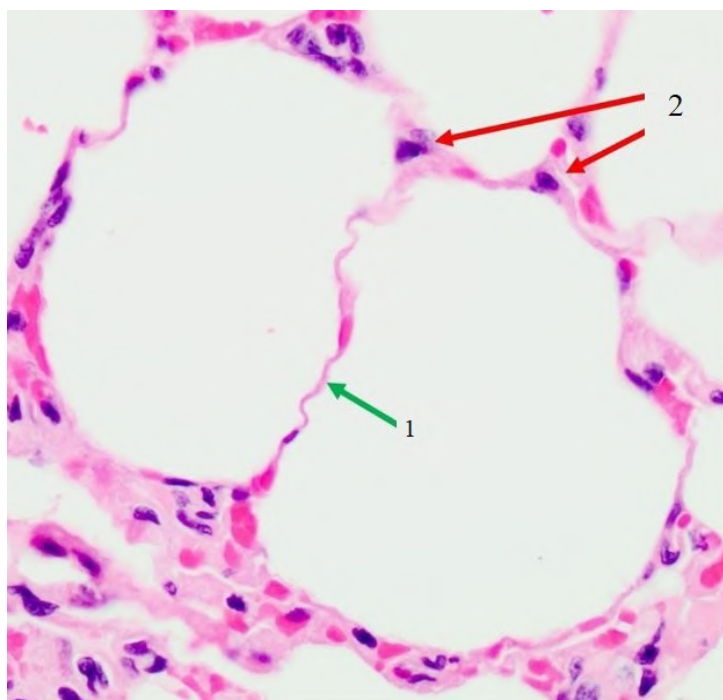


Рисунок 2 – Строение и локализация пневмоцитов: 1 – пневмоцит 1-го типа; 2 – пневмоцит 2-го типа.

верхность клетки лежит на базальной мембране. В базолатеральной области клетки отмечается высокая концентрация $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазы}$ [4].

Пневмоциты 2-го типа являются одноядерными или двоядерными клетками. Количество двоядерных клеток возрастает при увеличении функционирования сурфактантной системы легких, например, после резекции, при хроническом антракозе, так как полиплоидные клетки обладают более высоким функциональным потенциалом.

Ядро клеток расположено в центре, оно овальной, сферической или неправильной формы, диаметром до 4-5 мкм и занимает около 30-40% клетки. Хроматин в ядре распределен равномерно или образует небольшие скопления у ядерной мембраны [2].

В цитоплазме альвеолоцитов 2-го типа обнаружены гликопротеин 330 кДа, щелочная фосфатаза, гликозилированные молекулы, опухолевый антиген – цитокератин-19 и др. [5].

Гранулярная и агранулярная эндоплазматические сети (ЭПС) хорошо развиты [6]. Присутствуют многочисленные рибосомы и полирибосомы.

Митохондрии с электронноплотным матриксом и микротельца, содержащие пероксидазу, рассредоточены по всей цитоплазме клеток, что свидетельствует о высокой метаболической

активности этих клеток.

Лизосомы отсутствуют, так как гидролитические ферменты накапливаются в секреторных включениях [4].

Пневмоциты 2-го типа являются активно пролиферирующими клетками. Большинство этих клеток находится в G_0 -фазе клеточного цикла. При воздействии митогенных факторов на клетки они могут войти в G_1 -фазу, затем в S-период, G_2 период и в митоз. При вступлении пневмоцитов 2-го типа в митоз и во время митоза они округляются, число микроворсинок становится меньше, однако сохраняются контакты с базальной мембраной и соседними клетками. При подготовке клеток к делению и во время митоза органеллы и включения в клетке сохраняются в таком же количестве, что и во время интерфазы. Поэтому в делящихся клетках осуществляются одновременно тканеспецифические синтезы и синтезы, направленные на подготовку клетки к митотическому делению [2].

После пролиферации пневмоциты 2-го типа могут трансформироваться в пневмоциты 1-го типа [6]. При этом они приобретают плоскую форму и утрачивают микроворсинки на апикальной поверхности, электронная плотность цитоплазмы снижается; уменьшается число секреторных включений и пероксисом, в апикаль-

ной и базальной зонах появляются пиноцитозные пузырьки [7].

Процесс синтеза и созревания сурфактанта отражается в структуре секреторных включений: мультивезикулярных телец (МВТ), сложных телец, осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) или цитофосфолипосом. ОПТ равномерно распределены по всей цитоплазме, однако могут незначительно концентрироваться в апикальной надъядерной области клетки [8].

Синтез компонентов сурфактанта (белков, углеводов, липидов) осуществляется независимо друг от друга, а их секреция происходит одновременно и синхронно [2].

На гранулярной ЭПС синтезируется белковая часть (10-20%) сурфактанта, включающая апопротеины SP-A, SP-B, SP-C, SP-D [9]. SP-A и SP-D являются высокомолекулярными гидрофильными белками (33-45 кДа), а SP-B и SP-C – низкомолекулярными и гидрофобными (5-18 кДа). Они составляют 1-2% от всех белков сурфактанта. Каждый из них кодируется собственным геном [10].

SP-A – специфический белок молекулярной массой в 28-36 кДа, маркер зрелости сурфактанта в эмбриогенезе, его количество составляет 50-70% от общего числа белков сурфактанта. Он связан с ОПТ внутри и вне клеток и ускоряет образование резервного сурфактанта [11].

Белок SP-D связывается с фосфатидилинозитолом, а также с гликозилцерамидом, ассоциируется с малыми агрегатами сурфактанта. SP-D оказывает влияние на трансформацию мембран сурфактанта при их реутилизации пневмоцитами 2-го типа [9].

Кроме этого, SP-A и SP-D обеспечивают выполнение следующих функций лёгких:

1) обеспечивают поглощение фагоцитами бактерий, вирусов, грибов при контакте с ними, а также повышают способность макрофагов поглощать фосфолипиды сурфактанта;

2) принимают участие в регуляции активности иммунных клеток;

3) SP-A регулирует количество сурфактанта в альвеоле и также препятствует избыточному накоплению фосфолипидов в альвеоле [12].

SP-B (9-18 кДа) и SP-C (5 кДа) синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме в виде предшественников проSP-B и проSP-C, которые преобразуются в аппарате Гольджи, в мультивезикулярных тельцах и в ОПТ в зрелые белки.

Фосфолипидная организация в мембранах

и плёнках может нарушаться белком SP-B. Это обеспечивает высвобождение жидкого компонента из липидных везикул, что приводит к реорганизации мембран, а также их слиянию [10].

Таким образом, SP-B выполняет следующие функции:

– принимает участие в формировании и стабилизации промежуточных мембранных структур;

– поддерживает фосфолипидный состав;

– поддерживает поверхностно-активные свойства сурфактанта;

– обеспечивает абсорбцию липидов сурфактанта на поверхности раздела фаз «воздух – жидкость» [11];

– принимает участие в полном созревании SP-C [12], при его отсутствии в МВТ накапливаются незрелые формы белка SP-C [13].

Белок SP-C необходим для длительного поддержания дыхания в норме. Он обеспечивает фосфолипидный обмен между мембранами сурфактанта, бимембранными структурами и монослоем сурфактанта и, тем самым, способствуя быстрому формированию плёнки сурфактанта на границе раздела фаз [14].

Белки SP-B и SP-C обеспечивают низкое поверхностное натяжение, высокую стабильность поверхностной плёнки сурфактанта, а также ускоряют адсорбцию поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границе раздела фаз [15, 16].

Имеется также сурфактантный белок SP-G – ABCA3, являющийся мембранным транспортером, содержащий в своем составе домены для взаимодействия с липидами. Белок, используя энергию гидролиза АТФ, переносит фосфолипиды из одного слоя в другой внутри мембраны [17]. ABCA3 участвует в инициации формирования пластинчатых телец совместно с SP-B и SP-C, закачивает фосфолипиды в компартменты для формирования ОПТ [18]. Необходимо отметить, что в присутствии ABCA3, но при отсутствии SP-B пластинчатые тельца не образуются [16].

При нарушении гена, кодирующего белок ABCA3, отмечаются нарушения в синтезе и накоплении фосфатидилхолина в сурфактанте, происходят структурные изменения пластинчатых телец и отмечается развитие дистресс синдрома у новорождённых [18].

Кроме апопротеинов и липидов, в состав сурфактанта входят: сывороточный альбумин, иммуноглобулины G и A, комплемент C.

Углеводы сурфактанта (глюкоза, галактоза,

сиаловая кислота, фруктоза и галактозамин) образуются на агранулярной ЭПС, и их количество составляет 4% от общего количества сурфактанта [19]. Углеводные молекулы обеспечивают транспортировку сурфактанта внутри клетки, определяют готовность сурфактанта к секреции, принимают участие в выделении его на поверхность альвеолы [2].

На агранулярной ЭПС идет также синтез липидных молекул (70-80% липидов) (фосфатидилхолина, фосфатидилглицерола, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, холестерина и др.), которые в комплексе Гольджи организуются в мелкие пузырьки. Группа таких пузырьков (везикул) отделяется от комплекса Гольджи и окружается общей мембраной, в результате образуются мультивезикулярные тельца (МВТ) [19], являющиеся секреторными включениями с ограничительными мембранами, содержащими многочисленные одноламеллярные везикулы, заполненные лизосомальными ферментами (рис. 3). Иногда крупное осмиофильное МВТ может содержать еще одно тельце, образованное путем изоляции группы везикул [20].

Изначально в МВТ появляются участки с осмиофильным мелкогранулярным веществом, которое постепенно заполняет везикулы и паравезикулярное пространство. Далее МВТ становится высокоосмиофильными, начинают выявляться

нечеткие контуры везикул. Затем на периферии тельца появляются пластинчатые структуры, число которых постепенно растет и формируется «незрелое» ОПТ или сложное тельце. Транспорт фосфолипидов из пластинчатого комплекса в большие «зрелые» ОПТ происходит в составе «малых ламеллярных телец» – «незрелых» ОПТ.

Зрелые осмиофильные пластинчатые тельца являются структурами округлой или овальной формы, ограниченные одинарной мембраной, состоят из плотно упакованных осмиофильных липидных пластин с периодичностью 20-25 нм. На внутренней и наружной поверхности концентрических и параллельных пластинок осмиофильных телец располагаются мелкие белковые частицы, размер которых около 17 нм [21].

Синтезированный материал включается в цитофосфолипосомы, и зрелые ОПТ продвигаются к апикальной поверхности при участии системы микротрубочек и микрофиламентов, затем сливаются с ней, и высвобождаются в просвет альвеолы – происходит «транскитоз» пузырьков (рис. 4).

Таким образом, цитофосфолипосомы переносят в апикальную часть клетки синтезированные и накопившиеся в них самих поверхностно-активные фосфолипидные и белковые компоненты сурфактанта, а в апикальной части клетки осуществляется секреторный процесс [7].

Перенос секретлируемого материала протекает быстро: предшественники фосфолипидов появляются в ОПТ через 15-30 минут, а в интерстиции – через 2 часа.

Необходимо отметить, что образование ОПТ регулируется нейрогуморальными механизмами и стимулируется пилокарпином, а блокируется двусторонней ваготомией [22].

Выделение ОПТ из клетки происходит по мерокриновому типу путем экзоцитоза. При повышенном функционировании пневмоцитов 2-го типа, например, при легочной патологии, клетки переходят на голокриновый тип секреции сурфактанта [2].

После экстружии цитофосфолипосом на апикальной поверхности клетки остаются отверстия неправильной формы – постсекреторные поры, исчезающие после завершения секреции [7].

Гидролитические ферменты, содержащиеся в ОПТ, высвобождаются из клетки путем экзоцитоза и лизируют клеточную мембрану в месте ее контакта с ОПТ [2].

Материал ОПТ, только что вышедший из клетки, является незрелым и представляет собой

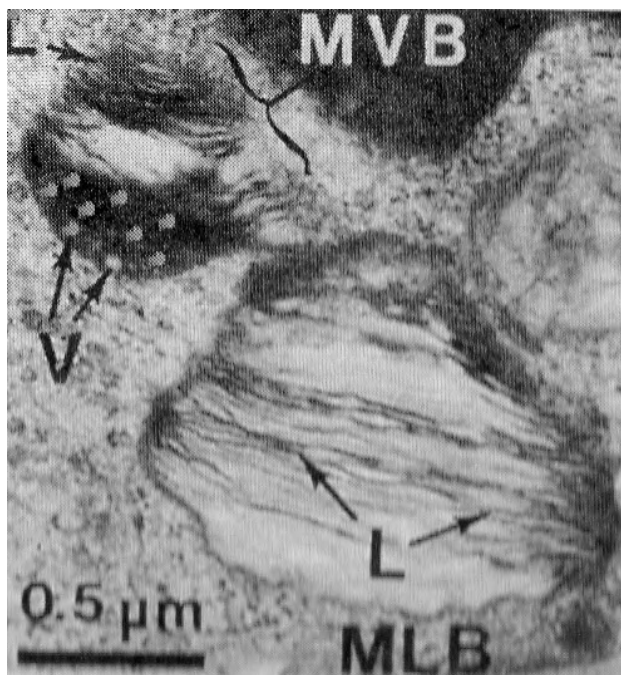


Рисунок 3 – Мультивезикулярное тельце [2].

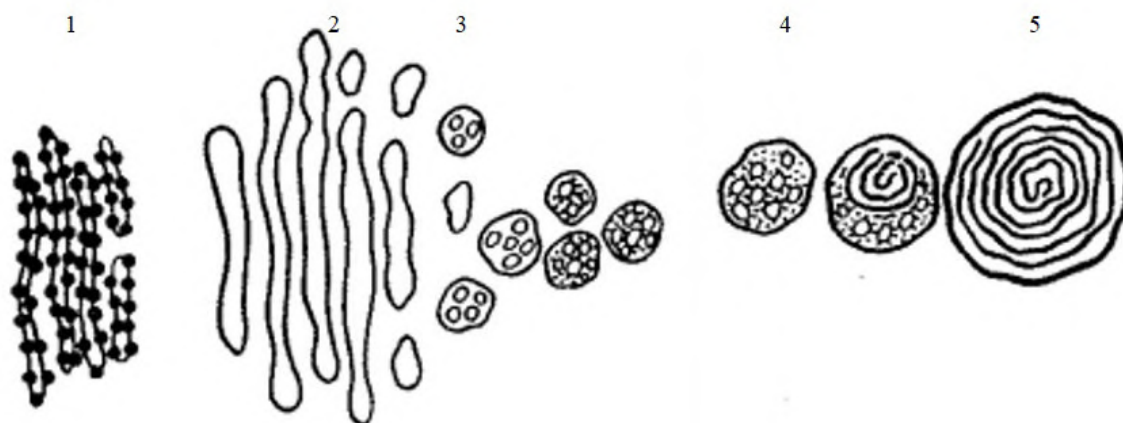


Рисунок 4 – Процесс синтеза и формирования осмиофильных пластинчатых тел: 1) Гранулярная эндоплазматическая сеть → 2) Комплекс Гольджи → 3) МВТ, формирующееся из везикул комплекса Гольджи → 4) Мультивезикулярно-пластинчатое осмиофильное тельце (сложное тельце) → 5) ОПТ [2].

бислойные мембраны без гликопротеидного покрытия [7].

Далее мембраны секретированных ОПТ трансформируются в жидкокристаллические решетки и далее в тубулярный миелин (ТМ) – резервный сурфактант.

Часть мембран тубулярного миелина связана с выделяемыми из клетки ОПТ, и на разделе фаз они переходят в поверхностную пленку сурфактанта, обеспечивая адсорбцию поверхностно-активных фосфолипидов на границе с воздухом [22].

2. Строение сурфактанта. Функции и значение, поддержание гомеостаза сурфактанта

Сурфактант на поверхности альвеол состоит из двух фаз. Первая фаза (апофаза) толщиной 8-10 нм, представлена мономолекулярным слоем фосфолипидов, обращенных гидрофобной частью молекул в сторону альвеолы. Расположена эта фаза непосредственно на границе раздела фаз «воздух – жидкость» [23].

Вторая фаза (гипофаза) – комплекс толщиной 0,2-5,0 мкм, состоящий из тубулярного миелина, липогликопротеидов, липопротеинов, липидов, ОПТ и их фрагментов, молекул полисахаридов, альвеолярных макрофагов и др. Гипофаза заполняет углубления эпителиальной выстилки и сглаживает внутреннюю поверхность альвеолы.

Мембраны ТМ состоят из двух плотных осмиофильных слоев толщиной по 2,7 нм, разделенных промежутком в 2,2 нм. Мембраны

пересекают друг друга и сохраняют промежутки между ячейками, формируя решетчатую структуру, заполненную электронно-прозрачным содержимым [24]. С тубулярным миелином связаны также альбумин и иммуноглобулины [10, 11].

Для поддержания нормального функционирования альвеол и сохранения гомеостаза необходим постоянный обмен компонентов сурфактанта между монослоем и гипофазой, а также его обновление. По мере необходимости резервный сурфактант раскручивается из тубулы, превращается в мономолекулярный слой и переходит на границу с воздухом [25].

Раскручивание мембран ОПТ и перестройка в решетчатые структуры обусловлены природой и дрейфом сурфактанта. Дрейф сурфактанта заключается в перемещении молекул монослоя из зоны с высокой их концентрацией в зону с низкой концентрацией. Этот процесс способствует выведению отработанных компонентов сурфактанта, инородных частиц и микроорганизмов, находящихся на поверхности пленки [26].

На границе раздела фаз «воздух – жидкость» фосфолипиды формируют монослой с обращенной в гипофазу (жидкость) гидрофильной частью молекулы (головкой), а гидрофобная часть (хвост) обращена в сторону воздушной среды альвеолы. Чем выше концентрация фосфолипидов в монослое, тем ниже поверхностное натяжение и тем меньше энергии необходимо для раскрытия альвеол на вдохе и их стабилизации на выдохе [27].

Между двумя фазами сурфактанта посто-

янно поддерживается динамическое равновесие. При вдохе происходит растяжение альвеолярной поверхности и, вследствие этого, осуществляется увеличение площади монослоя в результате включения из гипофазы новых молекул ПАВ. Поэтому в нем оказывается больше молекул фосфолипидов перед выдохом и началом сжатия монослоя, чем в конце этого процесса. Затем во время выдоха часть молекул ПАВ возвращаются из монослоя в гипофазу [28].

Таким образом, мономолекулярная пленка сурфактанта включает разное количество фосфолипидов на вдохе и на выдохе [29].

Гомеостаз сурфактанта поддерживается и регулируется процессами синтеза и секреции в гипофазу его компонентов, формированием межфазного монослоя, переработкой и утилизацией сурфактанта альвеолярными макрофагами [30].

Следует также обратить внимание на перераспределение сурфактанта в пределах ацинуса через поры Кона [22]. Благодаря межальвеолярному дрейфу поверхностно-активных веществ происходит регуляция поверхностного натяжения в разных зонах ацинуса при неодинаковых условиях вентиляции легких [31].

В процессе вентиляции альвеол постоянно происходит деградация ПАВ сурфактанта [32]. Сурфактант, который отработал или окислился, выходит из монослоя в гипофазу и удаляется за счет: 1) транспортировки его в сторону бронхиол в составе гипофазы; 2) трансэпителиального перехода в интерстиций и затем в лимфатические и кровеносные капилляры; 3) фагоцитоза альвеолярными макрофагами; 4) повторного использования пневмоцитами 2-го типа [33].

В элиминации деградированного сурфактанта принимают участие как пневмоциты 1-го так и 2-го типов [34]. Ферментативное воздействие разрушительно влияет на отработанный сурфактант, а с помощью мукоцилиарного транспорта продукты деградации выводятся в верхние отделы дыхательного тракта [35].

Отработанные и лишние мембраны внеклеточного сурфактанта поглощают альвеолярные макрофаги, которые выступают в альвеолярное пространство и находятся в свободном состоянии, регулируя количество ПАВ на поверхности альвеолы [27]. Макрофаги движутся по воздухоносным путям, достигая бронхиол, бронхов, и их дальнейшее продвижение облегчается деятельностью ресничек эпителия. Во внешнюю среду они выделяются с мокротой или проглатываются [36].

3. Развитие сурфактантной системы легких в эмбриогенезе

Образование сурфактанта в пренатальном онтогенезе начинается задолго до рождения. С 17-й по 26-ю неделю формируется зачаток респираторного отдела легких, происходит дифференцировка эпителиальных клеток на пневмоциты 1-го и 2-го типов, а также образуются контакты эпителиальных клеток и кровеносных капилляров [37]. Легкие постепенно заполняются фетальной легочной жидкостью, содержащей поверхностно-активные вещества (сурфактант), которая при первом вдохе облегчает заполнение респираторного отдела легких воздухом [8]. Секретируемые пневмоцитами 2-го типа фосфолипиды попадают в фетальную легочную жидкость, а затем в амниотическую полость.

При этом часть жидкости служит источником гипофазы, что обеспечивает стабильность структур после рождения, когда начинается газообмен [38]. Поступление фетальной легочной жидкости в амниотическую полость сигнализирует о функциональной зрелости легких [39].

При первых дыхательных движениях около 60% фетальной легочной жидкости удаляется в периваскулярные лимфатические пространства и далее в грудной лимфатический проток [40].

Разность онкотического давления в интерстиции и лимфатических пространствах, а также поверхностное натяжение альвеол и усиление кровотока в сосудах легкого при рождении обеспечивают освобождение респираторного отдела легких новорожденного от жидкости [41].

С 34-й недели происходит совершенствование сурфактантной системы фетальных легких. Пневмоциты 2-го типа в этот период составляют 82% от всех эпителиальных клеток примитивных альвеол терминального мешка [42]. В клетках увеличивается число ОПТ до 9–10, наблюдается гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети. А перед родами и сразу после рождения происходит массивная секреция ОПТ [43].

Морфофункциональное созревание сурфактантной системы происходит раньше (25–37-я неделя) у девочек, чем у мальчиков (38–41-я неделя).

Сохранность жизни недоношенных детей, рожденных на 24–26-й неделе гестации, обеспечивается функциональной способностью сурфактантной системы легких в конце каналикулярного периода [44].

Степень созревания легких можно прове-

рять у беременных женщин специальными тестами, определяющими количество сурфактанта в амниотической жидкости и отношение в ней фосфатидилхолина / сфингомиелина [45].

Глюкокортикоиды, эпидермальный фактор роста, тиреоидные гормоны, тестостерон, ц-АМФ, β -адренергические препараты стимулируют созревание фетальных легких и сурфактантной системы, регулируют дифференцировку пневмоцитов 2-го типа, биосинтез и секрецию сурфактанта [46]. Гипотиреоз, адреналэктомия, перенашивание плода, фенотарбитал удлиняют период созревания фетальных легких [47].

Таким образом, физиологическая роль сурфактанта выражается в повышении растяжимости легких и уменьшении работы, совершаемой во время вдоха, а также обеспечении стабильности альвеол [48].

Заключение

Сурфактантная система легких – это многокомпонентная система, которая выполняет разнообразные функции и обладает высокой скоростью обновления:

1. Обеспечивает функционирование альвеол различной величины.

2. Облегчает работу легких, снижая поверхностное натяжение в альвеолах при вдохе, препятствует спадению альвеол на выдохе.

3. При первом вдохе новорожденного облегчает проникновение воздуха и наполнение им легких, способствует удалению из легких фетальной жидкости.

4. Способствует сохранению относительного постоянства и равенства размеров альвеол при вдохе.

5. Обеспечивает противоотечный эффект (при вдохе предотвращает фильтрацию жидкости из сосудистого русла).

6. Обеспечивает защиту альвеол от попадания бактерий, вирусов и других инфекционных агентов.

7. Компоненты сурфактанта осуществляют защиту альвеолярного эпителия от молекул кислорода, регулируют функциональную активность альвеолярных макрофагов.

Литература

1. Анаев, Э. Х. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии : обзор лит. / Э. Х. Анаев, А. Г. Чу-

- чалин // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 57–66.
2. Сурфактантная система при туберкулезе легких / В. В. Ерохин [и др.]. – Москва : ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН, 2013. – 265 с.
3. Goerke, J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition / J. Goerke // Biochim. Biophys. Acta. – 1998 Nov. – Vol. 1408, N 2. – P. 79–89.
4. Perez-Gil, J. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions / J. Perez-Gil, T. E. Weaver // Physiology (Bethesda). – 2010 Jun. – Vol. 25, N 3. – P. 132–141.
5. Spectral phasor analysis of LAURDAN fluorescence in live A549 lung cells to study the hydration and time evolution of intracellular lamellar body-like structures / L. Malacrida [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2016 Nov. – Vol. 1858, N 11. – P. 2625–2635.
6. Pneumocytes assemble lung surfactant as highly packed/dehydrated states with optimal surface activity / A. Cerrada [et al.] // Biophys. J. – 2015 Dec. – Vol. 109, N 11. – P. 2295–2306.
7. Lopez-Rodriguez, E. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy / E. Lopez-Rodriguez, J. Perez-Gil // Biochim. Biophys. Acta. – 2014 Jun. – Vol. 1838, N 6. – P. 1568–1585.
8. Слука, Б. А. Обоснование явления гиперпродукции сурфактанта в лёгких при развитии блеомycin-индуцированного пневмофиброза / Б. А. Слука, А. Д. Таганович // Сурфактантная и антисурфактантная система лёгких : тез. докл. 3-й науч.-практ. конф., Ялта, 12-15 нояб. 1991 г. – Ялта, 1991. – С. 103–104.
9. Physiological variables affecting surface film formation by native lamellar body-like pulmonary surfactant particles / N. Hobi [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2014 Jul. – Vol. 1838, N 7. – P. 1842–1850.
10. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker / A. Ghati [et al.] // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. – 2021 Feb. – Vol. 51. – 101413.
11. Palmitoylation as a key factor to modulate SP-C-lipid interactions in lung surfactant membrane multilayers / N. Roldan [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes. – 2015 Jan. – Vol. 1848, N 1, pt. A. – P. 184–191.
12. Beers, M. F. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease / M. F. Beers, S. Mulugeta // Annu. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P. 663–696.
13. Gericke, A. Structure and orientation of lung surfactant SP-C and L-alpha-dipalmitoylphosphatidylcholine in aqueous monolayers / A. Gericke, C. R. Flach, R. Mendelsohn // Biophys. J. – 1997 Jul. – Vol. 73, N 1. – P. 492–499.
14. A combined action of pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C modulates permeability and dynamics of phospholipid membranes / E. Parra [et al.] // Biochem. J. – 2011 Sep. – Vol. 438, N 3. – P. 555–564.
15. Reactive oxygen species inactivation of surfactant involves structural and functional alterations to surfactant proteins SP-B and SP-C / K. Rodriguez-Capote [et al.] // Biophys. J. – 2006 Apr. – Vol. 90, N 8. – P. 2808–2821.
16. Hydrophobic surfactant proteins and their analogues / F. J. Walther [et al.] // Neonatology. – 2007 Jun. – Vol. 91, N 4. – P. 303–310.
17. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency / S. Shulenin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004 Mar.

- Vol. 350, N 13. – P. 1296–1303.
18. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome / D. G. Sweet [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2017 Nov. – Vol. 102, N 6. – P. F497–F503.
19. Caffrey, M. Crystallizing membrane proteins using lipidic mesophases / M. Caffrey, V. Cherezov // Nat. Protoc. – 2009. – Vol. 4, N 5. – P. 706–731.
20. Olmeda, B. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: biogenesis, extracellular conversions, recycling / B. Olmeda, M. Martinez-Calle, J. Perez-Gil // Ann. Anat. – 2017 Jan. – Vol. 209. – P. 78–92.
21. Pneumocytes Assemble Lung Surfactant as Highly Packed/Dehydrated States with Optimal Surface Activity / A. Cerrada [et al.] // Biophys. J. – 2015 Dec. – Vol. 109, N 11. – P. 2295–2306.
22. Lamellar body ultrastructure revisited: high-pressure freezing and cryoelectron microscopy of vitreous sections / D. Vanhecke [et al.] // Histochem. Cell. Biol. – 2010 Oct. – Vol. 134, N 4. – P. 319–326.
23. Morgan, A. J. Imaging approaches to measuring lysosomal calcium / A. J. Morgan, L. C. Davis, A. Galione // Methods Cell. Biol. – 2015. – Vol. 126. – P. 159–
24. Andreeva, A. V. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells / A. V. Andreeva, M. A. Kutuzov, T. A. Voyno-Yasenetskaya // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2007 Aug. – Vol. 293, N 2. – P. L259–L271.
25. Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells / V. Bouzas [et al.] // Nanotoxicology. – 2014 Dec. – Vol. 8, N 8. – P. 813–823.
26. Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis / P. Mahavadi [et al.] // Toxicol. Sci. – 2014 Nov. – Vol. 142, N 1. – P. 285–297.
27. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания / Н. Г. Демьяненко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 59–64.
28. Das, S. C. The influence of lung surfactant liquid crystalline nanostructures on respiratory drug delivery / S. C. Das, P. J. Stewart // Int. J. Pharm. – 2016 Dec. – Vol. 514, N 2. – P. 465–474.
29. Leslie, K. O. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis / K. O. Leslie // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2012 Jun. – Vol. 136, N 6. – P. 591–600.
30. Lopez-Rodriguez, E. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy / E. Lopez-Rodriguez, J. Perez-Gil // Biochim. Biophys. Acta. – 2014 Jun. – Vol. 1838, N 6. – P. 1568–1585.
31. Pizzirusso, A. MARTINI coarse-grained model of Triton TX-100 in pure DPPC monolayer and bilayer interfaces / A. Pizzirusso, A. De Nicola, G. Milano // J. Phys. Chem. B. – 2016 Apr. – Vol. 120, N 6. – P. 3821–3832.
32. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? / M. Schwaiblmair [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2010 Nov. – Vol. 99, N 11. – P. 693–700.
33. Polarized light microscopy reveals physiological and drug-induced changes in surfactant membrane assembly in alveolar type II pneumocytes / T. Haller [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes. – 2018 May. – Vol. 1860, N 5. – P. 1152–1161.
34. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment / C. Seifart [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2005 Feb. – Vol. 203, N 1. – P. 27–35.
35. Linking progression of fibrotic lung remodeling and ultrastructural alterations of alveolar epithelial type II cells in the amiodarone mouse model / B. Birkelbach [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2015 Jul. – Vol. 309, N 1. – P. L63–L75.
36. Whitsett, J. A. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis / J. A. Whitsett, S. E. Wert, T. E. Weaver // Annu. Rev. Pathol. – 2015. – Vol. 10. – P. 371–393.
37. Isolation and characterisation of alveolar type II pneumocytes from adult bovine lung / D. F. Lee [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – 11927.
38. Chroneos, Z. C. Pulmonary surfactant: an immunological perspective / Z. C. Chroneos, Z. S. Chroneos, V. L. Shepherd // Cell. Physiol. Biochem. – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 13–26.
39. Guzman, E. Lung surfactant-particles at fluid interfaces for toxicity assessments / E. Guzman, E. Santini // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. – 2019 Feb. – Vol. 39. – P. 24–39.
40. Sosnowski, T. R. New experimental model of pulmonary surfactant for biophysical studies / T. R. Sosnowski, P. Kubski, K. Wojciechowski // Coll. Surf. A. Physicochem. Eng. Asp. – 2017 Apr. – Vol. 519. – P. 27–33.
41. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface / M. Echaide [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. Biomembr. – 2017 Sep. – Vol. 1859, N 9, pt. B. – P. 1725–1739.
42. Каминская, Г. О. Нереспираторные функции легких / Г. О. Каминская // Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – Москва: Медицина, 2000. – С. 57–71.
43. Serrano, A. G. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system / A. G. Serrano, J. Pérez-Gil // Chem. Phys. Lipids. – 2006 Jun. – Vol. 141, N 1/2. – P. 105–118.
44. Низамутдинова, Р. Р. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на сурфактантную систему легких и возможности ее спонтанного восстановления / Р. Р. Низамутдинова // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 133–136.
45. Amniotic lamellar body count: predicting and distinguishing neonatal respiratory complications in twin pregnancies / H. Tsuda [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2015 Feb. – Vol. 441. – P. 75–78.
46. Kumarn, G. P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – an overview / G. P. Kumarn, P. Rajeshwarrao // Acta Pharm. Sinica B. – 2011 Dec. – Vol. 1, N 4. – P. 208–219.
47. Путинцева, Н. В. Перспективы использования w-3 полиненасыщенных жирных кислот для коррекции сурфактантных свойств легких у больных хроническим обструктивным бронхитом / Н. В. Путинцева // Украин. пульмонол. журн. – 2003. – № 4. – С. 56–59.
48. Daniels, C. B. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing / C. B. Daniels, S. Orgeig // News Physiol. Sci. – 2003 Aug. – Vol. 18. – P. 151–157.

Поступила 10.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

- Anaev EK, Chuchalin AG. Exhaled air condensate study in pulmonology: obzor lit. Pul'monologiya. 2002;(2):57-66. (In Russ.)
- Erokhin VV, Lepekha LN, Erokhina MV, Lovacheva OV. Surfactant system for pulmonary tuberculosis. Moscow, RF: FGBU TsNIIT RAMN; 2013. 265 p. (In Russ.)
- Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. Biochim Biophys Acta. 1998 Nov;1408(2-3):79-89. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00060-x
- Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions. Physiology (Bethesda). 2010 Jun;25(3):132-41. doi: 10.1152/physiol.00006.2010
- Malacrida L, Astrada S, Briva A, Bollati-Fogolin M, Gratton E, Bagatolli LA. Spectral phasor analysis of LAURDAN fluorescence in live A549 lung cells to study the hydration and time evolution of intracellular lamellar body-like structures. Biochim Biophys Acta. 2016 Nov;1858(11):2625-2635. doi: 10.1016/j.bbame.2016.07.017
- Cerrada A, Haller T, Cruz A, Pérez-Gil J. Pneumocytes assemble lung surfactant as highly packed/dehydrated states with optimal surface activity. Biophys J. 2015 Dec;109(11):2295-306. doi: 10.1016/j.bpj.2015.10.022
- Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. Biochim Biophys Acta. 2014 Jun;1838(6):1568-85. doi: 10.1016/j.bbame.2014.01.028
- Sluka Sluka BA, Taganovich AD. Substantiation of the phenomenon of surfactant overproduction in the lungs during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. V: Surfaktantnaia i antisurfaktantnaia sistema legkikh: tez dokl 3-i nauch-prakt konf, Ialta, 12-15 noiab 1991 g. Ialta, RF; 1991. P. 103-4. (In Russ.)
- Hobi N, Siber G, Bouzas V, Ravasio A, Pérez-Gil J, Haller T. Physiological variables affecting surface film formation by native lamellar body-like pulmonary surfactant particles. Biochim Biophys Acta. 2014 Jul;1838(7):1842-50. doi: 10.1016/j.bbame.2014.02.015
- Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Can Sezgin G, et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. Curr Opin Colloid Interface Sci. 2021 Feb;51:101413. doi: 10.1016/j.cocis.2020.101413
- Roldan N, Goormaghtigh E, Pérez-Gil J, Garcia-Alvarez B. Palmitoylation as a key factor to modulate SP-C-lipid interactions in lung surfactant membrane multilayers. Biochim Biophys Acta Biomembranes. 2015 Jan;1848(1 Pt A):184-91. doi: 10.1016/j.bbame.2014.10.009
- Beers MF, Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. Annu Rev Physiol. 2005;67:663-96. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.101937
- Gericke A, Flach CR, Mendelsohn R. Structure and orientation of lung surfactant SP-C and L-alpha-dipalmitoylphosphatidylcholine in aqueous monolayers. Biophys J. 1997 Jul;73(1):492-9. doi: 10.1016/S0006-3495(97)78087-1
- Parra E, Moleiro LH, López-Montero I, Cruz A, Monroy F, Pérez-Gil J. A combined action of pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C modulates permeability and dynamics of phospholipid membranes. Biochem J. 2011 Sep;438(3):555-64. doi: 10.1042/BJ20110681
- Rodríguez-Capote K, Manzanares D, Haines T, Possmayer F. Reactive oxygen species inactivation of surfactant involves structural and functional alterations to surfactant proteins SP-B and SP-C. Biophys J. 2006 Apr;90(8):2808-21. doi: 10.1529/biophysj.105.073106
- Walther FJ, Waring AJ, Sherman MA, Zasadzinski JA, Gordon LM. Hydrophobic surfactant proteins and their analogues. Neonatology. 2007;91(4):303-10. doi: 10.1159/000101346
- Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N Engl J Med. 2004 Mar;350(13):1296-303. doi: 10.1056/NEJMoa032178
- Sweet DG, Turner MA, Straňák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Nov;102(6):F497-F503. doi: 10.1136/archdischild-2017-312722
- Caffrey M, Cherezov V. Crystallizing membrane proteins using lipidic mesophases. Nat Protoc. 2009;4(5):706-31. doi: 10.1038/nprot.2009.31
- Olmeda B, Martinez-Calle M, Perez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: biogenesis, extracellular conversions, recycling. Ann Anat. 2017 Jan;209:78-92. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.008
- Cerrada A, Haller T, Cruz A, Pérez-Gil J. Pneumocytes Assemble Lung Surfactant as Highly Packed/Dehydrated States with Optimal Surface Activity. Biophys J. 2015 Dec;109(11):2295-306. doi: 10.1016/j.bpj.2015.10.022
- Vanhecke D, Herrmann G, Graber W, Hillmann-Marti T, Mühlfeld C, Studer D, et al. Lamellar body ultrastructure revisited: high-pressure freezing and cryoelectron microscopy of vitreous sections. Histochem Cell Biol. 2010 Oct;134(4):319-26. doi: 10.1007/s00418-010-0736-4
- Morgan AJ, Davis LC, Galione A. Imaging approaches to measuring lysosomal calcium. Methods Cell Biol. 2015;126:159-95. doi: 10.1016/bs.mcb.2014.10.031
- Andreeva AV, Kutuzov MA, Voyno-Yasenetskaya TA. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 Aug;293(2):L259-71. doi: 10.1152/ajplung.00112.2007
- Bouzas V, Haller T, Hobi N, Felder E, Pastoriza-Santos I, Pérez-Gil J. Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells. Nanotoxicology. 2014 Dec;8(8):813-23. doi: 10.3109/17435390.2013.829878
- Mahavadi P, Henneke I, Ruppert C, Knudsen L, Venkatesan S, Liebisch G, et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis. Toxicol Sci. 2014 Nov;142(1):285-97. doi: 10.1093/toxsci/kfu177
- Demianenko NG, Lepekha LN, Shmelev EI, Averbakh MM, Statcuk TA, Sivokozov IV. Macrophage and cytokine spectra of bronchoalveolar lavage in newly diagnosed and recurrent sarcoidosis of the respiratory system. Tuberkulez Bolezni Legkikh. 2016;94(9):59-64. (In Russ.)
- Das SC, Stewart PJ. The influence of lung surfactant liquid crystalline nanostructures on respiratory drug delivery.

- Int J Pharm. 2016 Dec;514(2):465-474. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.029
29. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. Arch Pathol Lab Med. 2012 Jun;136(6):591-600. doi: 10.5858/arpa.2011-0511-OA
30. Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. Biochim Biophys Acta. 2014 Jun;1838(6):1568-85. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.01.028
31. Pizzirusso A, De Nicola A, Milano G. MARTINI coarse-grained model of Triton TX-100 in pure DPPC monolayer and bilayer interfaces. J Phys Chem B. 2016 Apr;120(16):3821-32. doi: 10.1021/acs.jpcb.6b00646
32. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von Scheidt W. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? Clin Res Cardiol. 2010 Nov;99(11):693-700. doi: 10.1007/s00392-010-0181-3
33. Haller T, Cerrada A, Pfaller K, Braubach P, Felder E. Polarized light microscopy reveals physiological and drug-induced changes in surfactant membrane assembly in alveolar type II pneumocytes. Biochim Biophys Acta Biomembranes. 2018 May;1860(5):1152-61. doi: 10.1016/j.bbamem.2018.01.010
34. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, Müller B, Vogelmeier C, von Wichert P, et al. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Feb;203(1):27-35. doi: 10.1016/j.taap.2004.07.015
35. Birkelbach B, Lutz D, Ruppert C, Henneke I, Lopez-Rodriguez E, Günther A, et al. Linking progression of fibrotic lung remodeling and ultrastructural alterations of alveolar epithelial type II cells in the amiodarone mouse model. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jul;309(1):L63-75. doi: 10.1152/ajplung.00279.2014
36. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. Annu Rev Pathol. 2015;10:371-93. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104644
37. Lee DF, Salguero FJ, Grainger D, Francis RJ, MacLellan-Gibson K, Chambers MA. Isolation and characterisation of alveolar type II pneumocytes from adult bovine lung. Sci Rep. 2018;(8):11927. doi: 10.1038/s41598-018-30234-x
38. Chronos ZC, Chronos ZS, Shepherd VL. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. Cell Physiol Biochem. 2010;25(1):13-26. doi: 10.1159/000272047
39. Guzman E, Santini E. Lung surfactant-particles at fluid interfaces for toxicity assessments. Curr Opin Colloid Interface Sci. 2019 Feb;39:24-39. doi: 10.1016/j.cocis.2019.01.003
40. Sosnowski TR, Kubski P, Wojciechowski K. New experimental model of pulmonary surfactant for biophysical studies. Coll Surf A Physicochem Eng Asp. 2017 Apr;519:27-33.
41. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2017 Sep;1859(9 Pt B):1725-1739. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.03.015
42. Kaminskaia GO. Non-respiratory lung function. V: Erokhin VV, Romanova LK, red. Kletochnaia biologii legkikh v norme i pri patologii. Moscow, RF: Meditsina; 2000. P. 57-71. (In Russ.)
43. Serrano AG, Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. Chem Phys Lipids. 2006 Jun;141(1-2):105-18. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2006.02.017
44. Nizamutdinova RR. The influence of unfavorable environmental factors on the surfactant system of the lungs and the possibility of its spontaneous recovery. Vestn Novykh Med Tekhnologii. 2008;15(1):133-6. (In Russ.)
45. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Kawabata I, Takahashi Y, et al. Amniotic lamellar body count: predicting and distinguishing neonatal respiratory complications in twin pregnancies. Clin Chim Acta. 2015 Feb;441:75-8. doi: 10.1016/j.cca.2014.12.019
46. Kumarn GP, Rajeshwarao P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – an overview. Acta Pharm Sinica B. 2011 Dec;1(4):208-19.
47. Putintceva NV. Prospects for the use of w-3 polyunsaturated fatty acids for the correction of the surfactant properties of the lungs in patients with chronic obstructive bronchitis. Ukrain Pul'monol Zhurn. 2003;(4):56-9. (In Russ.)
48. Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci. 2003 Aug;18:151-7. doi: 10.1152/nips.01438.2003

Submitted 10.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Ишутина О.В. – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Ishutsina O.V. – lecturer of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: ovi-87@mail.ru – Ольга Владимировна Ишутина.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: ovi-87@mail.ru – Olga V. Ishutsina.

ПРОФИЛАКТИКА УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ УЧАЩИХСЯ

КИРПИЧЕНКО А.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 18-26.

PREVENTION OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES USE AMONG SCHOOLCHILDREN

KIRPICHENKA A.A.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(4):18-26.

Резюме.

В статье описана актуальность и необходимость первичной профилактики употребления психоактивных веществ среди школьников, рассмотрена необходимость научного обоснования и доказательность эффективности применения программ по профилактике потребления психоактивных веществ в разных странах. Сделан краткий литературный обзор об опыте первичной профилактики употребления психоактивных веществ в Беларуси, России и странах дальнего зарубежья. Подробно изложена разработанная, апробированная и внедренная в практику учебная программа факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» для 5-8 классов учреждений общего среднего образования. Описаны цели программы факультативных занятий, его структура, а также подробно изложены его задачи. Освещена организационно-методическая работа, которая была проведена для успешного проведения цикла (семинары с педагогами-психологами, индивидуальные консультации по запросу, подведение промежуточных результатов после 5 занятий и семинар по заключительному этапу апробации методических материалов и окончательных результатов).

Даны первичные результаты эффективности программы, полученные на основе опроса учащихся, родителей и преподавателей, а также результаты мониторинга распространения и внедрения учебной программы «Мы – сами» в Витебской области, которые продемонстрировали её востребованность и перспективность использования. По результатам статьи сделаны выводы об эффективности профилактической работы со школьниками по предупреждению употребления психоактивных веществ, методах её совершенствования.

Ключевые слова: профилактика, психоактивные вещества, школьники.

Abstract.

The article describes the relevance and necessity of primary prevention of psychoactive substances use among schoolchildren, considers the need for scientific substantiation and evidence of the effectiveness of the use of programs for the prevention of psychoactive substances use in different countries. A short literature review of the experience of primary prevention of the use of psychoactive substances in Belarus, Russia and the non-CIS countries has been made. The elaborated, tested and implemented in practice curriculum of optional classes aimed at the formation of students' skills of responsible and safe behavior «We are ourselves» for grades 5-8 of general secondary education establishments is presented in detail. The goals of the extracurricular program as well as its structure are described, and its tasks are detailed. The organizational and methodological work that was carried out for the successful implementation of the cycle is highlighted (seminars with educational psychologists, individual consultations on request, summing up intermediate results after 5 lessons and a seminar on the final stage of testing methodological materials and definitive results).

The primary results on the program effectiveness are given, that were obtained with the help of a survey of students, their parents and teachers, as well as the results concerning the distribution and implementation of monitoring the curriculum «We are ourselves» in Vitebsk region, which demonstrated its relevance and the prospects for its use. Based on the results of the article, the conclusions are drawn about the effectiveness of prophylactic work with schoolchildren to prevent the

use of psychoactive substances and methods of its improvement.

Key words: prevention, psychoactive substances, schoolchildren.

В настоящее все большую озабоченность вызывают проблемы, связанные с проявлениями рискованного поведения подростков и молодежи, которые выражаются в их приобщении к никотину, алкоголю, наркотикам, в ранних половых контактах, склонности к аддиктивному и безответственному поведению [1, 2]. Рост количества заболеваний, связанных с зависимостями от психоактивных веществ, а также моделей безответственного и рискованного поведения, психосексуальных нарушений, приносящих ущерб репродуктивному здоровью молодёжи, рост насилия и агрессивности в молодёжной среде являются злободневными и серьёзными проблемами современного общества. При этом хорошо известно, что профилактические интервенции, особенно первичного уровня, являются более эффективными, чем мероприятия вторичной и третичной профилактики [3].

Согласно Кодексу Республики Беларусь об образовании, статья 152, глава 22, раздел VIII, одной из задач современной наркологии является профилактика асоциального и аддиктивного поведения, подготовка к полноценной жизни в обществе, здоровому образу жизни, готовности к самостоятельному жизненному выбору и др. [4]. Главная цель работы по формированию здорового образа жизни, профилактике противоправного поведения учащихся – создать в учреждениях образования реальные условия, воспитывающую среду, способствующую снижению количества правонарушений, препятствующую распространению в молодёжной среде негативных социальных явлений, а также создать специфические условия для переживания нравственных ценностей в жизненном опыте детей и подростков. Создание таких условий – лучший способ формирования самоохранительного поведения, а основанные на научных данных профилактика и наркологическая помощь, ориентированные на молодёжь, заметно влияют на ситуацию с потреблением психоактивных веществ и развитием расстройств на этой почве, на тяжесть медицинских и социальных последствий потребления психоактивных веществ, а также на агрессивность молодых людей и их склонность к насилию [5].

Очевидно, что для профилактики употре-

бления психоактивных веществ (ПАВ) важным является раннее применение профилактических программ, и это подчеркивается всеми авторитетными международными организациями, а в рамках программ по профилактике необходимо обращать первоочередное внимание, в том числе, на употребление табака и алкоголя [5].

Несмотря на наличие современных алгоритмов диагностики и лечения подростков с ранними стадиями зависимого поведения [6-8], методы профилактики алкогольной и наркотической зависимостей до сих пор могут оставаться односторонними, неэффективными, устаревшими и порою абсурдными, а лица, которые пытаются заниматься профилактикой зависимостей среди молодёжи – это часто люди, занимающиеся этим вопросом «по зову сердца» и не являющиеся профессионалами в области превентологии. Современная социокультурная ситуация требует от подрастающего поколения гибкого реагирования на происходящие изменения в социуме, принятия ответственных решений в проблемных жизненных ситуациях, а особенностью настоящего времени является необходимость изменения вектора работы с учащимися с запретительного – на информационно-формирующий, что позволяет решать проблему формирования опыта через его осмысление и рефлекссию. Не теряет актуальности и использование комплексного подхода – активное получение необходимых знаний и умений для профилактики психических и наркологических заболеваний через проведение занятий с элементами тренинга как форм первичной профилактики зависимостей от ПАВ, необходимых для формирования активной жизненной позиции. Кроме того, необходимо использование профессионального умелого сочетания побуждения к самостоятельному поиску решений и опосредованного влияния (разумной помощи) со стороны психологов, психотерапевтов и педагогов.

В разных странах профилактика аддиктивного поведения среди учащихся почти всегда идет одним блоком с профилактикой противоправных действий и формированием у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения. Одной из таких программ является The Drug Abuse Resistance Education (D.A.R.E.) - програм-

ма обучения устойчивости к злоупотреблению наркотиками (DARE) - это наиболее комплексная учебная программа по профилактике наркомании в мире, преподаваемая в тысячах школ в 50 штатах США, а также в более чем 50 других странах, ежегодно охватывающая более 1,5 миллиона учащихся [9]. Специалисты, работающие в рамках этой профилактической программы, смогли достичь определенных результатов [10], а именно – сокращения употребления марихуаны, табака и алкоголя школьниками на 32-44%, снижение влечения к психоактивным веществам с 29% до 34%. Кроме того, программа нацелена на снижение вступления подростков в банды, обучение основам интернет-безопасности и противодействие буллингу. Занятия с детьми проводят офицеры полиции, специалисты по профилактике после 80-часового курса обучения. Аналогичные по структуре и формам работы программы и разработки существуют сегодня в соседних странах, в СНГ [11] и во многих регионах России [12-15]. Специалистами по профилактике потребления психоактивных веществ среди молодежи неоднократно указывалось, что система профилактики должна быть прежде всего научно обоснованной [16]. Анализируя профилактическую работу со школьниками по теме зависимостей, мы имеем право утверждать, что до 2014 года в Беларуси не было надлежащей адекватной структурированной программы для профилактической работы со школьниками по темам опасности употребления психоактивных веществ и по формированию жизненных навыков. Кроме того, в последнее время появилась правовая основа профилактической работы, стали очерчены рамки медицинской профилактики потребления психоактивных веществ без назначения врача, включая основные принципы превентивных вмешательств при организации всех видов наркологической помощи [17]. Существует очевидная взаимосвязь суицидального поведения и употребления психоактивных веществ (ПАВ). Результаты зарубежных и отечественных исследователей показывают, что употребление алкоголя и наркотиков считается самым значимым фактором риска проявления суицидального поведения в подростковой популяции [18, 19]. Известно, что существует несколько способов воздействия ПАВ на суицидальное поведение подростков и несколько групп подростков с суицидальным поведением, употребляющих ПАВ: подростки, употребляющие ПАВ при неустойчивом настроении, ощущении неудовлет-

воренности; подростки с девиантным поведением, прибегающие к употреблению ПАВ с целью поиска новых ощущений; подростки, имеющие длительно протекающую эндогенную патологию, как правило, аффективную. Имеется обоснованная необходимость согласованных усилий по разработке и осуществлению эффективных стратегий профилактики суицидального поведения и употребления ПАВ в подростковом возрасте с учетом гендерно-независимого механизма, лежащего в основе связи между поведением, связанным с употреблением ПАВ, и суицидальным поведением подростков.

Специалисты из США [20] изучили влияние взаимосвязи школьников с семьей и школой на их самооценку, поведение и оценили риск появления зависимости от психоактивных веществ в будущей взрослой жизни. Установлено, что хорошие крепкие связи с семьей и школой в среднем возрасте 15,4 года, способствовали низкому риску развития разных форм асоциального поведения при наблюдении за этой группой во взрослом возрасте (28,3 года). Следовательно, тесная взаимосвязь между подростком, семьей и школой может иметь протективный эффект в отношении множества последствий для психического и наркологического здоровья. Очевидно, что усиливая взаимосвязь подростков с семьей и школой, можно как укреплять соматическое здоровье, так и сокращать употребления ПАВ и связанных с ним последствий. Профилактика зависимостей от психоактивных веществ должна проводиться не только в школах. Известно, что употребление, например, алкоголя родителями может оказывать существенное воздействие на их детей и в будущем стать причиной психических и физических заболеваний, проявляющихся во взрослой жизни [21, 22]. Установлены как прямой вред употребления алкоголя будущей матерью (низкая масса тела ребенка при рождении, фетальный алкогольный синдром, респираторные заболевания, более жестокое обращение с детьми и более безответственное к ним отношение) [23], так и повышение риска употребления ПАВ детьми. Кроме того, неблагоприятный опыт в детском и подростковом возрасте, высокий уровень стрессов повышают риск начала употребления алкоголя и наркотиков и развития зависимости от них в 7-10 раз [24, 25].

Учитывая вышеизложенные мировые тенденции в профилактической наркологической работе с учащимися, специалистами образования

и здравоохранения Витебской области была разработана, апробирована и внедрена в практику учебная программа факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» для 5-8 классов учреждений общего среднего образования [26]. Разработка учебной программы факультативных занятий вызвана потребностью в проведении системной работы, направленной на развитие навыков здорового образа жизни, ориентации учащихся на сохранение здоровья, обучение учащихся необходимым навыкам преодоления кризисных ситуаций, формирования стрессоустойчивости и профилактику зависимого поведения. Учебная программа факультативных занятий «Мы – сами» утверждена на заседании президиума Научно-методического совета при Министерстве образования Республики Беларусь по социальной и воспитательной работе от 29 мая 2014 года №1, а также на основании инструктивно-методических писем Министерства образования Республики Беларусь «Особенности организации социальной, воспитательной и идеологической работы в учреждениях общего среднего образования» в течение 2014/2015 – 2019/2020 учебных годов рекомендована к использованию [27].

Курс состоит из 10 занятий с элементами тренинга, имеющий информационно-формирующий характер [28]. Задачи факультативных занятий:

- формирование ценностного отношения к своему здоровью и здоровью других людей;
- побуждение учащихся к самопознанию и самосовершенствованию для формирования ответственного отношения к своему здоровью;
- повышение стрессоустойчивости обучающихся в современных реалиях социально-культурного пространства;
- обучение учащихся управлению своим эмоциональным состоянием и навыкам преодоления кризисных ситуаций;
- обучение навыкам противления потреблению алкоголя, наркотических, токсических веществ, никотина и др.;
- профилактика компьютерной и игровой зависимости, вовлечения в деструктивные религиозные объединения и молодежные группировки;
- формирование позитивного мышления как фактора благополучия человека;
- повышение коммуникативной компетенции.

Особенностями программы являются:

- изменение вектора работы с учащимися: с запретительного – на информационно-формирующий;
- комплексный подход: активное получение необходимых знаний, тренинг необходимых умений, формирование активной жизненной позиции;
- сочетание побуждения к самостоятельному поиску решений и опосредованного влияния (разумной помощи) со стороны взрослых;
- каждое занятие является целостным и законченным.

Занятия рассчитаны на 35 часов в каждом классе и имеют информационно-формирующий характер; частота занятий, проводимых педагогом-психологом, – 1 раз в неделю в течение учебного года.

Программа предоставляет педагогам-психологам возможность творчески подойти к планированию занятий в зависимости от конкретных условий школы, местности, психологических особенностей учащихся и организационных ресурсов школы. В этой связи, для организации занятий по данной программе предлагается общая направленность работы. Каждый педагог-психолог самостоятельно может наполнить занятия конкретным содержанием (заданиями, упражнениями, ролевыми играми и пр.) в зависимости от возраста, развития, психологических особенностей участников, собственной квалификации и профессиональной идентичности или особенностей условий, в которых проводятся занятия.

Последовательность занятий выстроена по следующей логике: от общего – к частному (например, сначала даются основы общения и далее идут особенности общения с различными категориями – сверстники, взрослые, близкие люди, противоположный пол), от социального (общечеловеческого) – к личностному (индивидуальному). В основном, ближе к концу программы, проводятся занятия, касающиеся зависимого поведения. Это обусловлено тем, что некорректно или преждевременно поданная информация об употреблении психоактивных веществ или игровой зависимости провоцирует появление нездорового исследовательского интереса, и занятия могут иметь обратный профилактический эффект. Такого характера вопросы следует поднимать только тогда, когда у подростков уже сформирована устойчивая и активная позиция.

При организации занятий следует практи-

ковать проведение встреч со специалистами (врачами, работниками правоохранительных органов, священниками, экологами и др.) соответственно изучаемым темам. Несомненно, это существенно повысит эффективность работы.

Для успешного проведения цикла занятий была проведена следующая организационно-методическая работа [29]:

1. Вводный семинар с педагогами-психологами, являющимися руководителями/тренерами занятий.

2. Индивидуальные консультации по запросу.

3. Подведение промежуточных результатов после 5 занятий и семинар по заключительному этапу апробации методических материалов.

4. Подведение конечных результатов с руководителями занятий и анализ результатов (структурированный сбор информации, обобщения сообщений руководителями, заполнение анкеты по результатам всего цикла занятий).

5. Разработка анкет для руководителей.

По окончании курса все старшеклассники и психологи, участвовавшие в апробации курса, заполняли анонимные анкеты. Классные руководители, учителя и родители поделились своими наблюдениями. В связи с анализом результатов определяется необходимость поиска новых ресурсов развития системы образования. По общей оценке руководителей, занятия прошли успешно и эффективно: практическая польза цикла занятий – 100% (от максимального возможного количества баллов), интерес к занятиям у участников

– 89%. Также высокие баллы были продемонстрированы при анализе всех занятий курса (рис. 1). В общей сумме были выставлены следующие баллы: интерес учащихся – 92%, практическая польза – 96%.

Таким образом, результативность проведения занятий можно оценить как высокую. Дети, по субъективной оценке родителей, психологов и педагогов, стали более спокойными, уравновешенными, значительно легче стали идти на контакт, стали готовы поделиться наболевшим со взрослыми, стали проявлять умения управлять своими эмоциями в необычных сложных ситуациях. Повысился уровень групповой сплочённости, авторитет и уровень доверия между психологом и подростками, изменились отношения в детском коллективе, подростки стали носителями тех знаний и той психологической культуры, которые они получили, практически стали применять полученные навыки в своей обыденной жизни. Результаты мониторинга внедрения учебной программы «Мы – сами» в Витебской области продемонстрировали её востребованность и перспективность использования.

Меры, направленные на предупреждение употребления алкоголя, табака, наркотиков среди обучающихся и пропаганду здорового образа жизни, должны представлять собой не единичные мероприятия, а являться составной частью долгосрочных программ, направленных на формирование безопасного и ответственного поведения подрастающего поколения. Таким образом, факультативные занятия по формированию у уча-

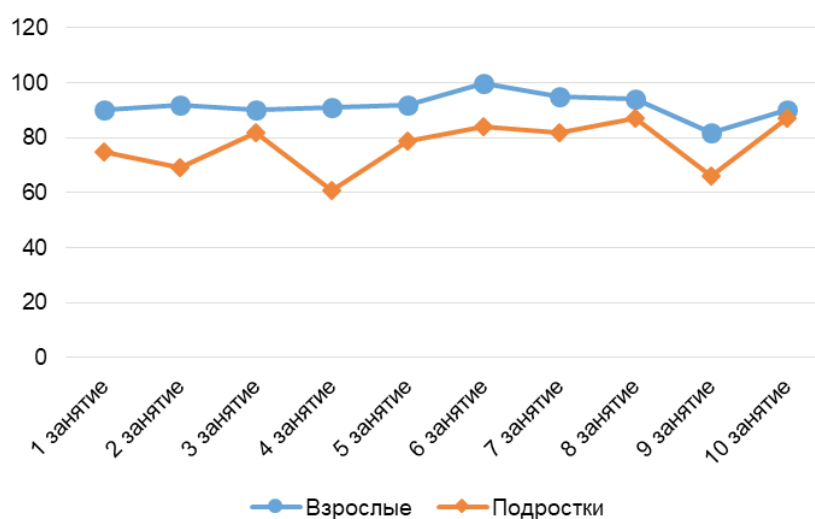


Рисунок 1 – Оценка проведения факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» взрослыми и учащимися.

Таблица 1 – Результаты мониторинга внедрения учебной программы факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения для 5-8 классов учреждений общего среднего образования «Мы – сами» в Витебской области

Районы (25) Витебской области	2014 / 2015 уч.г.	2015 / 2016 уч.г.	2016 / 2017 уч.г.	2017 / 2018 уч.г.	2018 / 2019 уч.г.	2019 / 2020 уч.г.
ИТОГО:	37	87	129	134	122	109

щихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» для 5-8 классов учреждений общего среднего образования позволяют вести системную работу, направленную на развитие навыков здорового образа жизни, ориентацию учащихся на сохранение здоровья, обучение учащихся необходимым навыкам преодоления кризисных ситуаций, формирование стрессоустойчивости и профилактику зависимого поведения.

Заключение

Таким образом, в ходе подведения итогов (рефлексивного анализа) были сделаны следующие выводы:

1. Эффективность проведения мероприятий практико-ориентированного характера по профилактике употребления психоактивных веществ учащимися является не только очевидной, но и научно доказательной.

2. Профилактические мероприятия с учащимися по профилактике употребления психоактивных веществ должны вестись только профессионалами по программам, разработанным специалистами-превентологами.

3. Необходимо разработать дорожную карту по использованию программ профилактики, доказавших свою эффективность (на примере программы «Мы – сами»), включающую подготовку специалистов по планированию и обучению организаторов профилактических программ (менеджеров) и тренеров для обучения специалистов по проведению программ профилактики

4. При использовании учебной программы факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» для 5-8 классов учреждений общего среднего образования существует необходимость гибкого изменения программ профилактики с использованием современных арт-терапевтических техник (флеш-мобы, сказкотерапия, ароматерапия, куклотерапия, библиотерапия, изотерапия, возможности фотографии, а

также освещение вопросов христианской этики, проблем добра и зла, справедливости и смысла жизни, а также вопросов целомудрия).

Литература

1. Копытов, А. В. Роль и влияние импульсивности на формирование алкогольной зависимости у лиц подросткового и молодого возраста мужского пола / А. В. Копытов // Мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 73–79.
2. Мужиченко, В. А. Анализ агрессивных тенденций у девочек-подростков с алкогольным аддиктивным поведением / В. А. Мужиченко, А. В. Копытов, А. А. Кирпиченко // Мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 97–101.
3. Клименко, Т. В. Глобальное профилактическое пространство как механизм профилактики немедицинского потребления психоактивных веществ и формирования здорового образа жизни / Т. В. Клименко, А. А. Козлов // Вопр. наркологии. – 2021. – № 3. – С. 7–18.
4. Статья 152. Система общего среднего образования // Кодексы Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://kodeksy.by/kodeks-obrazovani/statya-152>. – Дата доступа: 30.08.2021.
5. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2019 год [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций. – Режим доступа: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Press_Kit/Russian_INCB_press_kit_final.pdf. – Дата доступа: 30.09.2021.
6. Kirpichenka, A. V. Abuse of alcohol by adolescent girls / A. A. Kirpichenka, A. V. Kopitov, V. A. Muzhichenka // Alcohol. Alcoholism. – 2017. – Vol. 52, suppl. 1. – P. i31–i49.
7. Международные стандарты по профилактике употребления наркотиков [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/PreventionStandards/RU/Standards_RU_2.pdf. – Дата доступа: 30.08.2021.
8. Руководство по проведению программ обучения навыкам жизни в семье в целях предотвращения злоупотребления психоактивными веществами [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций. – Нью-Йорк, 2009. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/russia/Reports/Russian_Family_Guide.pdf. – Дата доступа: 30.08.2021.
9. The New D.A.R.E. Program-This One Works : the “keepin’ it REAL” substance-abuse curriculum focuses on elementary and middle-school students’ decisions, not drugs [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www>.

- scientificamerican.com/article/the-new-d-a-r-e-program-this-one-works/. – Date of access: 30.08.2021.
10. D.A.R.E. is substance abuse prevention education and much more! [Electronic resource]. – Mode of access: <https://dare.org/about/>. – Date of access: 30.08.2021.
11. Реализация алкогольной политики в странах Содружества Независимых Государств: рабочее совещание «стран-первопроходцев» [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген, 2020. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335948/WHO-EURO-2020-1202-40948-55498-rus.pdf>. – Дата доступа: 30.08.2021.
12. Корчагина, Г. А. Оценка эффективности программ профилактики потребления психоактивных веществ / Г. А. Корчагина, Е. В. Фадеева // Мед. психология в России. – 2015. – № 2. – С. 1–12.
13. Воробьева, Т. Профилактика зависимости от психоактивных веществ. Руководство по разработке и внедрению программ формирования жизненных навыков у подростков группы риска [Электронный ресурс] / Т. Воробьева, А. Ялтонская. – Москва, 2008. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080516_Manual_Life_Skills_Maket_Final.pdf. – Дата доступа: 30.08.2021.
14. Воробьева, Т. Профилактика зависимости от психоактивных веществ. Особенности работы с подростками группы риска [Электронный ресурс] : метод. пособие / Т. Воробьева, А. Ялтонская. – Москва, 2008. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080516_Vulnerable_Youth_Maket_Final.pdf. – Дата доступа: 30.08.2021.
15. Воробьева, Т. Профилактика зависимости от психоактивных веществ. Подготовка и проведение тренинговых занятий по формированию жизненных навыков у подростков [Электронный ресурс] : практикум / Т. Воробьева, А. Ялтонская. – Москва, 2008. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080616_Training_Manual_Maket_Final.pdf. – Дата доступа: 30.08.2021.
16. Корчагина, Г. А. Предпосылки для проведения научно обоснованной профилактики употребления психоактивных веществ / Г. А. Корчагина // Вопр. наркологии. – 2021. – № 3. – С. 5–6.
17. Медицинская профилактика наркологических заболеваний : клин. рекомендации / Е. А. Брюн [и др.]. – Москва : НьюТерра, 2015. – 154 с.
18. Григорьева, А. А. Роль профилактики употребления психоактивных веществ для предотвращения суицидального поведения в подростковом возрасте / А. А. Григорьева, Е. М. Амелина // Вопр. наркологии. – 2021. – № 3. – С. 71–84.
19. Mann, J. J. Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review / J. J. Mann, C. A. Michel, R. P. Auerbach // Am. J. Psychiatry. – 2021 Jul. – Vol. 178, N 7. – P. 611–624.
20. Adolescent connectedness and adult health outcomes / R. J. Steiner [et al.] // Pediatrics. – 2019 Jul. – Vol. 144, N 1. – e20183766.
21. Nonmedical prescription opioid use by parents and adolescents in the US / P. C. Griesler [et al.] // Pediatrics. – 2019 Mar. – Vol. 143, N 3. – e20182354.
22. Henry, K. L. Fathers' alcohol and cannabis use disorder and early onset of drug use by their children / K. L. Henry // J. Stud. Alcohol. Drugs. – 2017 Mar. – Vol. 78, N 3. – P. 458–462.
23. Contribution of illicit/non-prescribed marijuana and hard-drug use to child-abuse and neglect potential while considering social desirability / B. Donohue [et al.] // Br. J. Soc. Work. – 2019 Jan. – Vol. 49, N 1. – P. 77–95.
24. Сиволап, Ю. П. Жестокое обращение с детьми и его влияние на психическое здоровье / Ю. П. Сиволап, А. А. Портнова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – № 7. – С. 108–112.
25. Childhood trauma and later opioid dependence / E. Davids [et al.] // Krankenhauspsychiatrie. – 2006. – Vol. 17, N 3. – P. 92–95.
26. Создание и методическое сопровождение учебной программы факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения «Мы – сами» / А. А. Кирпиченко [и др.] // Вопр. наркологии. – 2017. – № 6. – С. 59–61.
27. Учебные программы факультативных занятий воспитательной направленности // Национальный образовательный портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://adu.by/ru/homepage/obrazovatelnyj-protses-2019-2020-uchebnyj-god/obshchee-srednee-obrazovanie/202-uchebnye-predmety-v-xi-klassy/2836-uchebnye-programmy-fakultativnykh-zanyatij-vospitatelnoj-napravlenosti.html>. – Дата доступа: 30.08.2021.
28. Крутовцова, Н. А. «Мы – сами» – опыт создания и сопровождения учебной программы факультативных занятий по формированию у учащихся навыков ответственного и безопасного поведения для 5-8 классов учреждений общего среднего образования / Н. А. Крутовцова // Соврем. образование Витебщины. – 2016. – № 2. – С. 88–91.
29. Крутовцова, Н. А. Формирование жизненной устойчивости обучающихся к социально неблагоприятным факторам / Н. А. Крутовцова // Соврем. образование Витебщины. – 2015. – № 1. – С. 49–55.

Поступила 23.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Kopytov AV. The role and influence of impulsivity on the formation of alcohol dependence in adolescent and young male adults. Med Zhurn. 2011;(3)673-9. (In Russ.)
2. Muzhichenko VA, Kopytov AV, Kirpichenko AA. Analysis of aggressive tendencies in adolescent girls with alcoholic addictive behavior. Med Zhurn. 2015;(1):97-101. (In Russ.)
3. Klimenko TV, Kozlov AA. Global'noe profilakticheskoe prostranstvo kak mekhanizm profilaktiki nemeditsinskogo potrebleniia psikhoaktivnykh veshchestv i formirovaniia zdorovogo obraza zhizni. Vopr. Narkologii. 2021;(3):7-18. (In Russ.)
4. Article 152. The system of general secondary education. In:

- Codes of the Republic of Belarus. Available from: <https://kodeksy.by/kodeks-ob-obrazovanii/statya-152>. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
5. Organizatsiia Ob"edinennykh Natsii. Report of the International Narcotics Control Board for 2019. Available from: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Press_Kit/Russian_INCB_press_kit_final.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
6. Kirpichenka AV, Kopitov AV, Muzhichenka VA. Abuse of alcohol by adolescent girls. Alcohol Alcoholism. 2017;52(suppl 1):i31-i49.
7. Organizatsiia Ob"edinennykh Natsii. International Standards on Drug Use Prevention. Available from: https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/PreventionStandards/RU/Standards_RU_2.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
8. Organizatsiia Ob"edinennykh Natsii. A Guide to Implementing Family Skills Training Programs to Prevent Substance Abuse. New York, USA; 2009. Available from: https://www.unodc.org/documents/russia/Reports/Russian_Family_Guide.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
9. The New D.A.R.E. Program-This One Works : the "keepin' it REAL" substance-abuse curriculum focuses on elementary and middle-school students' decisions, not drugs. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/the-new-d-a-r-e-program-this-one-works/>. [Accessed 30th August 2021].
10. D.A.R.E. is substance abuse prevention education and much more! Available from: <https://dare.org/about/>. [Accessed 30th August 2021].
11. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Implementing Alcohol Policy in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Workshop of «Pioneer Countries». Copenhagen, Denmark; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335948/WHO-EURO-2020-1202-40948-55498-rus.pdf>. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
12. Korchagina GA, Fadeeva EV. Assessing the effectiveness of substance use prevention programs. Med Psikhologiya Rossii. 2015;(2):1-12. (In Russ.)
13. Vorobeva T, Ialtonskaia A. Substance abuse prevention. A guide to developing and implementing life skills programs for at-risk adolescents. Moscow, RF; 2008. Available from: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080516_Manual_Life_Skills_Maket_Final.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
14. Vorobeva T, Ialtonskaia A. Substance abuse prevention. Peculiarities of work with teenagers of risk group: metod posobie. Moscow, RF; 2008. Available from: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080516_Vulnerable_Youth_Maket_Final.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
15. Vorobeva T, Ialtonskaia A. Substance abuse prevention. Preparing and conducting life skills training sessions for adolescents: praktikum. Moscow, RF; 2008. Available from: https://www.unodc.org/documents/russia/Manuals/080616_Training_Manual_Maket_Final.pdf. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
16. Korchagina GA. Prerequisites for evidence-based substance use prevention. Vopr Narkologii. 2021;(3):5-6. (In Russ.)
17. Briun EA, Klimenko TV, Koshkina EA, Arshinova VV, Valkova UV, Sirota NA, i dr. Medical prevention of drug addiction diseases: klin rekomendatsii. Moscow, RF: N'iuTerra; 2015. 154 p. (In Russ.)
18. Grigoreva AA, Amelina EM. The Role of Substance Use Prevention in Preventing Suicidal Behavior in Adolescence. Vopr Narkologii. 2021;(3):71-84. (In Russ.)
19. Mann JJ, Michel CA, Auerbach RP. Improving Suicide Prevention Through Evidence-Based Strategies: A Systematic Review. Am J Psychiatry. 2021 Jul;178(7):611-624. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20060864.
20. Steiner RJ, Sheremenko G, Lesesne C, Dittus PJ, Sieving RE, Ethier KA. Adolescent connectedness and adult health outcomes. Pediatrics. 2019 Jul;144(1):e20183766. doi: 10.1542/peds.2018-3766
21. Griesler PC, Hu M-C, Wall MM, Kandel DB. Nonmedical prescription opioid use by parents and adolescents in the US. Pediatrics. 2019 Mar;143(3):e20182354. doi: 10.1542/peds.2018-2354
22. Henry KL. Fathers' alcohol and cannabis use disorder and early onset of drug use by their children. J Stud Alcohol Drugs. 2017 May;78(3):458-462. doi: 10.15288/jsad.2017.78.458
23. Donohue B, Plant CP, Chow G, Schubert K, Bradshaw K, Cappellano JU, et al. Contribution of illicit/non-prescribed marijuana and hard-drug use to child-abuse and neglect potential while considering social desirability. Br J Soc Work. 2019 Jan;49(1):77-95. doi: 10.1093/bjsw/bcy027
24. Sivolap IuP, Portnova AA. Child abuse and its impact on mental health. Zhurn Nevrologii Psikhiiatrii SS Korsakova. 2016;(7):108-12. (In Russ.)
25. Davids E, Hartwig U, Specka M, Seeber M, Kluwig J, Gastpar, M, et al. Childhood trauma and later opioid dependence. Krankenhauspsychiatrie. 2006;17(3):92-5.
26. Kirpichenko AA, Krutovtcova NA, Martynova EV, Sleptcova Llu. Creation and methodological support for the curriculum of elective classes to develop responsible and safe behavior skills «We Are Themselves». Vopr Narkologii. 2017;(6):59-61. (In Russ.)
27. Educational programs of elective classes of educational orientation. V: Natsional'nyi obrazovatel'nyi portal. Available from: <https://adu.by/ru/homepage/obrazovatelnyj-protses-2019-2020-uchebnyj-god/obshchee-srednee-obrazovanie/202-uchebnye-predmety-v-xi-klassy/2836-uchebnye-programmy-fakultativnykh-zanyatij-vospitatelnoj-napravlenosti.html>. [Accessed 30th August 2021]. (In Russ.)
28. Krutovtcova NA. «We Are Ourselves» - Experience in Creating and Maintaining a Curriculum of Optional Classes to Foster Responsible and Safe Behavior in Students for Grades 5-8 in General Secondary Education Institutions. Sovrem Obrazovanie Vitebshchiny. 2016;(2):88-91. (In Russ.)
29. Krutovtcova NA. Building students' resilience to socially disadvantageous factors. Sovrem Obrazovanie Vitebshchiny. 2015;(1):49-55. (In Russ.)

Submitted 23.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Кирпиченко А.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kirpichenka A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology 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-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: kirpi@tut.by – Кирпиченко Андрей Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: kirpi@tut.by – Andrey A. Kirpichenka.

ВВЕДЕНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА БЕРЕМЕННЫМ КРЫСАМ НА ФОНЕ СТРЕССА ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА У ПОТОМСТВА

ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 27-37.

THE ADMINISTRATION OF FISH OIL TO PREGNANT RATS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS PREVENTS THE DISORDERS OF NITRIC OXIDE FORMATION AND ACTION IN OFFSPRING

PAULIUKEVICH A.N.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(4):27-37.

Резюме.

Цель – оценить возможность предупреждения нарушений функционирования системы образования и действия оксида азота (NO) у пренатально стрессированных крыс с помощью рыбьего жира, вводимого их матерям во время беременности на фоне стресса.

Материал и методы. Из беспородных беременных крыс массой 180-220 г сформировали равночисленные группы (n=10): «Контроль беременные», «Стресс беременные», «Контроль беременные+рыбий жир», «Стресс беременные+рыбий жир». Стресс воспроизводили путем воздействия стрессоров в различные дни беременности: голодания в течение суток, контакта с экскрементами кошек в течение суток и 20-минутной иммобилизации в воде ($t^{\circ}=23\pm 2$). Крысам групп «Контроль беременные+рыбий жир» и «Стресс беременные+рыбий жир» внутривенно ежедневно вводили 0,1 мл рыбьего жира (Биосола, Литва) из расчета 60 мг/кг эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот; крысам групп «Контроль беременные» и «Стресс беременные» – эквивалентный объем крахмального клейстера (0,1 мл). У 3-месячного потомства (n=181) неинвазивным способом измеряли систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (САД, ДАД, СрАД, соответственно); в сыворотке крови методом ИФА определяли концентрацию эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтазы (eNOS и iNOS, соответственно), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), асимметричного диметиларгинина (ADMA); спектрофотометрически в сыворотке крови определяли содержание нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Результаты. Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению сниженного, по сравнению с контрольными самками, содержания eNOS, цГМФ, СОД, каталазы, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (на 10,7%, 48,3%, 62,6%, 31,3%, 91,7% соответственно); снижению повышенной концентрации iNOS, ADMA, ДК, МДА (на 21,8%, 37,4%, 61,2%, 75,9% соответственно) в сыворотке крови потомства-самцов. У самок-потомства крыс группы «Стресс беременные+рыбий жир» в сыворотке крови обнаружено снижение повышенного, по сравнению с таковыми у контрольных самок, содержания iNOS, ДК, МДА (на 25,8%, в 2,6 и 4,9 раза соответственно) на фоне повышения сниженной концентрации $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СОД (на 84,6%, 52% соответственно). Введение рыбьего жира беременным самкам на фоне стресса предупреждало повышение САД, ДАД, СрАД у потомства.

Заключение. Введение рыбьего жира крысам во время беременности на фоне хронического стресса предотвращает нарушение продукции и действия NO у потомства.

Ключевые слова: *рыбий жир, пренатальный стресс, оксид азота, NO-синтаза, асимметричный диметиларгинин, нитраты / нитриты, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, циклический гуанозинмонофосфат.*

Abstract.

Objectives. To assess the possibility to prevent the disturbances of nitric oxide (NO) formation and action system in prenatally stressed rats with the help of fish oil administered to their mothers during pregnancy against the background of stress.

Material and methods. Outbred pregnant rats weighing 180-220 g were divided into equal groups (n=10): «Pregnant control», «Pregnant stress», «Pregnant control + fish oil», «Pregnant stress+fish oil». Stress was reproduced by exposure to stressors on different days of pregnancy: food deprivation during one day, contact with cats' feces during one day, and immobilization in water (20 minutes, $t^{\circ}=23\pm 2$). Rats of the groups «Pregnant control + fish oil» and «Pregnant stress + fish oil» received 0.1 ml of fish oil (Biosola, Lithuania) as a gavage at a daily dose of 60 mg/kg of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids; rats of groups «Pregnant control» and «Pregnant stress» received an equivalent volume of starch solution (0.1 ml). In 3-month-old offspring (n=181), systolic, diastolic, and mean arterial pressure (SBP, DBP, MAP, respectively) were measured noninvasively; the concentration of endothelial and inducible isoforms of NO-synthase (eNOS and iNOS, respectively), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), asymmetric dimethylarginine (ADMA) was determined in blood serum by ELISA; the content of nitrates/nitrites ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase was determined spectrophotometrically in blood serum.

Results. Fish oil which was administered to pregnant rats under stress led to the increase of reduced compared with control males content of eNOS, cGMP, SOD, catalase, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (by 10.7%, 48.3%, 62.6%, 31.3%, 91.7%, respectively); the decrease of increased concentration of iNOS, ADMA, DC, MDA (by 21.8%, 37.4%, 61.2%, 75.9%, respectively) in the blood serum of male offspring. In female offspring of group «Pregnant stress + fish oil» the decrease of increased content of iNOS, DC, MDA (by 25.8%, 2.6 and 4.9 times, respectively) with the increase of reduced concentration of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, SOD (by 84.6%, 52%, respectively) were determined in the blood serum. The introduction of fish oil to pregnant rats against the background of stress prevented SBP, DBP, and MAP increasing in the offspring.

Conclusions. The administration of fish oil to rats during pregnancy under chronic stress prevents the impairment of NO production and action in the offspring.

Key words: fish oil, prenatal stress, nitric oxide, NO-synthase, asymmetric dimethylarginine, nitrates/nitrites, diene conjugates, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, cyclic guanosine monophosphate.

Известно, что монооксид азота (NO) выполняет ряд важных функций в регуляции работы сердечно-сосудистой системы: вызывает вазодилатацию, подавляет воспаление, обеспечивает атромбогенные свойства эндотелия, регулирует апоптоз клеток, стимулирует ангиогенез [1, 2]. Нарушение синтеза и/или действия оксида азота является одним из ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома и др. [3]. Ранее нами было выявлено, что система продукции оксида азота является одной из «мишеней» для стрессоров, действующих в пренатальном периоде [4]. Поскольку негативные изменения в функционировании системы продукции NO имеют серьезные последствия для организма, актуальным является поиск способов предупреждения развития дисфункции этой системы, если потенциально стресс во время беременности не предотвратим. Известно, что рыбий жир, содержащий омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамин D, оказывает положительное влияние на работу сердечно-сосудистой системы, в том числе у потомства при употреблении рыбье-

го жира их беременными матерями [5].

Цель – оценить возможность предупреждения нарушений функционирования системы образования и действия оксида азота у пренатально стрессированных крыс с помощью рыбьего жира, вводимого их матерям во время беременности на фоне стресса.

Материал и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на базе НИЛ учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей, ТКП 125-2008. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными учреждения образования «Витебский государственный

ордена Дружбы народов медицинский университет». Для получения потомства были отобраны и высажены в клетки в соотношении 1:1 по 40 4-месячных самок и самцов беспородных белых крыс, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион. После наступления беременности, которая подтверждалась фактом обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены. Из самок методом случайного выбора сформировали равночисленные, по 10 голов, группы: 1 – «Контроль беременные», 2 – «Стресс беременные», 3 – «Контроль беременные+рыбий жир», 4 – «Стресс беременные+рыбий жир». Крысам групп «Контроль беременные+рыбий жир» и «Стресс беременные+рыбий жир» внутрижелудочно с помощью зонда вводили 0,1 мл рыбьего жира (из расчета 60 мг/кг/сут эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (ЭПК и ДГК, соответственно), изготовитель ЗАО «Биосола», Литва) в течение всей беременности. Крысам групп «Контроль беременные» и «Стресс беременные» внутрижелудочно с помощью зонда вводили эквивалентный объем крахмального клейстера (0,1 мл). Для моделирования стресса во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами кошек в течение суток) [4].

У предварительно адаптированного в течение 2 недель 3-месячного потомства ($n=181$, в том числе потомство «Контроль» самцы – 20 голов, потомство «Контроль» самки – 20 голов, потомство «Контроль+рыбий жир» самцы – 20 голов, потомство «Контроль+рыбий жир» самки – 20 голов, потомство «Стресс» самцы – 20 голов, потомство «Стресс» самки – 20 голов, потомство «Стресс+рыбий жир» самцы – 31 голова, потомство «Стресс+рыбий жир» самки – 30 голов) неинвазивным методом с использованием датчика-манжетки (NIBP, Panlab), располагавшегося в проекции хвостовой артерии, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), а также среднее артериальное давление (СрАД) [4].

Для забора образцов сыворотки крови 3-месячное потомство наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, внутривенно) и декапиту-

ровали, собирая кровь в пробирку. В сыворотке крови определяли концентрацию $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ методом, основанным на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим (спектрофлуориметр СМ 2203, ЗАО «Спектроскопия, Оптика и Лазеры – Авангардные Разработки», Республика Беларусь) определением нитрит-ионов с помощью реакции Грисса при длине волны 520 нм [6]. Спектрофотометрически в сыворотке крови определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [7], а также активность супероксиддисмутазы (СОД) [8] и каталазы [9]. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию следующих компонентов системы продукции оксида азота [4]:

(1) eNOS с использованием набора Cloud-Clone Corp. (SEA868Ra ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial, NOS3). Минимальная определяемая концентрация eNOS составляла 0,65 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм;

(2) iNOS с использованием набора Cloud-Clone Corp. (E-EL-R0520 ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible, NOS2). Минимальная определяемая концентрация iNOS составляла 0,62 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм;

(3) цГМФ с использованием набора Elabscience (Cyclic GMP, Catalog № E-EL-0083). Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм.

(4) АДМА с использованием набора Bioassay Technology Laboratory (EA0008Ra ELISA Kit for Rat Asymmetrical Dimethylarginine). Минимальная определяемая концентрация АДМА составляла 0,99 нг/мл. Оптическую плотность в исследуемой среде определяли при длине волны 450 ± 10 нм.

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

Результаты

Рыбий жир, вводимый крысам контроль-

ной группы, не вызывал статистически значимых изменений содержания eNOS, iNOS, цГМФ в сыворотке крови у потомства обоих полов (табл. 1). Содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в сыворотке крови самок (но не самцов), чьи матери получали рыбий жир во время нормально развивающейся беременности, повышалось на 23,3%, а концентрация АДМА снижалась на 30,9%, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль», не получавших рыбий жир. У потомства-самцов крыс группы «Контроль+рыбий жир» уровень АДМА статистически значимо не отличался от такового у самцов группы «Контроль». Введение рыбьего жира контрольным беременным самкам приводило к тому, что концентрация и ДК, и МДА у потомства обоих полов статистически значимо снижалась: на 39,4% и 63,3% у самцов, и на 50% и 43,9% у самок, соответственно. Рыбий жир, вводимый крысам группы «Контроль беременные», по-разному влиял на активность СОД и каталазы у потомства: у самцов активность СОД повышалась на 46,5% без статистически значимых изменений активности каталазы, а у самок – повышалась активность каталазы на 24,7% при не изменяющейся активности СОД. Рыбий жир, вводимый контрольным беременным крысам, не вызывал статистически значимых изменений ЧСС, САД, ДАД, СрАД у потомства обоих полов.

В сыворотке крови самцов, матери которых во время беременности подвергались воздействию стресса, выявлено снижение содержания eNOS на 12,9%; повышение концентрации iNOS на 49,9%; повышение содержания АДМА на 63,1% (сравнение с показателями, выявленными у потомства-самцов крыс контрольной группы). Кроме этого, у потомства-самцов группы «Стресс» обнаружено снижение концентрации цГМФ на 31,9% и уменьшение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 33,3%, по сравнению с таковыми в сыворотке крови контрольного потомства-самцов (табл. 1). Концентрация ДК в сыворотке крови пренатально стрессированных самцов была повышена на 21,1%, а содержание МДА увеличилось в 1,5 раза, по сравнению с таковыми в сыворотке крови потомства-самцов группы «Контроль» [10]. Активность СОД и каталазы у пренатально стрессированных самцов оказалась сниженной на 13,8% и 49,6% соответственно, по сравнению с таковыми у контрольных самцов. Воздействие стрессоров в пренатальном периоде не влияло на показатели ЧСС, но способствовало статистически значимому повышению у самцов

САД до 126,00 (123,00; 130,00) мм рт. ст. против 112, 00 (90,00; 128,00) мм рт. ст., ДАД до 99,50 (85,00; 115,00) мм рт. ст. против 82,00 (77,00; 97,00) мм рт. ст. и СрАД до 108,00 (94,00; 123,00) мм рт. ст. против 92,00 (81,00; 107,00) мм рт. ст., по сравнению с таковыми у контрольных самцов.

У пренатально стрессированных самок наблюдалась тенденция к снижению содержания eNOS ($p=0,066$) и снижение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 30,3%, а также было выявлено повышение концентрации iNOS на 30,6% без статистически значимых изменений в содержании АДМА и цГМФ, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль» (табл. 1). Содержание ДК в сыворотке крови пренатально стрессированных самок статистически значимо не отличалось от такового у потомства-самок группы «Контроль», однако концентрация МДА увеличилась в 2,3 раза, по сравнению с таковой в сыворотке крови потомства-самок контрольных крыс [10]. Активность СОД и каталазы у потомства самок группы «Стресс» снижалась на 46,4% и 38,5%, соответственно, по сравнению с активностью этих ферментов у потомства-самок группы «Контроль». Пренатальный стресс не влиял на ЧСС у самок, но при этом приводил к статистически значимому повышению у них уровня САД до 120,50 (114,00; 125,00) мм рт. ст. против 108,00 (103,00; 113,00) мм рт. ст., ДАД до 101,00 (87,00; 116,00) мм рт. ст. против 86,00 (82,00; 97,00) мм рт. ст. и СрАД до 108,50 (97,00; 117,00) мм рт. ст. против 93,00 (91,00; 102,00) мм рт. ст., по сравнению с потомством контрольных самок.

В сыворотке крови у потомства-самцов группы «Стресс+рыбий жир» выявлены: тенденция ($p=0,081$) к повышению содержания eNOS; снижение концентрации iNOS на 21,8%; снижение содержания АДМА на 37,4%; повышение концентрации цГМФ на 48,3% и почти двукратное увеличение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, по сравнению с таковыми у самцов, матери которых во время беременности подвергались стрессу, но не получали рыбий жир (табл. 1). Также у потомства-самцов группы «Стресс+рыбий жир» концентрация ДК снижалась на 61,2%, а МДА – на 75,9%, по сравнению с таковой у потомства-самцов группы «Стресс». Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению активности СОД и каталазы в крови потомства-самцов на 62,6% и 31,3% соответственно, по сравнению с таковыми у потомства-самцов группы «Стресс». Значения

Таблица 1 – Концентрация/активность показателей, характеризующих функционирование системы синтеза и действия оксида азота в сыворотке крови потомства

Концентрация	Группы животных							
	Потомство группы «Контроль»				Потомство группы «Стресс»			
	без рыбьего жира		с рыбьим жиром		без рыбьего жира		с рыбьим жиром	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
eNOS, нг/мл	1,40 (1,23; 3,17)	2,94 ^a (2,26; 3,26)	1,27 (1,19; 1,44)	2,79 ^a (2,02; 3,43)	1,22* (1,18; 1,36)	2,44 ^a (2,07; 3,12)	1,35 (1,23; 1,64)	2,78 ^a (2,37; 3,27)
iNOS, нг/мл	10,02 (8,08; 10,78)	11,19 (9,78; 13,95)	9,42 (7,97; 11,63)	11,06 (9,65; 12,07)	15,02* (12,43; 15,89)	14,62* (12,89; 15,39)	11,75* [#] (9,97; 12,72)	10,85 [#] (9,19; 13,89)
цГМФ, пмоль/л	4,23 (3,00; 4,72)	3,83 (3,10; 4,50)	3,34 (2,54; 4,20)	3,19 (2,86; 3,66)	2,88* (2,01; 3,22)	2,76 (2,22; 4,64)	4,27 [#] (2,58; 4,99)	3,68 (3,14; 5,13)
ADMA, нг/мл	243,27 (222,34; 347,57)	269,43 (240,65; 315,64)	258,09 (238,04; 272,92)	186,16* (148,06; 262,45)	396,80* [#] (306,05; 440,12)	260,71 (217,11; 302,56)	248,50 [#] (199,67; 258,09)	417,48 ^к (221,47; 483,45)
NO ₃ ⁻ /NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	49,32 (41,10; 60,28)	51,10 (41,10; 63,02)	49,32 (41,10; 65,76)	63,02* (52,06; 66,58)	32,88* (27,40; 46,58)	35,62* (26,30; 52,06)	63,02 ^{#к} (49,32; 84,94)	65,76 [#] (52,06; 87,68)
ДК, мкмоль/г липидов	4,92 (4,33; 6,18)	5,60 (4,79; 6,79)	2,98* (2,37; 3,84)	2,80* (1,79; 3,93)	5,96* (5,04; 6,91)	5,49 (4,66; 6,98)	2,31 [#] (1,56; 3,19)	2,14 [#] (1,47; 2,58)
МДА, ммоль/г белка	8,33 (6,89; 9,74)	8,29 (6,42; 12,04)	3,06* (2,39; 5,09)	4,65* (2,71; 6,32)	12,31* (9,87; 20,22)	18,94* (12,10; 25,12)	2,97 [#] (2,17; 3,49)	3,83 [#] (2,26; 6,25)
СОД, U/л	263,23 (205,20; 298,78)	394,11 ^a (321,27; 447,27)	385,61* (306,18; 420,22)	364,83 (321,27; 429,13)	226,88* (187,53; 263,23)	211,32* (181,82; 230,06)	368,92* [#] (270,15; 438,15)	321,27* [#] (263,23; 394,11)
Каталаза, мкмоль, сек ⁻¹ ×л ⁻¹	3,61 (3,05; 4,19)	3,77 (2,58; 4,56)	3,58 (3,12; 4,52)	4,70* (3,82; 5,35)	1,82* (1,26; 2,12)	2,32* (1,69; 3,07)	2,39* [#] (1,75; 3,77)	2,75* ^к (1,82; 3,63)

Примечания: цифровые данные представлены в виде медианы, 15-го и 85-го перцентилей; *p<0,05 – сравнение с потомством группы «Контроль» соответствующего пола; # p<0,05 – сравнение с потомством группы «Стресс» соответствующего пола; ^a p<0,05 – сравнение с потомством-самцами соответствующей группы; ^к p<0,05 – сравнение с потомством группы «Контроль+рыбий жир» соответствующего пола.

ЧСС, САД, ДАД, СрАД у потомства-самцов, чьи матери получали рыбий жир во время беременности на фоне стресса, статистически значимо не отличались от таковых у потомства-самцов контрольных крыс.

В сыворотке крови у потомства-самок группы «Стресс+рыбий жир» статистически значимых изменений концентрации eNOS, АДМА, цГМФ выявлено не было; содержание iNOS снижалось на 25,8%, а концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ повышалась на 84,6%, по сравнению с содержанием таковых в сыворотке крови потомства-самок группы «Стресс». У потомства-самок, чьи матери во время беременности получали рыбий жир при действии на них стрессоров, значения ДК оказались сниженными в 2,6 раза, а уровень МДА уменьшился в 4,9 раза, по сравнению со значениями ДК и МДА в сыворотке крови потомства-самок группы «Стресс». Рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне стресса, способствовал повышению активности СОД на 52% и не влиял на активность каталазы у потомства-самок. Под влиянием рыбьего жира, который получали беременные крысы на фоне стресса, предотвращалось повышение СрАД, ДАД у их потомства-самок; значения ЧСС и САД у таких самок статистически значимо не отличались от таковых у потомства-самок контрольных крыс.

Обсуждение

Внутриутробное «программирование» (programming in utero) артериальной гипертензии может инициироваться действием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на организм матери во время беременности [11], что также было выявлено в нашем исследовании. Поэтому вполне объяснимо, что в настоящее время все больший интерес вызывает поиск способов «репрограммирования» (reprogramming strategy) артериальной гипертензии, что, в том числе, предполагает использование нутрицевтиков для предотвращения развития данной формы патологии. Известно, что эпигенетическая модификация генов является одним из главных механизмов пренатального программирования заболеваний, поэтому применение нутрицевтиков, способных также эпигенетически изменять активность генов [12, 13], патогенетически обосновано.

Рыбий жир, вводимый крысам на фоне нормально развивающейся беременности, по-разному влиял на отдельные компоненты систе-

мы синтеза оксида азота у потомства. С одной стороны, введение рыбьего жира крысам группы «Контроль беременные» не приводило к статистически значимому изменению содержания eNOS, iNOS, цГМФ в сыворотке крови потомства обоих полов. С другой стороны, содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в сыворотке крови самок, но не самцов, чьи матери получали рыбий жир во время нормально развивающейся беременности, повышалось, по сравнению с таковыми у потомства-самок группы «Контроль», что можно объяснить увеличением активности eNOS, обусловленной как снижением концентрации естественного ингибитора NO-синтазной реакции АДМА, так и уменьшением выраженности окислительного стресса. Последнее обстоятельство подтверждается тем, что в сыворотке крови потомства крыс группы «Контроль беременные+рыбий жир» повышалась активность антиоксидантных ферментов: СОД у самцов, каталазы – у самок. Таким образом, рыбий жир, вводимый контрольным беременным самкам, способствовал повышению антиоксидантного потенциала у потомства, что указывает на возможность регуляции редокс-зависимых процессов в клетках, и в прогностическом плане может иметь благоприятное воздействие, в том числе на сердечно-сосудистую систему таких организмов. Также у потомства крыс группы «Контроль беременные+рыбий жир» были выявлены половые особенности эффектов, вызванные введением рыбьего жира их матерям во время беременности, что может быть обусловлено способностью омега-3 полиненасыщенных жирных кислот по-разному влиять на активность генов у особей разного пола. Так, в исследовании Acevedo N. et al. было обнаружено, что употребление рыбы беременными вызывает ацетилирование гистона H4 гена CD14 в клетках плаценты, полученной при рождении девочек, но не мальчиков [13].

У пренатально стрессированных крыс имеются изменения как продукции NO, так и его действия. Следует отметить, что выявленные изменения в большей степени выражены у пренатально стрессированного потомства-самцов, но не самок. Так, у пренатально стрессированных самцов обнаружено: 1) снижение концентрации eNOS в сыворотке крови, что является важным индикатором эндотелиальной дисфункции [14]; 2) повышение концентрации iNOS, что косвенно отражает повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови; 3) увеличение

концентрации АДМА, естественного ингибитора активности NO-синтазы, что может вносить значительный вклад в снижение продукции NO; 4) снижение концентрации цГМФ, реализующего вазодилаторный эффект NO в сосудистых гладкомышечных клетках; 5) снижение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, которые могут быть альтернативным источником NO, например, при гипоксии [15]; 6) снижение концентрации СОД и каталазы (антиоксидантных ферментов) на фоне повышения содержания «ранних» и «поздних» продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДК, соответственно), что может указывать на развитие у таких организмов окислительного стресса, сопровождающегося образованием избыточного количества активных форм кислорода (АФК) на фоне снижения антиоксидантной защиты организма. Известно, что АФК, в свою очередь, способны снижать активность eNOS, а также инактивировать NO, тем самым усугубляя дефицит NO и уменьшая биодоступность оксида азота. В целом, выявленные изменения могут указывать на развитие эндотелиальной дисфункции у пренатально стрессированных 3-месячных самцов.

У пренатально стрессированных самок наблюдаются менее выраженные изменения: 1) обнаружена лишь тенденция к снижению eNOS; 2) выявлено повышение концентрации iNOS, без статистически значимых изменений содержания АДМА и цГМФ; 3) обнаружено менее выраженное изменение про- и антиоксидантного статуса крови, что проявляется повышением содержания только МДА (концентрация ДК статистически значимо не отличалась от таковой у контрольных самок), снижением активности СОД и каталазы. Таким образом, создается впечатление, что у пренатально стрессированных самок менее выражен окислительный стресс и дисфункция эндотелиоцитов, что отчасти может быть объяснимо протективным действием эстрогенов на систему образования и действия NO [16].

В целом, выявленные нарушения работы системы продукции NO у пренатально стрессированных крыс являются одним из факторов, предрасполагающих к повышению артериального давления у таких организмов, что и было нами обнаружено, вследствие увеличения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Введение рыбьего жира беременным крысам на фоне стресса предотвращало: 1) снижение продукции и нарушение действия NO, 2) развитие выраженного окислительного стрес-

са у потомства, 3) повышение артериального давления. Протективный эффект рыбьего жира может быть обусловлен действием входящих в его состав биологически активных веществ: ЭПК, ДГК, а также витамина D. Было выявлено, что ЭПК и ДГК могут стимулировать экспрессию и активацию eNOS (рис. 1), тем самым улучшая продукцию NO [17]. Кроме того, ЭПК и ДГК способны уменьшать продукцию АФК [18], а также стимулировать их инактивацию благодаря повышению активности СОД и каталазы [19], что, в свою очередь, уменьшает выраженность повреждения клеток, снижает интенсивность воспаления с уменьшением образования провоспалительных цитокинов, которые непосредственно сами, а также с высокими концентрациями АФК способны повышать экспрессию гена iNOS. Кстати, поскольку АФК также способны «разобщать» eNOS, что будет сопровождаться образованием супероксидного радикала; снижать биодоступность NO, превращая его в пероксинитрит – сильный окислитель, а также стимулировать образование АДМА, можно предположить, что рыбий жир способен устранять эти эффекты, вызванные АФК. Также изучена способность преимущественно ДГК снижать уровень АДМА как посредством предотвращения активации NF- κ B (ключевого элемента воспаления), так и за счет активации PPAR- α и PPAR- γ (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором), что в итоге сопровождается уменьшением выработки провоспалительных цитокинов, активацией диметиларгининдиметиламиногидролазы (фермента, который разрушает АДМА и является чрезвычайно чувствительным к окислительному стрессу) [20]. Кроме этого, было выявлено, что ЭПК и ДГК могут повышать концентрацию цГМФ несколькими способами: во-первых, стимулируя гуанилатциклазу, тем самым увеличивая синтез цГМФ и, во-вторых, снижая активность фосфодиэстеразы, которая разрушает цГМФ [21] (рис. 1). Предотвращение повышения ДК и МДА в сыворотке крови крыс, матери которых получали рыбий жир во время беременности, развивающейся на фоне действия стрессоров, связано со способностью ЭПК и ДГК эффективно подавлять воспаление, предупреждать развитие окислительного стресса и интенсификацию процессов перекисного окисления липидов [22].

Нельзя исключить и положительного влияния витамина D на функционирование системы продукции оксида азота у пренатально стресси-

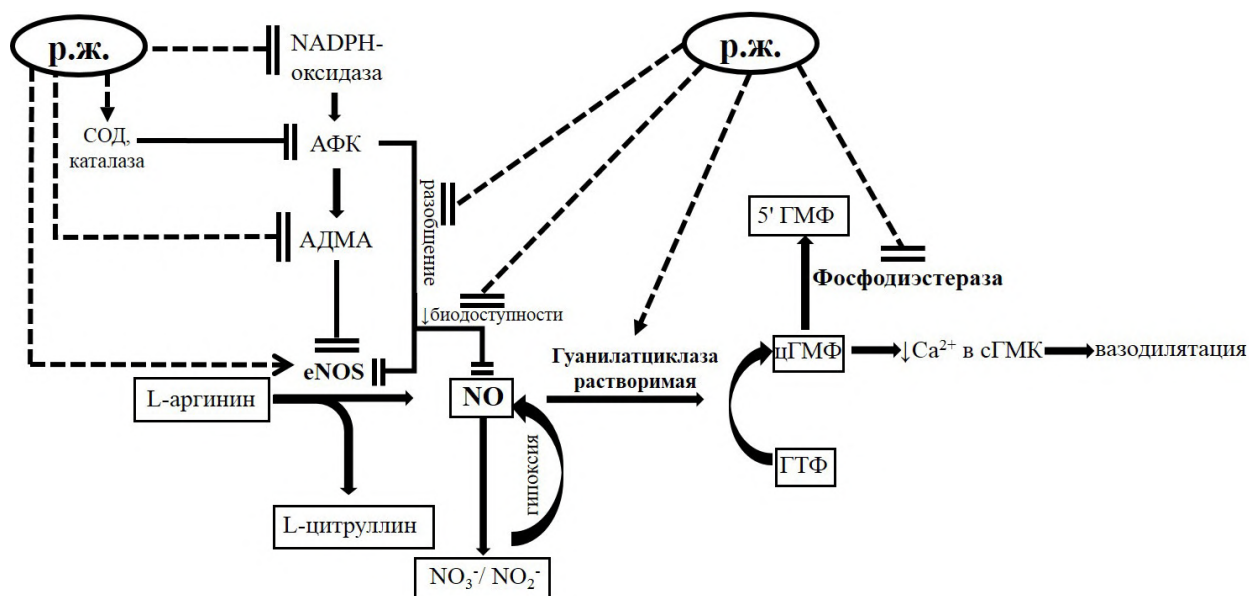


Рисунок 1 – Предполагаемые механизмы воздействия рыбьего жира на образование оксида азота eNOS и действие оксида азота у пренатально стрессированных крыс:

р.ж. – рыбий жир; $\perp$ – ингибирование; $\equiv$ – ингибирование (или уменьшение образования) под действием рыбьего жира; $\downarrow$ – активация (или увеличение образования) под действием рыбьего жира; $\square$ – субстрат или продукты реакции; $\downarrow$ – причинно-следственная связь; АФК – активные формы кислорода; АДМА – асимметричный диметиларгинин; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; сГМК – сосудистые гладкомышечные клетки; СОД – супероксиддисмутатаза; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; NO – оксид азота; $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – нитраты/нитриты.

рованных крыс, несмотря на достаточно малое содержание данного витамина в той дозе рыбьего жира, которую мы использовали (согласно стандарту на 100 г рыбьего жира приходится 0,00025 г витамина D; соответственно, доза вводимого нами витамина D составила 0,000000175 г) [23]. В исследовании на мышах обнаружено, что дефицит витамина D во время беременности приводит к повышению артериального давления у 6-месячного потомства в первом и втором поколениях [24]. Одним из возможных механизмов предотвращения повышения АД под действием витамина D может быть вызванное им гипометилирование участка гена паннексин 1 (Panx-1), что сопровождается увеличением транскрипции Panx-1 – активируемого ацетилхолином АТФ-проницаемого гексамерного канала цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов, который вызывает гиперполяризацию этих клеток и усиление образования NO с последующим снижением сосудистого тонуса [12]. Помимо этого, витамин D вносит существенный вклад в снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25] и уменьшение выработки мощно-

го вазоконстриктора эндотелина-1 [26]. Выявлена способность витамина D подавлять воспаление [27], что может предотвращать избыточную продукцию АФК, тем самым способствуя повышению биодоступности NO и снижению содержания АДМА и iNOS, а также предупреждать ремоделирование сосудистой стенки.

Предотвращение повышения САД, ДАД и СрАД у потомства, матери которых получали рыбий жир во время беременности, развивавшейся на фоне воздействия стрессоров, может быть опосредовано влиянием рыбьего жира преимущественно на ОПСС, которое, наряду с минутным объемом кровообращения, определяет величину артериального давления. Предупреждение повышения ОПСС под действием рыбьего жира можно объяснить следующими механизмами. Во-первых, тенденция к повышению концентрации eNOS и снижение содержания АДМА в сыворотке крови самцов группы «Стресс+рыбий жир» свидетельствуют о возможном возрастании продукции NO, обладающего вазодилаторными свойствами. Во-вторых, под действием рыбьего жира снижается продукция АФК, что, в свою

очередь, может повышать биодоступность NO. В-третьих, компоненты рыбьего жира способны уменьшать содержание вазоконстрикторов, например, эндотелина-1 и ангиотензина II [25, 26]. В-четвертых, рыбий жир, вводимый в организм во время беременности, способен влиять на васкулогенез плода. Было обнаружено, что введение ДГК беременным крысам с индуцированной артериальной гипертензией способствовало повышению содержания плацентарного сосудисто-эндотелиального фактора роста (необходимого элемента для нормального развития плаценты, пролиферации трофобласта и развития эмбриональной сосудистой сети) [28]. Увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла может предупреждать повышение артериального давления в последующем у таких организмов.

Заключение

Полученные в ходе экспериментального исследования результаты свидетельствуют о том, что:

1. Введение рыбьего жира беременным крысам на фоне воздействия стрессоров предотвращает нарушение образования и действия NO у их потомства, а также предупреждает повышение у них артериального давления.

2. Изменение функционирования системы продукции оксида азота под влиянием рыбьего жира у потомства имеет половые особенности.

Источники финансирования: средства, выделенные по ГПНИ Республики Беларусь «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений»; бюджетные средства учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Sources of financing: funds allocated for GPNI of the Republic of Belarus «To assess long-term consequences of the prenatal stress for coronary vascular tone and justification of methods to prevent the revealed disorders»; budgetary funds of the Educational Institution «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Литература

- Gantner, B. N. Nitric oxide in cellular adaptation and disease / B. N. Gantner, K. M. LaFond, M. G. Bonini // Redox. Biol. – 2020 Jul. – Vol. 34. – 101550.
- VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration / N. Yamamoto [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – 2744.
- New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease / A. Daiber [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 187.
- Павлюкевич, А. Н. Система образования оксида азота у крыс, перенесших пренатальный стресс / А. Н. Павлюкевич, Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 35–43.
- Maternal fish oil supplementation benefits programmed offspring from rat dams fed low-protein diet / B. M. Gregorio [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199. – P. 82.
- Mir, S. A. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite / S. A. Mir // As. J. Chem. – 2007. – Vol. 19, N 7. – P. 5703–5710.
- Биохимия мембран : метод. пособие к лаборатор. занятиям для студентов биол. фак. специальности 1-31 01 01 Биология / авт.-сост. Н. М. Орел. – Минск : БГУ, 2010. – 28 с.
- Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
- Методы биохимических исследований, основанные на применении специализированного оборудования : метод. рекомендации для выполнения лаборатор. работ / Е. О. Данченко [и др.]. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2018. – 51 с.
- Павлюкевич, А. Н. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов и системное воспаление низкой интенсивности как следствие действия стрессоров в пренатальном периоде / А. Н. Павлюкевич, Л. Е. Беляева // Актуальные вопросы физиологии [Электронный ресурс] : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию каф. норм. физиологии ГрГМУ, 23 мая 2019 г. / отв. ред. В. В. Зенчук. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
- Morton, J. S. In utero origins of hypertension: mechanisms and targets for therapy / J. S. Morton, C.-L. Cooke, S. T. Davidge // Physiol. Rev. – 2016 Apr. – Vol. 96, N 2. – P. 549–603.
- Parental vitamin D deficiency during pregnancy is associated with increased blood pressure in offspring via Panx1 hypermethylation / L. M. G. Meems [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2016 Dec. – Vol. 311, N 6. – P. H1459–H1469.
- Histone acetylation of immune regulatory genes in human placenta in association with maternal intake of olive oil and fish consumption / N. Acevedo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Mar. – Vol. 20, N 5. – P. 1060.
- Atochin, D. N. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction / D. N. Atochin, P. L. Huang // Pflugers Arch. – 2010 Nov. – Vol. 460, N 6. – P. 965–974.
- Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation / K. Cosby [et al.] // Nat. Med. – 2003 Dec. – Vol. 9, N 12. – P. 1498–1505.

16. Stanhewicz, A. E. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan / A. E. Stanhewicz, M. M. Wenner, N. S. Stachenfeld // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2018 Dec. – Vol. 315, N 6. – P. H1569–H1588.
17. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells / C. L. Stebbins [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2008 Dec. – Vol. 13, N 4. – P. 261–268.
18. Intake of omega-3 formulation EPA:DHA 6:1 by old rats for 2 weeks improved endothelium-dependent relaxations and normalized the expression level of ACE/AT1R/NADPH oxidase and the formation of ROS in the mesenteric artery / M. A. Farooq [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2020 Mar. – Vol. 173. – 113749.
19. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress / N. Kajarabille [et al.] // *Matern. Child Nutr.* – 2017 Apr. – Vol. 13, N 2. – e12300.
20. Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine, and insulin resistance in type 2 diabetic patients / O. Toupchian [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2016 Jul-Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 798–807.
21. Specific Effects of n-3 fatty acids and 8-bromo-cgmp on the cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in neonatal rat cardiac myocytes / M. Picq [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1996 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 2151–2161.
22. Maternal dietary docosahexaenoic acid alters lipid peroxidation products and (n-3)/(n-6) fatty acid balance in offspring mice / B. Yang [et al.] // *Metabolites.* – 2019 Mar. – Vol. 9, N 3. – P. 40.
23. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Electronic resource] / U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. – 2021. – Mode of access: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589>. – Date of access: 04.09.2021.
24. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring / F. A. M. Nascimento [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – e41740.
25. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats / M. Tare [et al.] // *J. Physiol.* – 2011 Oct. – Vol. 589, pt. 19. – P. 4777–4786.
26. El-Mansi, A. A. Calcitriol and punica granatum extract concomitantly attenuate cardiomyopathy of diabetic mother rats and their neonates via activation of Raf/MEK/ERK signalling and mitigation of apoptotic pathways / A. A. El-Mansi, M. A. Al-Kahtani // *Folia Biol. (Praha).* – 2019. – Vol. 65, N 2. – P. 70–87.
27. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N. Q. Liu [et al.] // *J. Immunol.* – 2011 May. – Vol. 186, N 10. – P. 5968–5974.
28. Kemse, N. G. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels / N. G. Kemse, A. A. Kale, S. R. Joshi // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2016 Jan. – Vol. 104. – P. 25–32.

Поступила 10.05.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Gantner BN, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biol.* 2020 Jul;34:101550. doi: 10.1016/j.redox.2020.101550
2. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, et al. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):2744. doi: 10.1038/s41598-020-59615-x
3. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):187. doi: 10.3390/ijms20010187
4. Pavliukevich AN, Beliaeva LE. Nitric oxide formation system in rats undergoing prenatal stress. *Vestn VGMU.* 2020;19(2):35-43. (In Russ.)
5. Gregório BM, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Águila MB. Maternal fish oil supplementation benefits programmed offspring from rat dams fed low-protein diet. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:82.
6. Mir SA. An improved zinc reduction method for direct determination of nitrate in presence of nitrite. *As J Chem.* 2007;19(7):5703-10.
7. Orel NM, avt-sost. Biochemistry of membranes: metod posobie k laborator zanjatijam dlja studentov biol fak special'nosti 1-31 01 01 Biologija. Minsk, RB: BGU; 2010. 28 p. (In Russ.)
8. Kostjuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. Simple and sensitive method for determining superoxide dismutase activity based on quercetin oxidation reaction. *Vopr Med Himii.* 1990;36(2):88-91. (In Russ.)
9. Danchenko EO, Chirkin AA, Balaeva-Tikhomirova OM, Tolkacheva TA. Biochemical research methods based on specialized equipment: metod rekomendacii dlja vypolnenija laborator rabot. Vitebsk, RB: VGU im PM Masherovala; 2018. 51 p. (In Russ.)
10. Pavliukevich AN, Beliaeva LE. Intensification of lipid peroxidation processes and systemic inflammation of low intensity as a consequence of prenatal stressors. V: Zenchuk VV, otv red. Aktual'nye voprosy fiziologii [Elektronnyj resurs]: sb materialov nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, posvjashh 60-letiju kaf norm fiziologii GrGMU, 23 maja 2019 g. Grodno, RB: GrGMU; 2019. 1 jelektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)
11. Morton JS, Cooke C-L, Davidge ST. In utero origins of hypertension: mechanisms and targets for therapy. *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):549-603. doi: 10.1152/physrev.00015.2015
12. Meems LMG, Mahmud H, Buikema H, Tost J, Michel S, Takens J, et al. Parental vitamin D deficiency during pregnancy is associated with increased blood pressure in offspring via Panx1 hypermethylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Dec;311(6):H1459-H1469. doi: 10.1152/ajpheart.00141.2016

13. Acevedo N, Frumento P, Harb H, Alhamwe BA, Johansson C, Eick L, et al. Histone acetylation of immune regulatory genes in human placenta in association with maternal intake of olive oil and fish consumption. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar;20(5):1060. doi: 10.3390/ijms20051060
14. Atochin DN, Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflugers Arch*. 2010 Nov;460(6):965-74. doi: 10.1007/s00424-010-0867-4
15. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med*. 2003 Dec;9(12):1498-505. doi: 10.1038/nm954
16. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Dec;315(6):H1569-H1588. doi: 10.1152/ajpheart.00396.2018
17. Stebbins CL, Stice JP, Hart CM, Mbai FN, Knowlton AA. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008 Dec;13(4):261-8. doi: 10.1177/1074248408322470
18. Farooq MA, Gaertner S, Amoura L, Niazi ZR, Park S-H, Qureshi AW, et al. Intake of omega-3 formulation EPA:DHA 6:1 by old rats for 2 weeks improved endothelium-dependent relaxations and normalized the expression level of ACE/AT1R/NADPH oxidase and the formation of ROS in the mesenteric artery. *Biochem Pharmacol*. 2020 Mar;173:113749. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113749 Epub 2019 Dec 10.
19. Kajarabille N, Hurtado J, Peña-Quintana L, Peña M, Ruiz J, Diaz-Castro J, et al. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*. 2017 Apr;13(2):e12300. doi: 10.1111/mcn.12300
20. Toupchian O, Sotoudeh G, Mansoori A, Nasli-Esfahani E, Djalali M, Keshavarz SA, et al. Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine, and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Clin Lipidol*. 2016 Jul-Aug;10(4):798-807. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.013
21. Picq M, Dubois M, Grynberg A, Lagarde M, Prigent AF. Specific Effects of n-3 fatty acids and 8-bromo-cgmp on the cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in neonatal rat cardiac myocytes. *Mol Cell Cardiol*. 1996 Oct;28(10):2151-61. doi: 10.1006/jmcc.1996.0207
22. Yang B, Li R, Woo T, Browning JD, Song H, Gu Z, et al. Maternal dietary docosahexaenoic acid alters lipid peroxidation products and (n-3)/(n-6) fatty acid balance in offspring mice. *Metabolites*. 2019 Mar;9(3):40. doi: 10.3390/metabo9030040
23. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. 2021. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589>. [Accessed 09th September 2021].
24. Nascimento FAM, Ceciliano TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. *PLoS One*. 2012;7(8):e41740. doi: 10.1371/journal.pone.0041740
25. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, Skordilis C, Eyles DW, Morley R, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol*. 2011 Oct;589(Pt 19):4777-86. doi: 10.1113/jphysiol.2011.214726
26. El-Mansi AA, Al-Kahtani MA. Calcitriol and punica granatum extract concomitantly attenuate cardiomyopathy of diabetic mother rats and their neonates via activation of Raf/MEK/ERK signalling and mitigation of apoptotic pathways. *Folia Biol (Praha)*. 2019;65(2):70-87.
27. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011 May;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
28. Kemse NG, Kale AA, Joshi SR. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 Jan;104:25-32. doi: 10.1016/j.plefa.2015.11.003

Submitted 10.05.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

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

Information about authors:

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru – Павлюкевич Анна Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru – Anna N. Pauliukevich.

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E407a НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

ТКАЧЕНКО А.С.¹, ПРОКОПЮК В.Ю.^{1,2}, ОНИЩЕНКО А.И.¹

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 38-45.

THE IMPACT OF THE FOOD ADDITIVE E407A ON THE METABOLIC ACTIVITY OF DIFFERENT CELL CULTURES

TKACHENKO A.S.¹, PROKOPIUK V.Yu.^{1,2}, ONISHCHENKO A.I.¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Vestnik VGMU. 2021;20(4):38-45.

Резюме.

Целью работы было изучить влияние различных концентраций пищевой добавки E407a (полуочищенный каррагинан) на метаболическую активность клеток фетальной печени, спленоцитов и клеток костного мозга.

Материал и методы. Клеточные культуры фетальной печени, спленоцитов и костного мозга инкубировали с пищевой добавкой E407a в концентрациях от 0 мг/мл до 10 мг/мл в течение 24 часов (n=8). Для анализа влияния добавки на метаболическую активность клеток использовали колориметрический МТТ тест, основанный на способности живых, метаболически активных клеток превращать 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид в формазан. Статистическую обработку данных проводили с помощью расчета критериев Краскела-Уоллиса и Данна.

Результаты. Установлено, что наиболее чувствительной к каррагинану клеточной культурой является костный мозг. Более чем двухкратное статистически достоверное ($p < 0,0001$) повышение метаболической активности клеток костного мозга наблюдалось при использовании от 200 мкг/мл E407a. Метаболическая активность спленоцитов увеличивалась приблизительно в 1,5 раза и более ($p < 0,0001$) при использовании каррагинанов в концентрации 500 мкг/мл и выше. Клетки фетальной печени оказались наиболее устойчивыми к прямому токсическому действию пищевой добавки E407a.

Закключение. Пищевая добавка E407a цитотоксична по отношению к клеткам костного мозга и спленоцитам в концентрациях соответственно от 200 мкг/мл и 500 мкг/мл.

Ключевые слова: клетки фетальной печени, спленоциты, клетки костного мозга, МТТ тест.

Abstract.

Objectives. To study the effects of various concentrations of the food additive E407a (semi-refined carrageenan) on the metabolic activity of fetal liver cells, splenocytes, and bone marrow cells.

Material and methods. Fetal liver, splenocytes and bone marrow cell cultures were incubated with the food additive E407a at concentrations varying from 0 mg/ml to 10 mg/ml for 24 hours (n=8). To analyze the effects of this food additive on the metabolic activity of cells, a colorimetric MTT assay was used. It is based on the ability of viable, metabolically active cells to convert 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide into formazan. The data were statistically processed using Kruskal-Wallis and Dunn's criteria.

Results. The bone marrow cell culture was found to be the most sensitive to carrageenan. More than a twofold statistically significant ($p < 0.0001$) increase in the metabolic activity of bone marrow cells was observed when using E407a from 200 µg/ml and above. The metabolic activity of splenocytes increased approximately 1.5 times and over ($p < 0.0001$) when

using carrageenans at the concentration of 500 µg/ml and higher. Fetal liver cells turned out to be the most resistant to the direct toxic effect of the food additive E407a.

Conclusions. The food additive E407a is cytotoxic to bone marrow cells and splenocytes at concentrations of 200 µg/ml and 500 µg/ml, respectively.

Key words: fetal liver cells, splenocytes, bone marrow cells, MTT assay.

Пищевые добавки – это вещества естественного или искусственного происхождения, которые используются в пищевой промышленности для улучшения текстуры продуктов, увеличения срока хранения, улучшения вкусовых качеств и внешнего вида продуктов питания. Расширяющийся ассортимент и увеличение количества потребляемых пищевых добавок обуславливают интерес к всестороннему изучению безопасности добавок, используемых в пищевой промышленности. В частности, регулирующий орган Европейского Союза – Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) – инициировало программу по пересмотру профилей безопасности уже одобренных пищевых добавок. Внимание данной организации привлекла одна из наиболее спорных пищевых добавок, а именно каррагинан, который представляет собой фикоколлоид гетерополисахаридной природы, получаемый из красных морских водорослей. Каррагинаны используются в качестве загустителей, гелеобразователей и эмульгаторов, и зарегистрированы как пищевые добавки E407 (нативный каррагинан) и E407a (полуочищенный каррагинан) [1].

В последнее время среднегодовое потребление каррагинана значительно увеличилось, что обусловлено его дешевизной, доступностью и относительной легкостью экстракции из водорослей в коммерческом масштабе. Содержание E407 и E407a в продуктах питания значительно колеблется, достигая максимальных показателей в 0,5-1% в некоторых продуктах мясного и молочного ассортимента [2].

На текущий момент каррагинаны признаны безопасными и их потребление не регламентируется. Однако многочисленные эксперименты на лабораторных животных, клеточных культурах и даже несколько клинических исследований демонстрируют токсичность пищевого каррагинана, в частности способность индуцировать или усиливать воспаление кишечника [3, 4]. Известно, что патогенез каррагинан-индуцированного воспаления кишечника многофакторный. Показано,

что каррагинаны способны ингибировать протеолиз, снижая активность пепсина и трипсина, тем самым уменьшая биодоступность пищевых белков [2]. Еще одним фактором, обуславливающим токсичность каррагинанов, является увеличение проницаемости кишечника и, как следствие, нарушение его барьерной функции [2]. В последнее время в большом количестве работ показана способность каррагинанов усиливать течение воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте путем влияния на микробиоту [3, 5]. При анализе молекулярных механизмов воздействия каррагинана на клетки установлено, что данная пищевая добавка может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов посредством активации TLR4- и NF-κB-зависимых путей, влиять на редокс-гомеостаз клеток и активировать NLRP3-зависимый инфламмосомный провоспалительный путь [6-8]. При этом продемонстрировано, что эффекты, которые каррагинан оказывает на клетки, зависят от различных факторов: вида полисахарида, молекулярной массы, структурной конформации и концентрации добавки; типа клеток и сроков воздействия; использования монокультуры или комбинации различных клеточных культур в эксперименте [2]. Анализ литературы показал, что влияние каррагинана на клетки печени, спленоциты и клетки костного мозга изучено слабо.

Целью работы было изучение влияния различных концентраций полуочищенного каррагинана на метаболическую активность клеточных культур для оценки прямой цитотоксичности данной пищевой добавки.

Материал и методы

Для выделения клеток использовали 8 крыс линии WAG весом 180-200 г. и 8 плодов крыс в сроке гестации 19-20 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария. На заседании Комиссии по биоэтике Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина) был рассмотрен и одобрен протокол

эксперимента. Манипуляции с лабораторными животными проводились в строгом соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях» (ETS 123).

Клетки костного мозга крыс получали из бедренной кости [9]. Выделяли бедренные кости крыс, отделяли эпифиз и диафиз, после чего из кости шприцом вымывали костный мозг, фильтровали через клеточный фильтр с размерами пор 100 мкм, ресуспендировали в среде RPMI 1640, обогащенной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Lonza, Германия) и антибиотиком-антимикотиком.

Спленоциты получали из селезенки животных по методу, описанному ранее [10, 11]. Для этого селезенку удаляли, паренхиму осторожно отделяли от капсулы, фрагментировали, фильтровали через клеточный фильтр с размерами пор 100 мкм. Клеточную суспензию отмывали и ресуспендировали в среде RPMI 1640 (BioWest, Франция), обогащенной 10% FBS, а также антибиотиком-антимикотиком. Клетки подсчитывали

в гемоцитометре, а их жизнеспособность определяли с помощью трипанового синего.

Клетки печени эмбрионов крыс выделяли энзиматическим методом [12]. Печень эмбрионов крыс отделяли, фрагментировали, инкубировали в растворе 0,05% коллагеназы типа А (Herbi, Германия) и 0,05% ДНКазы (Sigma, США) в течение 60 минут на магнитной мешалке при 37°C, после чего фильтровали через клеточный фильтр (100 мкм), отмывали в среде DMEM (BioWest, Франция), обогащенной 10% FBS. Клетки высевали на 25 см² культуральные флаконы (SPL, Республика Корея). После достижения 100% конfluence-ности клетки снимали с помощью 0,25% трипсина-ЭДТА и пересевали в соотношении 1:2. В работе использовали клетки 3-4 пассажей.

Полученные клеточные культуры представлены на рисунке 1.

МТТ тест проводили со спленоцитами, клетками костного мозга и клетками фетальной печени. Метод базируется на способности живых клеток метаболизировать тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-

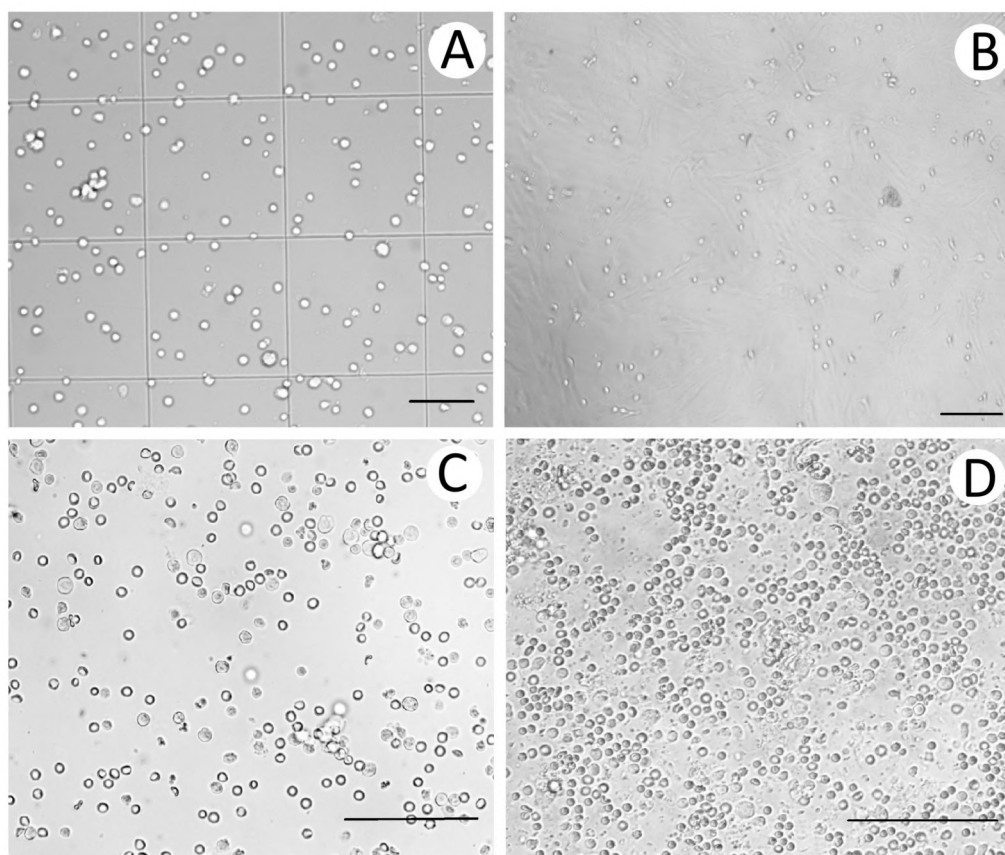


Рисунок 1 – Клетки печени эмбриона крыс (А - суспензия; В - монослой), спленоциты (С) и клетки костного мозга (D). Фазовый контраст. Масштаб линейки - 100 мкм.

тетразолий бромид в формаза [13]. Спленоциты пересевали на 96-луночный планшет (SPL, Республика Корея) в концентрации 7×10^4 на лунку. Клетки костного мозга пересевали в концентрации 4×10^4 на лунку. Клетки печени пересевали в концентрации $1,5 \times 10^4$ на лунку и оставляли на сутки для адгезии.

Клетки культивировали с пищевой добавкой E407a в конечной концентрации 10 мкг/мл, 25 мкг/мл, 50 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 500 мкг/мл, 1 мг/мл, 5 мг/мл и 10 мг/мл в течение 24 часов в CO_2 -инкубаторе (Thermo Fisher Scientific, США) при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO_2 . В качестве контрольных образцов использовали клетки, в которые не добавляли полуочищенный каррагинан, и клетки, предварительно убитые 70% этанолом. После инкубации среду в каждой лунке меняли на 0,1 мл среды культивирования с 15 мкл МТТ в концентрации 5 мг/мл, инкубировали 3 часа в CO_2 -инкубаторе при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 . Затем среду отбирали, добавляли по 0,1 мл диметилсульфоксида с додецилсульфатом натрия, инкубировали 1 час при 37°C для растворения формаза. Адсорбцию измеряли при длине волны 570 нм. Результат выражен в условных единицах оптической плотности (УЕОП).

Расчет мощности выборки проводили с помощью программы «G*Power 3» с установленными значениями планируемой мощности исследования (0,8) и ошибки I рода (5%).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы «Graph Pad Prism 5.0». Проверку нормальности распределения осуществляли путем расчета критерия Шапиро-Уилка. Независимые группы показателей сравнивали с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Данна. Метод Бенджамини-Хохберга использовали для контроля ожидаемой доли ложных отклонений. Разница считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования установлено, что клетки костного мозга являются наиболее чувствительными к действию пищевой добавки E407a по сравнению с другими клеточными культурами, которые использовались в данном эксперименте. В частности, статистически достоверные ($p < 0,0001$) изменения показателей оптической плотности суспензий клеток костного мозга наблюдались при

концентрации E407a, равной 200 мкг/мл. В диапазоне концентраций 200 мкг/мл – 5 мг/мл медленные значения оптической плотности в опытных образцах превышали аналогичный показатель контрольной группы более чем в 2 раза (рис. 2). В то же время, трехкратное статистически достоверное ($p < 0,0001$) увеличение оптической плотности суспензий по сравнению с контрольными образцами наблюдалось при инкубации с E407a в конечной концентрации 10 мг/мл.

Похожие, однако менее выраженные, эффекты прямого воздействия полуочищенного каррагинана были характерны и для суспензии спленоцитов. Статистически достоверное увеличение оптической плотности суспензий приблизительно в 1,8 раза наблюдалось для следующих концентраций E407a: 500 мкг/мл, 1 мг/мл и 5 мг/мл. Инкубация в концентрации до 500 мкг/мл не приводила к статистически достоверному изменению показателя, характеризующего метаболическую активность клеток. В то же время, инкубация с максимальным содержанием каррагинана в данном эксперименте (10 мг/мл) в течение 24 часов приводила к более чем четырехкратному увеличению показателей оптической плотности по сравнению с суспензиями клеток селезенки, которые не подвергались воздействию пищевой добавки (рис. 3).

При инкубации полуочищенного каррагинана с культурой фетальных клеток печени крыс выявлено, что пищевая добавка не оказывает влияние на метаболическую активность клеток вне зависимости от концентрации, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверных ($p > 0,05$) изменений медианных значений оптической плотности клеточных суспензий (рис. 4).

Обсуждение

Известно, что МТТ используется для оценки метаболической активности митохондрий и косвенно отражает жизнеспособность клеток, поскольку в метаболически активных клетках соли тетразолия превращаются в формаза под действием митохондриальных дегидрогеназ, в первую очередь сукцинатдегидрогеназы [13, 14].

Полученные результаты указывают на тот факт, что низкие концентрации пищевой добавки E407a (100 мкг/кг и ниже) не влияют на метаболическую активность различных клеточных культур и, как следствие, не оказывают цитотоксического воздействия. Наши данные подтверж-

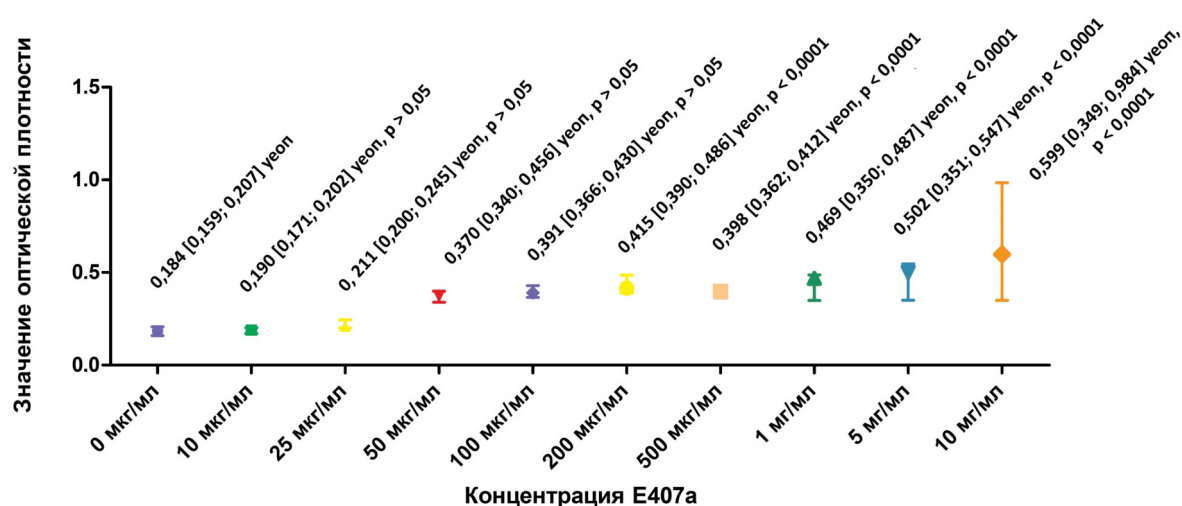


Рисунок 2 – МТТ тест. Показатели оптической плотности суспензии клеток костного мозга крыс, инкубированных в течение 24 часов с пищевой добавкой E407a в концентрациях от 0 до 10 мг/кг. Числовые значения представлены в условных единицах оптической плотности (УЕОП).

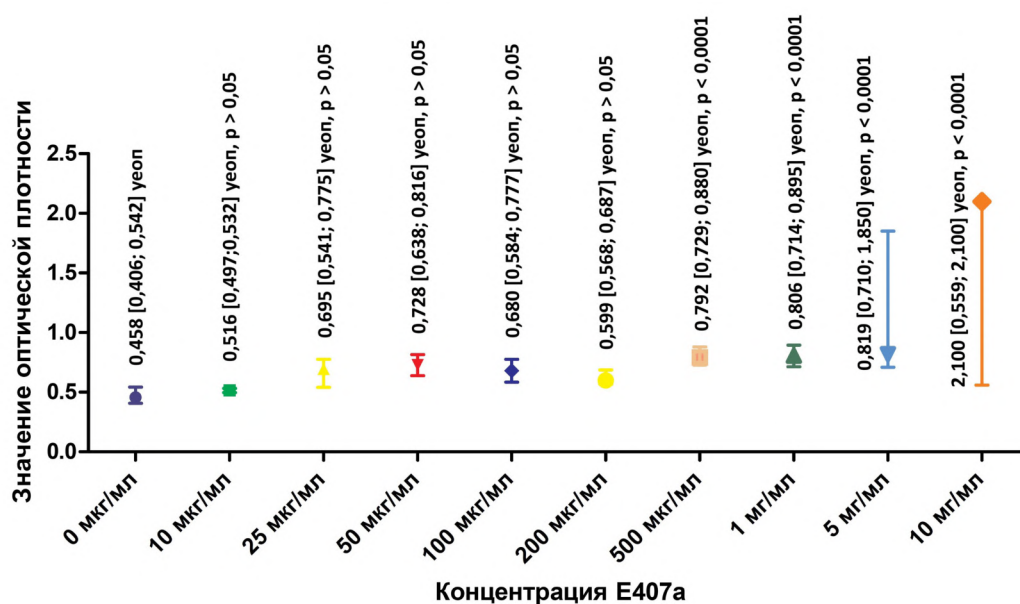


Рисунок 3 – МТТ тест. Сравнение показателей оптической плотности суспензии спленоцитов крыс, которые были инкубированы с пищевой добавкой E407a в концентрациях от 0 до 10 мг/кг в течение 24 часов. Числовые значения представлены в условных единицах оптической плотности (УЕОП).

дают полученные ранее результаты, которые свидетельствуют об отсутствии прямого цитотоксического действия различных видов каррагинана на клетки кишечника и печени человека в низких концентрациях [15]. Поскольку в данном эксперименте не наблюдалось снижения числовых значений показателя МТТ теста, можно сделать вывод об отсутствии отрицательного влияния E407a на жизнеспособность клеток.

В то же время, при воздействии высоких концентраций полуочищенного каррагинана на культуры клеток селезенки и костного мозга наблюдалось повышение метаболической активности клеток. Следует отметить, что клетки костного мозга оказались более чувствительными к действию пищевой добавки. Однако способность клеток превращать МТТ в формазан после инкубации с пищевой добавкой E407a зависит от типа

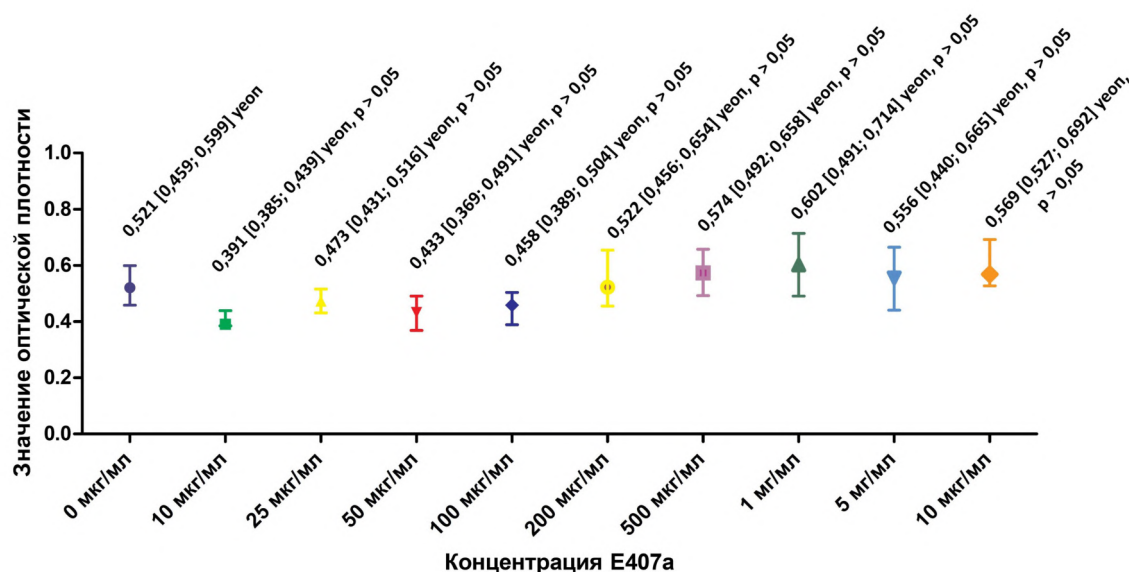


Рисунок 4 – Оценка жизнеспособности и метаболической активности клеток культуры печени эмбрионов крыс, которые были инкубированы с пищевой добавкой E407a в концентрациях от 0 до 10 мг/кг в течение 24 часов, с помощью МТТ теста. Числовые значения представлены в условных единицах оптической плотности (УЕОП).

клеток. Например, в данном исследовании каррагинан не вызывал изменений метаболической активности клеток культуры печени крыс вне зависимости от концентрации.

Обнаруженная нами повышенная способность клеток костного мозга и спленоцитов превращать МТТ в формазан под влиянием полуочищенного каррагинана может трактоваться либо как гиперактивация митохондрий, либо как увеличение общей митохондриальной массы вследствие активации биогенеза митохондрий. Показано, что под воздействием токсических экзогенных факторов даже при снижении количества функционирующих митохондрий может наблюдаться их гиперактивация, сопровождающаяся усиленным преобразованием солей тетразолия в формазан [14]. Таким образом, полученные нами результаты можно рассматривать в качестве компенсаторной гиперактивации метаболизма в митохондриях клеток костного мозга и селезенки репаративного характера в ответ на токсическое действие высоких концентраций пищевой добавки E407a.

Заключение

Непосредственное воздействие пищевой добавки E407a на спленоциты и клетки костного мозга в высоких концентрациях приводит к увеличению метаболической активности клеток.

Наиболее чувствительными к токсическому действию каррагинанов являются клетки костного мозга, а наименее – клетки фетальной печени.

Исследование выполнено в рамках НИР Харьковського національного медичного університету (г. Харків, Україна) «Біохімічні механізми індукції запалення кишечника і засади його корекції» (№ державної реєстрації 0120U102645).

The research was conducted within the frames of the research theme of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine) «Biochemical mechanisms of bowel inflammation induction and means of its correction» (№GR 0120U102645).

Литература

1. Re-evaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives? / M. Younes [et al.] // EFSA J. – 2018 Apr. – Vol. 16, N 4. – e05238.
2. Food-grade carrageenans and their implications in health and disease / F. Liu [et al.] // Compr. Rev. Food. Sci. Food. Saf. – 2021 Jul. – Vol. 20, N 4. – P. 3918–3936.
3. κ -Carrageenan Enhances Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-8 Secretion by Stimulating the Bcl10-NF- κ B Pathway in HT-29 Cells and Aggravates C. freundii-Induced Inflammation in Mice / W. Wu [et al.] // Mediators Inflamm. – 2017. – Vol. 2017. – 8634865.
4. Tobacman, J. K. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments / J. K. Tobacman // Environ

- Health Perspect. – 2001 Oct. – Vol. 109, N 10. – P. 983–994.
5. Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice / Q. Shang [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2017 Sep. – Vol. 279. – P. 87–95.
6. Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl10-NFκB-interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells / S. Bhattacharyya [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008 Apr. – Vol. 283, N 16. – P. 10550–10558.
7. Molecular basis of carrageenan-induced cytokines production in macrophages / A. H. Lopes [et al.] // *Cell. Commun. Signal.* – 2020 Sep. – Vol. 18, N 1. – P. 141.
8. Semi-refined carrageenan promotes generation of reactive oxygen species in leukocytes of rats upon oral exposure but not in vitro / A. S. Tkachenko [et al.] // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2021 Mar. – Vol. 171, N 3/4. – P. 68–78.
9. Effects of maternal thyroid hormone deficiency on differentiation of mesenchymal stem cells in CSF-exposed neonatal Wistar rats / V. Mafikandi [et al.] // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* – 2019. – Vol. 79, N 3. – P. 270–275.
10. Nayak, S. Immunostimulant activity of noni (*Morinda citrifolia*) on T and B lymphocytes / S. Nayak, S. Mengi // *Pharm. Biol.* – 2010 Jul. – Vol. 48, N 7. – P. 724–731.
11. *Terfezia boudieri*: A Desert Truffle With Anticancer and Immunomodulatory Activities / M. F. Al Obaydi [et al.] // *Front. Nutr.* – 2020 Apr. – Vol. 7. – P. 38.
12. Hepatoblast and mesenchymal cell-specific gene-expression in fetal rat liver and in cultured fetal rat liver cells / T. Mansuroglu [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* – 2009 Jul. – Vol. 132, N 1. – P. 11–19.
13. van Meerloo, J. Cell sensitivity assays: the MTT assay / J. van Meerloo, G. J. L. Kaspers, J. Cloos // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 731. – P. 237–245.
14. Mitochondrial biogenesis and metabolic hyperactivation limits the application of MTT assay in the estimation of radiation induced growth inhibition / Y. Rai [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 1531.
15. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines / J. M. McKim [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2016 Oct. – Vol. 96. – P. 1–10.

*Поступила 30.06.2021 г.
Принята в печать 17.08.2021 г.*

References

1. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Filipič M, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives? *EFSA J.* 2018 Apr;16(4):e05238. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5238
2. Liu F, Hou P, Zhang H, Tang Q, Xue C, Li RW. Food-grade carrageenans and their implications in health and disease. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021 Jul;20(4):3918-3936. doi: 10.1111/1541-4337.12790
3. Wu W, Zhen Z, Niu T, Zhu X, Gao Y, Yan J, et al. κ-Carrageenan Enhances Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-8 Secretion by Stimulating the Bcl10-NF-κB Pathway in HT-29 Cells and Aggravates C. freundii-Induced Inflammation in Mice. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8634865. doi: 10.1155/2017/8634865 Epub 2017 Jan 9.
4. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environ Health Perspect.* 2001 Oct;109(10):983-94. doi: 10.1289/ehp.01109983
5. Shang Q, Sun W, Shan X, Jiang H, Cai C, Hao J, et al. Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice. *Toxicol Lett.* 2017 Sep;279:87-95. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.07.904
6. Bhattacharyya S, Gill R, Chen ML, Zhang F, Linhardt RJ, Dudeja PK, et al. Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl10-NFκB-interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2008 Apr;283(16):10550-8. doi: 10.1074/jbc.M708833200
7. Lopes AH, Silva RL, Fonseca MD, Gomes FI, Maganin AG, Ribeiro LS, et al. Molecular basis of carrageenan-induced cytokines production in macrophages. *Cell Commun Signal.* 2020 Sep;18(1):141. doi: 10.1186/s12964-020-00621-x
8. Tkachenko AS, Kot YG, Kapustnik VA, Myasoedov VV, Makieieva NI, Chumachenko TO, et al. Semi-refined carrageenan promotes generation of reactive oxygen species in leukocytes of rats upon oral exposure but not in vitro. *Wien Med Wochenschr.* 2021 Mar;171(3-4):68-78. doi: 10.1007/s10354-020-00786-7
9. Mafikandi V, Roodbari NH, Nabiani M, Yaghmaei A. Effects of maternal thyroid hormone deficiency on differentiation of mesenchymal stem cells in CSF-exposed neonatal Wistar rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2019;79(3):270-275.
10. Nayak S, Mengi S. Immunostimulant activity of noni (*Morinda citrifolia*) on T and B lymphocytes. *Pharm Biol.* 2010 Jul;48(7):724-31. doi: 10.3109/13880200903264434
11. Obaydi MFA, Hamed WM, Kury LTA, Talib WH. *Terfezia boudieri*: A Desert Truffle With Anticancer and Immunomodulatory Activities. *Front Nutr.* 2020 Apr;7:38. doi: 10.3389/fnut.2020.00038
12. Mansuroglu T, Dudás J, Elmaouhoub A, Joza TZ, Ramadori G. Hepatoblast and mesenchymal cell-specific gene-expression in fetal rat liver and in cultured fetal rat liver cells. *Histochem Cell Biol.* 2009 Jul;132(1):11-9. doi: 10.1007/s00418-009-0596-y
13. van Meerloo J, Kaspers GJL, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol.* 2011;731:237-45. doi: 10.1007/978-1-61779-080-5_20
14. Rai Y, Pathak R, Kumari N, Sah DK, Pandey S, Kalra N, et al. Mitochondrial biogenesis and metabolic hyperactivation limits the application of MTT assay in the estimation of radiation induced growth inhibition. *Sci Rep.* 2018 Jan;8(1):1531. doi: 10.1038/s41598-018-19930-w
15. McKim JM, Baas H, Rice GP, Willoughby JA, Weiner ML, Blakemore W. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food Chem Toxicol.* 2016 Oct;96:1-10. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.006

*Submitted 30.06.2021
Accepted 17.08.2021*

Сведения об авторах:

Ткаченко А.С. – к.м.н., доцент, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины Харьковского национального медицинского университета;

Онищенко А.И. – к.м.н., заместитель директора НИИ экспериментальной и клинической медицины Харьковского национального медицинского университета;

Прокопюк В.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической медицины Харьковского национального медицинского университета.

Information about authors:

Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University;

Onishchenko A.I. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University;

Prokopiuk V.Yu. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, НИИ экспериментальной и клинической медицины. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Ткаченко Антон Сергеевич.

Correspondence address: *Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauky ave., Kharkiv National Medical University, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Anton S. Tkachenko.*

ТОХОПЛАЗМА GONDII КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИИ КАНЦЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССОВ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ У ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХОЗЯИНА

ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 46-52.

TOXOPLASMA GONDII AS A FACTOR OF PROGRESSION OF CARCINOGENIC PROCESSES AT THE MOLECULAR-GENETIC LEVEL IN AN INTERMEDIATE HOST

PASHINSKAYA E.S., SEMENOV V.M.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(4):46-52.

Резюме.

Цель – изучить *Toxoplasma gondii* как фактор прогрессии канцерогенных процессов на молекулярно-генетическом уровне у промежуточного хозяина.

В эксперименте определяли экспрессию протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами – β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа в тканях животных с опухолью С6 in situ, зараженных токсоплазмой в разных дозах.

Статистическое сравнение проводили между данными экспериментальных групп в зависимости от дозы заражения и стадии развития паразита.

Выявлено, что токсоплазма может вызывать повышение экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* в опухоли, легких, печени, селезенки, головного мозга как при инвазии в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на самку), так и при заражении в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на самку). Степень повышения экспрессии протоонкогенов находится в прямой зависимости от дозы и стадии развития паразита.

Заражение самок крыс с глиомой тахизоитами токсоплазм приводит к снижению экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы, легких, печени, селезенки, головного мозга самок крыс. Снижение экспрессии *TP53* зависит от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Заключение. Экспериментальный токсоплазмоз вызывает повышение экспрессии протоонкогенов *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* и снижение экспрессии антионкогена *TP53*, что может привести к развитию агрессивных бластомогенных процессов в тканях млекопитающих.

Ключевые слова: глиома, токсоплазма, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, крыса.

Abstract.

Objectives. To study *Toxoplasma gondii* as a factor of carcinogenic processes progression at the molecular-genetic level in an intermediate host.

Material and methods. In the experiment, the expression of the proto-oncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* was determined in comparison with the reference genes – β -actin (*ACTB*) and *GAPDH* by means of PCR analysis in the tissues of animals with C6 tumor in situ infected with toxoplasma in different doses.

A statistical comparison was made between the data of the experimental groups, depending on the dose of infection and the stage of the parasite development.

Results. It has been revealed that toxoplasma can cause an increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* in the tumors, lungs, liver, spleen, brain, both when invaded at a dose of 25 toxoplasma tachyzoites per 1 g of body weight (5000 tachyzoites per female) and when infected at a dose of 50 toxoplasma tachyzoites per 1 g of body weight (10000 tachyzoites per female). The degree of an increased expression of proto-oncogenes is directly dependent on the dose and stage of the parasite development.

Infection of female rats having glioma with toxoplasma tachyzoites leads to a decrease in the expression of the anti-oncogene *TP53* in the tissues of glioma, the lungs, liver, spleen, and brain of female rats. The decrease in the expression of *TP53* depends on the dose of infection and the stage of toxoplasma development.

Conclusions. Experimental toxoplasmosis causes an increase in the expression of *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* and a decrease in the expression of the anti-oncogene *TP53*, which can lead to the development of aggressive blastomogenic processes in mammalian tissues.

Key words: glioma, toxoplasma, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, rat.

Новообразования различного генеза могут возникать при нарушении тканевого роста с бесконтрольным увеличением числа клеток из-за постоянно или временно воздействующих абиотических и биотических факторов на наследственный аппарат эукариотической клетки. В результате этого процесса могут образовываться мутации в ДНК или РНК, которые влияют на митотическую активность, апоптоз за счет нарушения белкового синтеза посредством воздействия на онкосупрессоры. Это, в свою очередь, приводит к образованию мутантного продукта и запуску канцерогенных процессов [1-4].

Появление злокачественных опухолей и ускорение их роста могут быть спровоцированы воздействием биотических и абиотических факторов.

Злокачественные опухоли дают метастазы. Опухолевые клетки попадают в кровеносные и лимфатические сосуды, образуют опухолевые эмболы, которые уносятся током крови и лимфы от основного узла, задерживаются в капиллярах органов или в лимфатических узлах и там размножаются [5-12].

Рецидивирование опухоли – появление ее на том месте, откуда она была удалена хирургическим путем или с помощью лучевой терапии. Опухоль развивается из отдельных опухолевых клеток, оставшихся в зоне опухолевого поля. Рецидивы опухоли иногда возникают из ближайших лимфогенных метастазов, которые не были удалены во время операции [13-17].

Злокачественные опухоли головного мозга являются одной из причин смертности среди онкологических пациентов. Наибольшую долю среди опухолей головного мозга имеют глиальные опухоли. Отмечено, что глиальные опухоли

возникают чаще всего на фоне нарушения гомеостаза, постоянство которого зависит от работы иммунной, нервной и эндокринной систем, и в последствие получения травмы.

Известно, что излюбленным местом локализации токсоплазм при паразитировании является головной мозг хозяина. В нем она может существовать в различных формах (тахизоит, брадизоит, тканевая циста) в течение всей жизни инвазированного организма [16].

Статистика показывает, что приобретенный токсоплазмоз в большинстве случаев приходится на детский и юношеский возраст человека и выявляется легче, а у взрослых, чаще всего из-за бессимптомного носительства (хроническая форма), паразитоз выявляется реже [18]. Однако это не значит, что на латентное или хроническое течение токсоплазмоза не стоит обращать внимания. Как любой чужеродный фактор, паразит может физически, химически или мутагенно воздействовать на организм хозяина на любом этапе паразитирования. На данный момент не изучено, какую роль токсоплазма играет в процессах уже активированного бластомогенеза.

Цель – изучить *Toxoplasma gondii* как фактор прогрессии канцерогенных процессов на молекулярно-генетическом уровне у промежуточного хозяина.

Материал и методы

Серию номер один проводили с целью выяснения роли паразита в прогрессии бластомогенных процессов путем оценки изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов

(*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* при сформированном экспериментальном канцерогенном процессе в тканях 60 самок крыс в зависимости от срока развития паразита. Животных заражали перорально в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы C6 *in situ* [19].

Во второй серии эксперимента выясняли вопрос о влиянии *T. gondii* на изменение уровня экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* во время воспроизведения экспериментального канцерогенного процесса в тканях 60 самок крыс в зависимости от дозы заражения и срока развития токсоплазм. Крыс заражали перорально в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы C6 *in situ*.

Животных всех групп выводили из эксперимента под воздействием эфирного наркоза по графику: на 14-е сутки развития глиомы (7-е сутки после инвазии), 21-е сутки развития опухоли (14-е сутки после инвазии), 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии), 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии), 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) и 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) и проводили забор материала (опухоль, печень, селезенка, легкие, головной мозг).

Статистическое сравнение результатов проводили между данными, полученными в первой серии и второй сериях в зависимости от дозы заражения и стадией развития токсоплазм.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Для получения достоверного результата использовали U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney) или дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенные исследования показали, что у самок с глиомой, инвазированных в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на самку) животного в биоптатах опу-

холи, забранной на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита, наблюдалось повышение экспрессии сурвивина (*BIRC5*) от 0,515 до 0,668 относительных единиц; в легких от 0,124 до 0,265 относительных единиц; в тканях печени – от 0,136 до 0,179 относительных единиц; в тканях селезенки – от 0,567 до 0,805 относительных единиц; в головном мозге – от 0,261 до 0,782 относительных единиц. Внутригрупповые отличия отмечены в тканях головного мозга с максимальной выраженностью к 42-м суткам после инвазии животных ($p=0,0173$).

Экспрессия *VEGF* в опухоли самок крыс первой серии показала рост от 0,260 до 0,624 относительных единиц; в легких – от 0,116 до 0,345 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,115 до 0,260 относительных единиц; в селезенке – от 0,576 до 0,615 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,297 до 0,494 относительных единиц.

При внутригрупповом анализе достоверные отличия выявлены в головном мозге с максимальной выраженностью экспрессии на 28-е сутки после инвазии крыс ($p=0,0077$).

Экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* в ткани опухоли фиксировалась на уровне от 0,418 до 0,693 относительных единиц; в биоптатах легких – от 0,167 до 0,366 относительных единиц; в печени – от 0,123 до 0,268 относительных единиц; в селезенке – от 0,592 до 0,819 относительных единиц; в головном мозге – от 0,254 до 0,734 относительных единиц.

Выявлен рост экспрессии изучаемого гена во всех органах соответственно сроку развития токсоплазмы ($p=0,0051$).

В тканях глиомы животных экспрессия *GLI* достигала от 0,535 до 0,692 относительных единиц; в легких – от 0,632 относительных единиц; в печени – от 0,308 до 0,739 относительных единиц; в биоптатах селезенки – от 0,432 до 0,520; в тканях головного мозга от 0,455 до 0,693 относительных единиц.

В свою очередь, отличия внутри экспериментальной группы в зависимости от стадии развития токсоплазм зафиксированы в легких и печени с максимальной выраженностью экспрессии на 49-е сутки соответственно ($p=0,0051$).

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях опухоли в изучаемой серии отмечалась на уровне от 0,101 до 0,146 относительных единиц; в тканях легких – от 0,039 до 0,214 относительных единиц; в печени – от 0,166 до 0,116 относитель-

ных единиц; селезенке крыс – от 0,115 до 0,806 относительных единиц; в головном мозге – от 0,288 до 0,045 относительных единиц.

Внутригрупповое изучение показало снижение экспрессии антионкогена в легких с 14-х суток после заражения ($p=0,0051$).

В печени самок первой серии внутригрупповой анализ различий не выявил.

В тканях селезенки, головного мозга при внутригрупповом изучении выявлено снижение выраженности антионкогена начиная с 21-х суток после заражения.

При анализе результатов второй серии (инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 10000 тахизоитов на самку) выявлено, что в тканях опухоли экспрессия сурвивина (*BIRC5*) фиксировалась на уровне от 0,810 до 0,934 относительных единиц; в легких – от 0,292 до 0,477 относительных единиц; в печени самок крыс – от 0,209 до 0,455 относительных единиц; в селезенке – от 0,757 до 0,929 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,356 до 0,923 относительных единиц.

Экспрессия *BIRC5* в опухоли, легких, печени, селезенке и головном мозге превышала показатель экспрессии животных, зараженных в меньшей дозе (5000 тахизоитов на 1 г массы тела животного) на всех сроках развития токсоплазм ($p=0,0003$). Отличия внутри группы выявлены в тканях головного мозга с максимальной экспрессией сурвивина к 42-м суткам после заражения крыс.

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани самок крыс достигала от 0,386 до 0,844 относительных единиц; в легких – от 0,199 до 0,399 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,223 до 0,426 относительных единиц; в тканях селезенки – от 0,431 до 0,906 относительных единиц; головного мозга – от 0,420 до 0,628 относительных единиц.

Отмечен рост экспрессии гена во всех изучаемых органах на всех изучаемых сроках развития паразита по сравнению с первой серией ($p=0,0109$).

Внутригрупповой анализ показал, что в тканях глиомы наблюдался постепенный рост экспрессии с ее максимальной выраженностью на 28-е сутки после заражения. В легких и печени экспрессия достигала максимальной выраженности к 14-м суткам после инвазии, а в селезенке и головном мозге к 21-м суткам после заражения.

В ткани глиомы экспрессия *ErbB-2/HER2-*

Neu фиксировалась на уровне от 0,533 до 0,818 относительных единиц; в легких – от 0,297 до 0,547 относительных единиц; в печени крыс – от 0,218 до 0,518 относительных единиц; в селезенке – от 0,765 до 0,891 относительных единиц; в головном мозге – от 0,364 до 0,840 относительных единиц.

Отмечен достоверный рост экспрессии гена в опухоли, легких, печени, селезенке, головном мозге по сравнению с результатами крыс, зараженных в меньшей дозе ($p=0,0051$).

При внутригрупповом анализе наблюдался максимальный рост экспрессии *ErbB-2/HER2-Neu* в тканях глиомы к 42-м суткам, легких – к 28-м суткам, печени – к 42-суткам, селезенки – к 21-м суткам, головного мозга – к 35-м суткам после инвазии животных тахизоитами токсоплазм.

В тканях глиомы животных экспрессия *GLI* показала рост от 0,634 до 0,835 относительных единиц; в легких – от 0,309 до 0,733 относительных единиц; в печени – от 0,444 до 0,815 относительных единиц; в селезенке – от 0,536 до 0,679 относительных единиц; в головном мозге – от 0,722 до 0,924 относительных единиц.

Выявлен достоверный рост экспрессии *GLI* в тканях опухоли, легких, печени, селезенки и головного мозга при сравнении с данными самок крыс, зараженных в меньшей дозе.

Внутригрупповой анализ выявил максимальный уровень экспрессии гена в опухоли на 35-е сутки, в легких и печени – на 42-е сутки, в селезенке и в головном мозге – на 14-е сутки после инвазии.

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях глиомы после инвазии самок крыс изменялась в пределах от 0,046 до 0,215 относительных единиц; в тканях легких от 0,016 до 0,291 относительных единиц; в печени – 0,019 до 0,239 относительных единиц; в селезенке крыс – от 0,093 до 0,925 относительных единиц; в головном мозге – от 0,026 до 0,231 относительных единиц.

Анализ данных экспрессии *TP53* животных второй серии и первой серии (зараженные в меньшей дозе) показал достоверное отличие в сторону ее увеличения, а потом снижения до минимального уровня в ($p\leq 0,05$).

При внутригрупповом сравнении сила экспрессии достигала минимума к 42-м суткам в опухоли, легких, печени, головном мозге и к 35-м и 28-м суткам в тканях селезенки и головного мозга соответственно ($p\leq 0,05$).

Обсуждение

Проведенный эксперимент показал, что инвазия токсоплазмами животного во время развития опухоли приводит к повышению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* и снижению экспрессии антионкогена *TP53* в исследуемых образцах. Выявленные изменения экспрессии зависят от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Известно, что сурвивин (*BIRC5*) – белок-ингибитор апоптоза, а именно этот процесс блокируется в опухолевых клетках. За счет этого опухолевые клетки, которые должны уничтожаться, выживают и размножаются. Экспериментально выявлено, что ген *BIRC5* имеет повышенную экспрессию в опухолевых клетках любого типа. В настоящее время определение экспрессии сурвивина является одним из важнейших процессов при установлении степени злокачественности опухоли, оценке метастазирования, разработке грамотных подходов к лечению [20].

Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (*VEGF-A*; *VEGF-B*; *VEGF-C*; *VEGF-D*; *VEGF-E*) считается основным среди всех ангиогенных факторов в новообразовании сосудов [21]. Белки *VEGF* являются гликопротеинами, оказывающими стимуляцию процесса формирования новых кровеносных и лимфатических сосудов, увеличивающими проницаемость сосудов. Показано, что гиперэкспрессия mRNA *VEGF* и рецепторов *VEGF* (flt-1 и KDR) отмечается в эндотелиальных клетках внутриопухолевых сосудов различных карцином, что обеспечивает васкуляризацию стромы опухоли. В первичных опухолевых узлах легкого, щитовидной железы, почки, молочной железы, яичника, шейки матки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также метастатических узлах фиксируется повышенная экспрессия *VEGF*.

ErbB-2/HER2-Neu входит в состав семейства тирозинкиназных рецепторов ERBB, состоящего из четырех функционально взаимосвязанных рецепторных молекул, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Показано, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* повышает туморогенность клеток вследствие спонтанного фосфорилирования гетеродимеров, образуемых рецепторами, и включения соответствующих сигнальных каскадов, таких как MAPK и PI3K. Подавляющее

большинство исследователей сходятся на том, что активация протоонкогена *ErbB-2/HER2-Neu* ассоциирована с плохим прогнозом заболевания. Амплификация и суперэкспрессия этого гена коррелируют с прогностическими параметрами, такими как поздняя стадия заболевания, метастазирование в лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухоли, высокий митотический индекс, анеуплоидность, отсутствие эстрогеновых рецепторов [21].

В 1987 году стало известно, что *GLI* высоко экспрессирован при глиоме. Так этот транскрипционный фактор получил свое название – глиома-ассоциированный онкоген. Однако на данный момент в ряде работ выяснена его роль в опухолеобразовании яичников, эндометрия, простаты и пищевода. Гиперэкспрессия *GLI* способствует агрессивности и инвазивности рака поджелудочной железы, предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, глиомы и коррелирует с неблагоприятным прогнозом пациентов [23].

Что касается изменения показателей экспрессии антионкогена *TP53*, то заражение крыс с глиомой токсоплазмой сопровождается снижением экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы, легких, печени, селезенки, головного мозга самок крыс. Изменение экспрессии *TP53* зависит от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Такое изменение экспрессии может привести к негативному эффекту, так как основной функцией белка *TP53* является выполнение роли транскрипционного фактора генов, а также репарация (ДНК-экзонуклеаза). Получив сигнал об отклонениях от нормы или о структурных повреждениях, активный *TP53* может ускорять процессы репарации и защиты либо приводить к остановке клеточных делений или апоптозу. Показано, что нарушение функции гена *TP53*, сопровождающееся снижением его активности, может приводить к развитию опухолей и фиксируется в большинстве случаев злокачественных новообразований [24].

Заключение

Экспериментальный токсоплазмоз вызывает повышение экспрессии *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* и снижение экспрессии антионкогена *TP53*, что может привести к развитию агрессивных бластомогенных процессов в тканях млекопитающих.

Литература

1. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations / I. Cosgarea [et al.] // *Oncotarget*. – 2017 Jun. – Vol. 8, N 25. – P. 40683–40692.
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 / S. McGuire. – Adv. Nutr. – 2016 Mar. – Vol. 7, N 2. – P. 418–419.
3. Clinical and molecular characteristics of NF1-mutant lung cancer / A. J. Redig [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2016 Jul. – Vol. 22, N 13. – P. 3148–3156.
4. Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2011 Mar-Apr. – Vol. 61, N 2. – P. 69–90.
5. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Cancer Genome Atlas Research Network / P. S. Hammerman [et al.] // *Nature*. – 2012 Sep. – Vol. 489, N 7417. – P. 519–525.
6. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in NRG1 and Hippo pathway genes / S. M. Dhanasekaran [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014 Dec. – Vol. 5. – P. 5893.
7. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in Nsmall-cell lung cancer / C. M. Rudin [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012 Oct. – Vol. 44, N 10. – P. 1111–1116.
8. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Partelli [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2014 Jan-Feb. – Vol. 34, N 1. – P. 1–5.
9. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms / J. G. D'Haese [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014 Oct. – Vol. 20, N 38. – P. 13893–13898.
10. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - case report Radu EC / A. I. Saizu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2018 Jan-Mar. – Vol. 11, N 1. – P. 57–61.
11. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / T. R. Halfdanarson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008 Oct. – Vol. 19, N 10. – P. 1727–1733.
12. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis / F. M. Watzka [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2015 Apr. – Vol. 400, N 3. – P. 349–358.
13. Surgical management of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors / G. A. Shatvryan [et al.] // *Khirurgiia (Mosk.)*. – 2018. – N 1. – P. 4–9.
14. Validation of the 2010 WHO classification and a new prognostic proposal: a single centre retrospective study of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours / C. Ricci [et al.] // *Pancreatol.* – 2016 May-Jun. – Vol. 16, N 3. – P. 403–410.
15. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients / A. Scarpa [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2010 Jun. – Vol. 23, N 6. – P. 824–833.
16. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: Validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems / C. Shen [et al.] // *Oncotarget*. – 2017 Mar. – Vol. 8, N 13. – P. 22123–22134.
17. Пашинская, Е. С. Влияние *Toxoplasma gondii* на экспрессию GFAP, S 100 и индекс пролиферативной активности в тканях экспериментальной крысиной глиомы / Е. С. Пашинская, В. М. Семенов // *Вестн. ВГМУ*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 50–58.
18. Генные механизмы возникновения раковых опухолей / В. М. Семенов [и др.] // *Здравоохранение HELTHCARE*. – 2017. – № 7. – С. 38–47.
19. Пашинская, Е. С. Паразитирование токсоплазм и его некоторые медико-биологические аспекты (обзор литературы, часть 1) / Е. С. Пашинская, В. В. Поляржин, В. М. Семенов // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2018. – № 1. – С. 14–24.
20. Пашинская, Е. С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е. С. Пашинская, В. В. Поляржин // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
21. Li, F. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study? / F. Li, I. Aljahdali, X. Ling // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2019 Aug. – Vol. 22, N 38. – P. 368.
22. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59, N 2. – P. 455–467.
23. Cancer vaccines co-targeting HER2/Neu and IGF1R / C. De Giovanni [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2019 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 517.
24. Gli proteins: regulation in development and cancer / P. Niewiadomski [et al.] // *Cells*. – 2019 Feb. – Vol. 8, N 2. – P. 147.
25. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas / L. A. Donehower [et al.] // *Cell. Rep.* – 2019 Jul. – Vol. 28, N 5. – P. 1370–1384.

Поступила 06.05.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Cosgarea I, Ugurel S, Sucker A, Livingstone E, Zimmer L, Ziemer M, et al. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations. *Oncotarget*. 2017 Jun;8(25):40683–40692. doi: 10.18632/oncotarget.16542
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016 Mar;7(2):418–9. doi: 10.3945/an.116.012211
3. Redig A, Capelletti M, Dahlberg SE, Sholl LM, Mach S, Fontes C, Shi Y, et al. Clinical and molecular characteristics of NF1-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Jul;22(13):3148–56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2377
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69–90. doi: 10.3322/caac.20107
5. Hammerman PS, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Nature*. 2012 Sep;489(7417):519–25. doi: 10.1038/nature11404
6. Dhanasekaran SM, Balbin OA, Chen G, Nadal E, Kalyana-

- Sundaram S, Pan J, et al. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in NRG1 and Hippo pathway genes. *Nat Commun.* 2014 Dec;5:5893. doi: 10.1038/ncomms6893
7. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in Nsmall-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012 Oct;44(10):1111-6. doi: 10.1038/ng.2405
8. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Crippa S, Pandolfi S, Falconi M. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann Saudi Med.* 2014 Jan-Feb;34(1):1-5. doi: 10.5144/0256-4947.2014.1
9. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct;20(38):13893-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13893
10. Radu EC, Saizu AI, Grigorescu RR, Croitoru AE, Gheorghe C. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - case report Radu EC. *J Med Life.* 2018 Jan-Mar;11(1):57-61.
11. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1727-33. doi: 10.1093/annonc/mdn351
12. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Apr;400(3):349-58. doi: 10.1007/s00423-015-1277-z
13. Shatveryan GA, Karagyozyan GA, Chardarov NK, Bagmet NN, Ratnikova NP. Surgical management of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Khirurgiia (Mosk).* 2018;(1):4-9. doi: 10.17116/hirurgia201814-9
14. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Campana D, Ambrosini V, Pagano N, et al. Validation of the 2010 WHO classification and a new prognostic proposal: a single centre retrospective study of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Pancreatol.* 2016 May-Jun;16(3):403-10. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.002
15. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol.* 2010 Jun;23(6):824-33. doi: 10.1038/modpathol.2010.58
16. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: Validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget.* 2017 Mar;8(13):22123-22134. doi: 10.18632/oncotarget.13641
17. Pashinskaia ES, Semenov VM. Effect of *Toxoplasma gondii* on GFAP, S 100 expression and proliferative activity index in experimental rat glioma tissues. *Vestn VGMU.* 2019;18(6):50-8. (In Russ.)
18. Semenov VM, Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV, Subbotina IA, Shliakhtunov EA. Gene mechanisms of cancer tumors. *Zdravookhranenie HELTHCARE.* 2017;(7):38-47. (In Russ.)
19. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV, Semenov VM. Parasitization of toxoplasms and certain biomedical aspects (literature review, Part 1). *Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti.* 2018;(1):14-24. (In Russ.)
20. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV. Method of reproduction of experimental rat glioma S6 in situ. *Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti.* 2019;(2):50-5. (In Russ.)
21. Li F, Aljahdali I, Ling X. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study? *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 Aug;38(1):368. doi: 10.1186/s13046-019-1362-1
22. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Miha C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
23. De Giovanni C, Landuzzi L, Palladini A, Ianzano ML, Nicoletti G, Ruzzi F, et al. Cancer vaccines co-targeting HER2/Neu and IGF1R. *Cancers (Basel).* 2019 Apr;11(4):517. doi: 10.3390/cancers11040517
24. Niewiadomski P, Niedziółka SM, Markiewicz Ł, Uspieński T, Baran B, Chojnowska K. Gli proteins: regulation in development and cancer. *Cells.* 2019 Feb;8(2):147. doi: 10.3390/cells8020147
25. Donehower LA, Soussi T, Korkut A, Liu Y, Schultz A, Cardenas M, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Rep.* 2019 Jul;28(5):1370-1384.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.001

Submitted 06.05.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Information about authors:

Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра биологии и фармацевтической ботаники. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

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: paschinskaya.cat@yandex.ru – Ekaterina S. Pashinskaya.

ФОРМИРОВАНИЕ СИНДРОМА ПАРКИНСОНИЗМА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ. НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ПЕНУМБРА

БОЙКО А.В., АЛЕЙНИКОВА Н.Е., ПОНОМАРЕВ В.В., УСТЕМЧУК А.М., ИВАНЧИК Г.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 53-60.

PARKINSONISM SYNDROME FORMATION IN EXPERIMENTAL ANIMALS. NEUROINFLAMMATORY PENUMBRA

BOIKA A.V., ALEINIKAVA N.Y., PONOMAREV V.V., USTSIAMCHUK A.M., IVANCHIK H.I.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):53-60.

Резюме.

Многие ценные сведения о развитии болезни Паркинсона (БП) были получены при проведении исследований на лабораторных животных. Цель – сравнить развитие синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных.

Материал и методы. Число крыс в группе нейровоспалительной модели синдрома паркинсонизма (липополисахарид) было 6, а в группе нейротоксической модели (Ротенон) – 20. Контрольную группу составили 5 животных. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом. Динамика развития синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза была оценена при исследовании моторной активности животных, а также при лабораторном исследовании биомаркеров обмена дофамина (дофамин и гомованилиновая кислота) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, полученных через 7 и 21 сутки после первого введения ротенона или липополисахарида, а также после однократного внутривенного введения аллогенных (крысиных) мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), осуществленного после 9 инъекций ротенона.

Результаты. Показано снижение уровней дофамина и гомованилиновой кислоты у лабораторных животных при развитии синдрома паркинсонизма. У крыс с нейровоспалительной моделью синдрома паркинсонизма лабораторно подтверждена домоторная стадия развития двигательных нарушений. В первые недели после введения ММСК определяется регресс моторных симптомов синдрома нейротоксического паркинсонизма и параллельный рост дофамина и гомованилиновой кислоты.

Заключение. Развитие синдрома паркинсонизма различного генеза (токсического и воспалительного) у лабораторных животных отражает основные проявления патогенеза БП у человека и характеризуется схожими морфологическими, лабораторными и моторными проявлениями, зависящими от механизма и времени действия провоцирующего фактора. Терапевтический потенциал нейровоспалительной пенумбры нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровоспалительная пенумбра, активированная микроглия, ротенон, липополисахарид, дофамин, гомованилиновая кислота, клеточная терапия.

Abstract.

Much valuable information about the development of Parkinson's disease (PD) has been obtained from studies on the laboratory animals.

Objectives. To compare the development of neurotoxic and neuroinflammatory parkinsonism syndrome in laboratory animals.

Material and methods. The number of rats in the group of neuroinflammatory model of parkinsonism syndrome (lipopolysaccharide) was 6, and in the group of neurotoxic model (rotenone) - 20. The control group consisted of 5

animals. The study was approved by the independent Ethics Committee. The development dynamics of parkinsonism syndrome of neurotoxic and neuroinflammatory genesis was assessed in the study of the motor activity of animals, as well as in the laboratory study of biomarkers of dopamine metabolism (dopamine and homovanillic acid) in blood serum and cerebrospinal fluid obtained in 7 and 21 days after the first administration of rotenone or lipopolysaccharide, and also after a single intravenous injection of allogeneic (rat) multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) carried out after 9 injections of rotenone.

Results. A decrease in the levels of dopamine and homovanillic acid has been shown in laboratory animals on the development of Parkinson's syndrome. In rats with a neuroinflammatory model of parkinsonism syndrome, a pre-motor stage of motor disorders development has been laboratorially confirmed. During the first weeks after the introduction of MMSC, regression of the motor symptoms of neurotoxic parkinsonism syndrome and a parallel increase in dopamine and homovanillic acid are determined.

Conclusions. The effectiveness of MMSC in the early post-transplantation period is associated with the paracrine effect. It is proposed to call activated microglia, a potential therapeutic target in PD, neuroinflammatory penumbra.

Key words. Parkinson's disease, neuroinflammatory penumbra, activated microglia, rotenone, lipopolysaccharide, dopamine, homovanillic acid, cell therapy.

Основные патогномичные морфологические признаки болезни Паркинсона (БП) развиваются в головном мозге, что очень затрудняет прижизненное исследование патогенеза заболевания. Многие ценные сведения о развитии БП были получены в результате проведения экспериментальных работ на лабораторных животных. Одним из открытых вопросов современной неврологии является взаимосвязь процессов воспаления и дегенерации в нервной системе при развитии БП [1, 2]. В последнее время отмечается рост публикаций, свидетельствующих о развитии симптомов, характерных для БП, после перенесенных инфекционных простудных заболеваний [3-5]. Ведущую роль в данном процессе отводят активации микроглии под действием инфекционного агента и запуску вторичных аутоиммунных реакций, ведущих к нейродегенерации. При этом результаты исследования уровни продукции и экспрессии цито / хемокинов мононуклеарными клетками периферической крови (MCP-1, RANTES, MIP-1alpha, IL-8, IFNgamma, IL-1beta and TNFalpha) указывают на то, что повышенные уровни цитокинов сыворотки при БП являются симптомами иммунной дисрегуляции, а не просто вторичным феноменом по отношению к дегенерации дофаминергических клеток [6]. Однако у пациента с уже развившемся БП тяжело разграничить, является ли активация провоспалительной микроглии причиной или просто следствием повреждения дофаминовых нейронов в головном мозге [7]. Стоит учитывать, что модели синдрома паркинсонизма животных и исследования БП у людей показали, что воспаление является ранним событием в прогрессировании БП [8, 9]. Липопо-

лисахарид (ЛПС, эндотоксин) является мощным стимулятором микроглии, используется в экспериментальных исследованиях у грызунов для получения отсроченной, прогрессивной и селективной дегенерации нигростриальных дофаминергических нейронов [10]. Считается [11], что интраназальное введение ЛПС индуцирует нейродегенерацию дофаминергических нейронов посредством первоначального воспаления микроглии в нигростриаторной области. С другой стороны, формирование синдрома паркинсонизма при подстрой или хронической схеме введения токсических веществ (ротенона), так называемая нейротоксическая модель, связывают с гибелью нейронов черной субстанции путем апоптоза из-за повреждения митохондрий нейронов [12]. Изучение динамики моторных симптомов и уровня лабораторных биомаркеров обмена дофамина у лабораторных животных с синдромом паркинсонизма различного генеза (нейровоспалительного и нейротоксического), позволит лучше понять этапность развития симптомов при болезни Паркинсона, а также возможность коррекции развившихся нарушений.

Цель – сравнить развитие синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных.

Материал и методы

Получение нейротоксической и нейровоспалительной моделей синдрома паркинсонизма описано в наших следующих публикациях [13, 14]. Данная публикация основана на результатах, полученных на большем количестве экс-

периментальных животных. Так, число крыс в группе нейровоспалительной модели синдрома паркинсонизма составило 6, а в группе нейротоксической модели – 20. Контрольную группу составили 5 животных (моделирование синдрома паркинсонизма не проводилось). Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом.

Ротенон вводили в течение 3-х недель 3 раза в неделю, в дозе 2.0 мг/кг массы тела животного. Липополисахарид инстиллировали в объеме 20 мкл (по 10 мкл в каждую носовую полость) ежедневно (концентрация 1 мкг/мл) 21 день.

Динамика развития синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных была оценена при исследовании моторной активности животных (ригидности, птоза и постуральной неустойчивости), а также при лабораторном исследовании биомаркеров обмена дофамина (дофамин (Д, пг/мл), гомованилиновая кислота (Г, нг/мг)) в сыворотке крови (К) и спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных через 7 и 21 сутки после первого введения ротенона (Р) или липополисахарида (ЛПС). Уровень гомованилиновой кислоты и дофамина у крыс контрольной группы был определен однократно после одномоментно-

го выведения. Определение содержания гомованилиновой кислоты и дофамина выполнялось методом ИФА с использованием соответствующих наборов. При статистической обработке использовались непараметрические методы. Полученные результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля (Me, Q25-Q75).

Результаты

После 3-кратного введения ротенона (7 сутки наблюдения) ригидность (измерение длины тела от шеи до основания хвоста) в 1–2 балла отмечалась у 70% крыс (14 животных из 20); постуральная неустойчивость в 1 балл у 10% (2 из 20); птоз в 1 балл у 10% (у 2 из 20).

После 9-кратного введения ротенона (21 сутки наблюдения), до введения ММСК, ригидность в 1-2 балла наблюдалась в 100% случаев (15 крыс из 15), постуральная неустойчивость в 1 балл у 20% крыс (3 из 15), птоз в 1 балл – у 46,7% (7 животных из 15) (табл. 1).

У крыс с нейровоспалительным паркинсонизмом изменений в моторной активности выявлено не было.

Результаты исследования лабораторных биомаркеров обмена дофамина (дофамин, гомованилиновая кислота) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости экспериментальных животных на 7-й и 21-й день от начала при-

Таблица 1 – Формирование моторных нарушений при развитии синдрома паркинсонизма нейротоксического генеза

Сутки наблюдения / число исследованных крыс	Ригидность	Постуральная неустойчивость	Птоз
7/20	70%	10%	10%
21/15	100%	20%	46,7 %

Таблица 2 – Показатели обмена дофамина при формировании синдрома паркинсонизма

Сутки выведения	ЛПС*				Ротенон**				Контроль			
	К		СМЖ		К		СМЖ		К		СМЖ	
	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г
7	84.9 79.2; 87.8	2.78 2.61 2.88	2.63 2.14; 3.12	0	83.4 [76.1; 86.3]	2.69 [2.39; 3.08]	2.56 [2.08; 3.11]	0	87.3 [80.2; 95.09]	3.24 [3.03; 3.72]	2.78 [2.13; 3.42]	0
21	75.7 69.4; 81.6	2.49 2.57 2.28	2.19 1.97; 2.38	0	72.7 [66.2; 79.2]	2.07 [1.98; 2.54]	2.09 [1.98; 2.29]	0				

Примечание: * – Представлены индивидуальные данные, полученные при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 3 животных); ** – данные получены при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 5 животных).

менения липополисахарида и ротенона демонстрируют прогрессирующее нарушение обмена дофамина (табл. 2). В СМЖ крыс основной и контрольной групп гомованилиновая кислота была определена всего в двух образцах за все время исследования и поэтому данные по её уровню представлены как 0 (ноль).

Полученные данные о динамике лабораторных биомаркеров обмена дофамина отражают прогрессирующее нарушение функции дофаминергических нейронов как под действием ротенона, так и ЛПС. Учитывая отсутствие изменений в моторной активности крыс с синдромом паркинсонизма нейровоспалительного генеза и для соблюдения принципов гуманного обращения с экспериментальными животными было решено оценить влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) на проявление синдрома паркинсонизма на крысах с нейротоксической моделью синдрома паркинсонизма (n=10). Клеточная терапия заключалась в однократном внутривенном введении аллогенных (крысиных) ММСК после 9-кратного введения ротенона. Методика подготовки ММСК и их введение представлены в нашей следующей публикации [15].

При оценке статуса на 7 сутки после введения ММСК у всех животных отмечалась ригидность выраженностью в 1-2 балла, постуральная нестабильность в 1 балл наблюдалась у 10% случаев (1 крыса из 10), птоз в 1 балл – у 20% (2 крысы из 10). При оценке статуса на 21 сутки у

животных основной группы также продолжалась регистрироваться положительная динамика, которая заключалась в полном регрессе постуральной нестабильности и птоза, а также дальнейшего регресса ригидности (табл. 3).

Таким образом, показатели оценки двигательных расстройств в посттрансплантационном периоде демонстрируют регресс моторных нарушений у крыс после введения ММСК. Так, полностью исчезли проявления птоза и постуральной нестабильности, а ригидность перестала определяться у 2/3 животных. Таким образом, можно говорить о значимом влиянии клеточной терапии на восстановление моторной активности экспериментальных животных.

При сравнении среднего уровня содержания дофамина в сыворотке крыс в посттрансплантационном периоде отмечается стабильное усиление выработки дофамина в экспериментальной группе (Ротенон+ММСК) после проведения клеточной терапии (имеется различие уровней дофамина у группы контроля и группы Ротенон+ММСК, а также разница в значении показателей 7-го и 21-го дней после введения ММСК). Такие же результаты получены при оценке дофамина в СМЖ. (табл. 4).

При сравнении уровня содержания гомованилиновой кислоты в сыворотке крыс контрольной группы и группы Ротенон+ММСК в посттрансплантационном периоде выявлена разница в содержании ГВК (табл. 4).

При оценке динамики содержания ГВК в

Таблица 3 – Распределение моторных признаков паркинсонизма в посттрансплантационном периоде

Дни после введения ММСК / число исследованных крыс	Ригидность	Постуральная нестабильность	Птоз
7 /10	100%	10%	20%
21/5	40%	0%	0%

Таблица 4 – Показатели обмена дофамина при регрессе синдрома паркинсонизма в посттрансплантационном периоде

Сутки выведения	Ротенон + МСК**				Контроль			
	К		СМЖ		К		СМЖ	
	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г
7	73.5 [66.1;79.8]	2.15 [2.01, 2.67]	2.12 [1.97, 2.33]	0	87.3 [80.2; 95.09]	3.24 [3.03; 3.72]	2.78 [2.13, 3.42]	0
21	84.24 [76.4;87.9]	2.78 [2.36, 3.06]	2.54 [2.12, 3.25]					

Примечание: ** – данные получены при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 5 животных).

сыворотке крыс на 7 и 21 сутки посттрансплантационного периода в группе Ротенон+ММСК на фоне проведения клеточной терапии определяется разница в концентрации ГВК между 7 и 21 сутками.

Быстрое нарастание содержания ГВК в сыворотке к 21 суткам можно объяснить усилением секреции и метаболизма дофамина на фоне клеточной терапии. Это косвенно позволяет судить о преобладающей нейропротекторной, пракринной, а не заместительной, связанной со встраиванием/замещением погибших нейронов в нейронных сетях, функции ММСК.

Воздействие мезенхимальных стромальных клеток на патогенетические механизмы формирования синдрома паркинсонизма (нейротоксическая модель) у экспериментальных животных (крысы) подтверждается изменением уровней лабораторных биомаркеров обмена дофамина (дофамин и гомованилиновая кислота, измеренные на 7 и 21 день после введения ММСК) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, а также уменьшением клинических проявлений моторных нарушений (данные тестов грумминг, тест «открытое поле» в динамике).

Обсуждение

Результаты текущего исследования дали лабораторное подтверждение выводам наших прошлых морфологических исследований головного мозга [16]. Так, у крыс с нейровоспалительной моделью синдрома паркинсонизма демонстрируется домоторная стадия развития двигательных нарушений у лабораторных животных, когда есть только морфологические изменения черной субстанции [16] и снижение обмена дофамина, но отсутствуют изменения в активности животных. Данный факт подтвержден в развитии БП у человека, когда у пациентов в клинике имеют место только немоторные проявления.

Быстрое развитие моторных нарушений при получении синдрома паркинсонизма токсического генеза, в отличие от нейровоспалительной модели, возможно, связано с различным механизмом действия ЛПС и ротенона. Известно, что ЛПС повреждает нейроны ДА опосредованно, посредством активации микроглии [17, 18] и было показано как *in vivo*, так и *in vitro*, что хроническое воздействие ЛПС вызывает прогрессирующую и кумулятивную потерю только ДА нейронов с течением времени [19, 20]. Ротенон

же непосредственно воздействует на нейроны, прямо подавляя электрон-транспортную цепь митохондрий с нарушением цитоскелета и повреждением клеток [21], что также может вести ко вторичной, постапоптотической активации микроглии, имеющей место при гибели клетки [22].

Регресс моторных симптомов синдрома паркинсонизма нейротоксического генеза и параллельные, сопутствующие нейромедиаторные изменения в первые недели после введения ММСК свидетельствуют о терапевтической активности стволовой терапии в ранних сроках после применения. Считается, что реализация данной активности происходит не за счет встраивания введенных клеток в существующие, сохраненные нейронные сети, а за счет паракринного эффекта ММСК [23]. Подобные положительные результаты, по нашему мнению, не только ожидаемы, но и будут более яркими при синдроме паркинсонизма нейровоспалительного генеза. Доступные публикации также подтверждают возможность торможения дегенерации ДА нейронов путем воздействия на активированную микроглию [24]. Авторы подчеркивают необходимость исследовать эффективность терапевтических подходов, воздействующих на данную мишень, в самые ранние сроки после дебюта болезни Паркинсона, когда активность микроглии максимальна. Нам кажется оправданным назвать данную терапевтическую, микроглиальную мишень при болезни Паркинсона, по аналогии с пенумброй при ишемическом инсульте, нейровоспалительной пенумброй. Использование данного термина позволит лучше понимать патофизиологические процессы в нервной системе при БП и, соответственно, разрабатывать более эффективные терапевтические подходы для модифицирования течения заболевания.

Заключение

Развитие синдрома паркинсонизма различного генеза (токсического и воспалительного) у лабораторных животных отражает основные проявления патогенеза БП у человека и характеризуется схожими морфологическими, лабораторными и моторными проявлениями, зависящими от механизма и времени действия провоцирующего фактора. Терапевтический потенциал нейровоспалительной пенумбры нуждается в дальнейшем изучении.

Источники финансирования. Работа осуществлена в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи».

Sources of financing. The work was carried out as a part of the Research Project on assignment 19.17 «To develop and implement a method of therapy for Parkinson's disease using cellular technologies» of the subprogram «Transplantation of cells, organs and tissues» of the State Scientific and Technical Enterprise «New Methods of Medical Aid».

Литература

1. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair / S. Vivekanantham [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2015. – Vol. 125, N 10. – P. 717–725.
2. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation / E. M. Kline [et al.] // Mov. Disord. – 2021 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 25–36.
3. Toovey, S. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza / S. Toovey, S. S. Jick, C. R. Meier // Influenza Other Respir. Viruses. – 2011 Sep. – Vol. 5, N 5. – P. 328–333.
4. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration / H. Jang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009 Aug. – Vol. 106, N 33. – P. 14063–14068.
5. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice / H. Jang [et al.] // J. Neurosci. – 2012 Feb. – Vol. 32, N 5. – P. 1545–1559.
6. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease / M. Reale [et al.] // Brain. Behav. Immun. – 2009 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 55–63.
7. Gundersen, V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? / V. Gundersen // Front. Neurosci. – 2021 Feb. – Vol. 14. – 580311.
8. Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of alphasynuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease / V. Sanchez-Guajardo [et al.] // PLoS One. – 2010 Jan. – Vol. 5, N 1. – e8784.
9. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / W. Zhang [et al.] // FASEB J. – 2005 Apr. – Vol. 19, N 6. – P. 533–542.
10. Dutta, G. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery / G. Dutta, P. Zhang, B. Liu // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2008 Oct. – Vol. 22, N 5. – P. 453–464.
11. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway / S. Lehnardt [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003 Jul. – Vol. 100, N 14. – P. 8514–8519.
12. Rotenone Model of Parkinson Disease. Multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication / A. Panov [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005 Dec. – Vol. 280, N 51. – P. 42026–42035.
13. Получение токсической хронической модели синдрома паркинсонизма у крыс / Н. Е. Алейникова [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 92–99.
14. Моделирование синдрома паркинсонизма у крыс введением липополисахарида / А. В. Бойко [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 690–696.
15. Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и локальном введении на экспериментальной модели паркинсонизма / М. М. Зафранская [и др.] // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2019. – Т. 13, № 2. – P. 32–40.
16. Сергеева, Т. Н. Морфологические изменения черной субстанции мозга крыс под действием липополисахарида различной концентрации / Т. Н. Сергеева, Л. А. Климова, Е. С. Заколюкина // Вестн. Удмурт. ун-та. – 2017. – Т. 27, вып. 4. – С. 486–491.
17. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration / L. Qin [et al.] // Glia. – 2007. – Vol. 55, N 5. – P. 453–462.
18. Gibbons, H. M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide / H. M. Gibbons, M. Dragunow // Brain. Res. – 2006 Apr. – Vol. 1084, N 1. – P. 1–15.
19. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease / H. M. Gao [et al.] // J. Neurochem. – 2002 Jun. – Vol. 81, N 6. – P. 1285–1297.
20. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally / Z. Ling [et al.] // Exp. Neurol. – 2006 Jun. – Vol. 199, N 2. – P. 499–512.
21. Chernivec, E. Exploring the Effect of Rotenone-A Known Inducer of Parkinson's Disease-On Mitochondrial Dynamics in Dictyostelium discoideum / E. Chernivec, J. Cooper, K. Naylor // Cells. – 2018 Nov. – Vol. 7, N 11. – P. 201.
22. Skaper, S. D. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection / S. D. Skaper // CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. – 2011 Feb. – Vol. 10, N 1. – P. 44–56.
23. Паракринные механизмы противовоспалительного и органопротективного действия при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Обзор литературы / М. Ш. Хубутия [и др.] // Трансплантология. – 2012. – № 1/2. – P. 20–32.
24. Gundersen, V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? / V. Gundersen // Front. Neurosci. – 2021 Feb. – Vol. 14. – 580311.

Поступила 21.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci*. 2015;125(10):717-25. doi: 10.3109/00207454.2014.982795
2. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, Tansey MG. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):25-36. doi: 10.1002/mds.28411
3. Toovey S, Jick SS, Meier CR. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011 Sep;5(5):328-33. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00232.x
4. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Aug;106(33):14063-8. doi: 10.1073/pnas.0900096106
5. Jang H, Boltz D, McClaren J, Pani AK, Smeyne M, Korff A, et al. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice. *J Neurosci*. 2012 Feb;32(5):1545-59. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5123-11.2012
6. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2009 Jan;23(1):55-63. doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003
7. Gundersen V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci*. 2021 Feb;14:580311. doi: 10.3389/fnins.2020.580311.e
8. Sanchez-Guajardo V, Febbraro F, Kirik D, Romero-Ramos M. Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of alphasynuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2010 Jan;5(1):e8784. doi: 10.1371/journal.pone.0008784
9. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*. 2005 Apr;19(6):533-42. doi: 10.1096/fj.04-2751com
10. Dutta G, Zhang P, Liu B. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Oct;22(5):453-64. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x
11. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jul;100(14):8514-9. doi: 10.1073/pnas.1432609100
12. Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N, Taylor G, Sherer T, Greenamyre JT. Rotenone Model of Parkinson Disease. Multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication. *J Biol Chem*. 2005 Dec;280(51):42026-35. doi: 10.1074/jbc.M508628200
13. Aleinikova NE, Boiko AV, Nizhegorodova DB, Ponomarev VV, Vanslav MI, Ustemchuk AM, i dr. Obtaining a toxic chronic model of parkinsonism syndrome in rats. *Vestn VGMU*. 2018;17(6):92-9. (In Russ.)
14. Boiko AV, Gladkova ZhA, Kuznetcova TE, Ponomarev VV. Simulation of parkinsonism syndrome in rats by administration of lipopolysaccharide. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2018;16(6):690-6. (In Russ.)
15. Zafrańskaia MM, Nizhegorodova DB, Aleinikova NE, Kuznetcova TE, Vanslav MI, Ignatovich TV, i dr. Migration of multipotent mesenchymal stromal cells during systemic and local administration in an experimental model of parkinsonism. *Annaly Klin Eksperim Nevrologii*. 2019;13(2):32-40. (In Russ.)
16. Sergeeva TN, Klimova LA, Zakoliukina ES. Morphological changes in the substantia nigra of rats under the influence of lipopolysaccharide of various concentrations. *Vestn Udmurt Un-ta*. 2017;27(vyp 4):486-91. (In Russ.)
17. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration. *Glia*. 2007 Apr 1;55(5):453-62. doi: 10.1002/glia.20467
18. Gibbons HM, Dragunow M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide. *Brain Res*. 2006 Apr 21;1084(1):1-15. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.032
19. Gao H-M, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong J-S, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002 Jun;81(6):1285-97. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00928.x
20. Ling Z, Zhu Y, wai Tong C, Snyder JA, Lipton JW, Carvey PM. Progressive dopamine neuron loss following supranigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally. *Exp Neurol*. 2006 Jun;199(2):499-512. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.01.010
21. Chernivec E, Cooper J, Naylor K. Exploring the Effect of Rotenone-A Known Inducer of Parkinson's Disease-On Mitochondrial Dynamics in Dictyostelium discoideum. *Cells*. 2018 Nov;7(11):201. doi: 10.3390/cells7110201
22. Skaper SD. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):44-56. doi: 10.2174/187152711794488638
23. Khubutiia MSh, Vagabov VA, Temnov AA, Sklifas AN. Paracrine mechanisms of anti-inflammatory and organoprotective action in mesenchymal stem cell transplantation. Literature review. *Transplantologia*. 2012;(1-2):20-32. (In Russ.)
24. Gundersen V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci*. 2021 Feb;14:580311. doi: 10.3389/fnins.2020.580311

Submitted 21.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Бойко А.В. – к.м.н., докторант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Алейникова Н.Е. – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Пономарев В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Устемчук А.М. – младший научный сотрудник НИЛ, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Иванчик Г.И. – младший научный сотрудник НИЛ, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Boika A.V. – Candidate of Medical Sciences, doctoral candidate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Aleinkava N.Y. – postgraduate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ponomarev V.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ustiamchuk A.M. – associate research officer of the Scientific-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ivanchik H.I. – associate research officer of the Scientific-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: aboika@tut.by – Бойко Александр Васильевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: aboika@tut.by – Aliaksandr V. Boika.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ОТОАКУСТИЧЕСКОЙ ЭМИССИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 3-Х МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

УСТИНОВИЧ К.Н.¹, МЕРКУЛОВА Е.П.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 61-66.

OTOACOUSTIC EMISSION REGISTRATION CHARACTERISTICS IN CHILDREN OF THE FIRST 3 MONTHS OF LIFE AFTER ACUTE OTITIS MEDIA

USTINOVICH K.N.¹, MERKULOVA E.P.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):61-66.

Резюме.

Сведения о частоте и характере нарушений слуха у новорожденных и детей первых месяцев жизни после перенесенного острого среднего отита разноречивы. Одним из методов оценки функции органа слуха у младенцев является отоакустическая эмиссия, основные достоинства которой – объективность, неинвазивность, быстрота и точность.

Цель – изучить особенности регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у детей первых 3-х месяцев жизни после перенесенного острого воспаления среднего уха.

Материал и методы. Отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения выполнена 36 детям после купирования симптомов ОСО (основная группа) и 32 детям, не болевшим отитами (группа сравнения).

Проведена оценка амплитуды и спектра полученного ответа. Выполнен анализ отоакустического ответа на частотах 1кГц, 1,5кГц, 2кГц, 3кГц, 4кГц, 5кГц, 6кГц, 8кГц.

Результаты. Отоакустическая эмиссия зарегистрирована в 74,2% исследований в группе сравнения, в 56,0% наблюдений в отоскопически здоровых ушах при одностороннем воспалении, в 35,1% случаев после негнойной формы заболевания и лишь в 15,4% – после гнойной формы ОСО. Выявлены статистически значимые различия в частоте регистрации отоакустической эмиссии у детей обследованных групп. Наибольшая амплитуда ответа зарегистрирована на частотах 5 и 6 кГц, а наименьшая – на частоте 1 кГц во всех исследованных группах.

Заключение. После перенесенного острого среднего отита у детей первых 3-х месяцев жизни наблюдается снижение слуховой функции, подтвержденное статистически значимым реже регистрируемым у них отоакустическим ответом. Данное исследование в первые 3 месяца жизни рекомендуется проводить на частотах от 1,5 кГц.

Ключевые слова: новорожденные дети, дети раннего возраста, острый средний отит, отоакустическая эмиссия.

Abstract.

Data on the frequency and nature of hearing impairment in newborns and children during the first months of life after acute otitis media are contradictory. Otoacoustic emission is one of the methods for assessing the hearing function in infants. The main advantages of this method are objectivity, non-invasiveness, speed and accuracy.

Objectives. To evaluate the features of otoacoustic emission registration at the frequency of the product distortion in children of the first 3 months of life after an acute inflammation of the middle ear.

Material and methods. Distortion-product otoacoustic emission was performed in 36 children after complete recovery from acute otitis media (main group) and in 32 children without otitis media (comparison group).

The estimation of the amplitude and spectrum of the response received was performed. The analysis of the otoacoustic

response at frequencies of 1 kHz, 1.5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 5 kHz, 6 kHz, 8 kHz was carried out.

Results. Otoacoustic emission was registered in 74.2% of investigations in the comparison group, in 56.0% of observations in otoscopically healthy ears in case of unilateral inflammation, in 35.1% of cases after a non-suppurative form of the disease, and only in 15.4% of cases after a purulent form of acute otitis media. Statistically significant differences were revealed in the frequency of registration of otoacoustic emission in children of the examined groups. The greatest amplitude of the signal/noise relationship was recorded at frequencies of 5 and 6 kHz, and the smallest one at the frequency of 1 kHz in all studied groups.

Conclusions. A decrease in auditory function is observed in children of the first 3 months of life after past acute otitis media. This is confirmed by significantly higher rate of absence of otoacoustic emission in this group of patients. Distortion-product otoacoustic emission in children of the first 3 months of life is recommended to be carried out at frequencies of 1.5 kHz and higher.

Key words: newborns, infants, acute otitis media, otoacoustic emission.

Методы объективного исследования слуха приобретают особую актуальность у младенцев. Так, по данным статистики, у 1 из 1000 родившихся детей имеется выраженная потеря слуха, что напрямую связано с дальнейшими нарушениями когнитивного развития [1]. Однако при этом зачастую не учитываются кондуктивные формы тугоухости, нейросенсорная потеря слуха легкой степени и односторонние поражения [2, 3].

Одной из возможных причин нарушения слуха у младенцев являются перенесенные воспалительные заболевания среднего уха. При этом сведения о частоте и характере нарушений слуха у новорожденных и детей первых месяцев жизни после перенесенного острого среднего отита разноречивы и могут составлять до 12% по данным разных авторов [4].

Очевидно, что проблемы со слухом у детей раннего возраста, независимо от их причин, негативно сказываются на их дальнейшем развитии и могут сопровождаться социальной дезадаптацией, особенно при поздней диагностике.

Учитывая важность ранней диагностики нарушения слуха у младенцев во многих странах внедрены национальные программы скрининга слуха. Так, в Российской Федерации с 1996 года осуществляется аудиологический скрининг новорожденных. Изначально он включал на первом этапе лишь оценку факторов риска, а вторым этапом – анкетирование родителей и проверку поведенческих реакции с помощью звукоореактотеста. Однако субъективизм этого метода, а также тот факт, что лишь половина детей с нарушениями слуха имеют известные факторы риска их развития, обусловили низкую диагностическую ценность данного скрининга [5, 6]. У большого числа детей тугоухость по-прежнему выявлялась после первого года жизни [2].

На сегодняшний день считается, что для наиболее успешной реабилитации, нарушения слуха у младенцев должны быть выявлены в возрасте до 3-х месяцев, а реабилитационные мероприятия начаться не позднее 6 месяцев жизни [7].

Новые перспективы в решении проблемы своевременной диагностики тугоухости у младенцев появились благодаря внедрению объективных методов аудиологического тестирования – в первую очередь отоакустической эмиссии (ОАЭ). ОАЭ была экспериментально обнаружена в 1978 году Дэвидом Кемпом (David Kemp) и представляет собой акустический ответ наружных волоковых клеток внутреннего уха. Интерпретация полученных результатов осуществляется следующим образом: наличие или отсутствие ОАЭ интерпретируется как «тест пройден» – PASS или «тест не пройден» – REFER, соответственно. Непрохождение теста (результат – «REFER») указывает на возможность нарушения слуха.

Различают спонтанную и вызванную ОАЭ. Именно последняя получила наибольшее распространение в клинической практике. Используют 2 вида вызванной ОАЭ: задержанную вызванную отоакустическую эмиссию (ЗВОАЭ) и отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (ПИОАЭ). С 2008 года в Республике Беларусь внедрен аудиологический скрининг новорожденных и детей раннего возраста с использованием методов вызванной ОАЭ.

Накопленный опыт регистрации вызванной ОАЭ продемонстрировал такие его достоинства, как объективность, неинвазивность, независимость результатов от состояния пациента, быстроту и точность. По данным Е.Е. Савельевой с соавторами (2014), чувствительность метода ПИОАЭ составляет 97,8%, специфичность – 96,7%, а ЗВОАЭ – 97,8% и 93,3% соответственно [3].

Использование этого метода возможно во всех возрастных группах как у детей старшего возраста, так и у недоношенных новорожденных.

Так, включение метода скрининговой ОАЭ при проведении профилактических осмотров у 193 детей в возрасте от 6 до 16 лет выявило высокую частоту нарушений слуха: 23% детей прошли тест (результат – «PASS») только на одно ухо и 40% детей тест не прошли (результат – «REFER») на оба уха [8].

Исследование формирования акустического ответа у преждевременно родившихся детей показало незрелость у них периферического отдела слухового анализатора, зависящую от гестационного возраста: при рождении в сроке 28 недель только 4,2% детей прошли ПИОАЭ на оба уха, в то время как в сроке 29-32 недели уже 52,9% младенцев прошли тест на оба уха [9]. И это при том, что, по данным литературы, у них наиболее зрелыми являются спинной мозг, ствол мозга и периферические отделы слухового и вестибулярного анализатора, а мозжечок и кора больших полушарий (в особенности височные доли) наименее развиты [10]. По данным И.В. Рахмановой с соавторами (2011), метод ПИОАЭ является более чувствительным, чем ЗВОАЭ у недоношенных детей при проведении обследования в возрасте до 6 месяцев жизни [11]. Степень зрелости органов и систем ребенка зависит не только от срока гестации, но и от характера течения беременности: так, примерно у трети новорожденных она может отставать от гестационного возраста [12]. В.М. Дудник с коллегами (2013) проводила скрининг тест ОАЭ у новорожденных, госпитализированных в отделение патологии, и выявила, что 40 из 370 детей не прошли тест (результат – «REFER»), причём у 36 из них это было связано с незрелостью слухового анализатора и только у 4 – с врожденной патологией [13].

Интересными являются особенности ОАЭ у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Так, И.Н. Дьяконова с соавторами (2012), проводя ПИОАЭ недоношенным детям в динамике, установила, что мощность акустического ответа в первые 6 месяцев зависит от сроков гестации и нарастает на протяжении всего первого года жизни. Независимо от гестационного возраста и сроков обследования наибольшие показатели амплитуды ответа на первом году жизни регистрируются на частоте 2 кГц, а наименьшие на частоте 1 кГц [9].

Снижение амплитуды ответа при ПИОАЭ

на низкие и речевые частоты наблюдаются при наличии катара среднего уха без экссудата или при наличии густого экссудата в барабанной полости [9, 14]. Также имеются данные, что при наличии экссудата в барабанной полости амплитуда ответа снижается на всех частотах [15].

Цель исследования – изучить особенности регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у детей первых 3-х месяцев жизни после перенесенного острого воспаления среднего уха.

Материал и методы

ПИОАЭ выполнена 36 детям, находившимся на стационарном лечении в УЗ «3-я городская клиническая больница г. Минска» (основная группа). Обследование выполнялось после купирования симптомов ОСО, непосредственно перед выпиской из стационара. В группу сравнения вошли 32 ребенка аналогичного возраста, не болевших ОСО.

Критерии включения пациентов в основную группу: возраст от 0 до 3-х месяцев, наличие клинико-лабораторных признаков ОСО. Из исследования были исключены: дети с органическим поражением ЦНС, дети с врожденными иммунодефицитными состояниями, дети с выявленными изменениями ОАЭ при наличии других известных факторов риска нарушений слуха, а также дети, родители которых отказались от прохождения всего объема диагностических тестов, предусмотренных исследованием. Проведение исследования одобрено на заседании по медицинской этике УЗ «3-я городская клиническая больница г. Минска» (протокол №4 от 08.09.2009). Перед выполнением исследования родители подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство.

При анализе полученных результатов нами проведена оценка амплитуды и спектра полученного ответа. Выполнен анализ отоакустического ответа на частотах 1кГц, 1,5кГц, 2кГц, 3кГц, 4кГц, 5кГц, 6кГц, 8кГц. Ответы с соотношением сигнал/шум (SNR – signal/noise relationship) 6дБ и более считались положительными. Оценка «тест пройден» («PASS») выставлялась в случаях, когда 60 и более % ответов были положительными, оценка «тест не пройден» («REFER») выставлялась, если положительными были менее 60% ответов.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10. При

принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p=0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Оценка полученных данных проводилась с учетом формы заболевания (гнойная, негнойная) и характера воспалительного процесса (односторонний, двусторонний). ПИОАЭ зарегистрирована в 74,2% исследований в группе сравнения, в 56,0% наблюдений при исследовании слуха у пациентов, перенесших односторонний ОСО и при отсутствии отоскопических признаков отита в здоровом ухе, в 35,1% случаев после негнойной формы заболевания и лишь в 15,4% – после гнойной формы ОСО. Результаты приведены в таблице 1.

Статистический анализ полученных данных позволил установить статистически значимые различия при межгрупповом сравнении результатов тестирования, полученном при исследовании слуха на ушах после перенесенного ОСО и исследовании слуха на здоровых ушах и данными группы сравнения. Так, после перенесенной гнойной формы ОСО, ПИОАЭ регистрировалась статистически значимо реже, чем и в группе сравнения, и в отоскопически здоровых ушах ($p_{\text{Фишера}}=0,000$). После перенесенной негнойной формы ОСО, ПИОАЭ также регистрировалась статистически значимо реже, чем в группе сравнения ($p_{\text{Фишера}}=0,000$). В то же время, значимых различий между результатами, полученными при исследовании отоскопически здоровых ушей у пациентов с односторонним ОСО и у пациентов в группе сравнения, не выявлено ($p_{\text{Фишера}}=0,127$). Также не наблюдалось значимых различий при сравнении результатов обследования у пациентов с гнойной и негнойной формами ОСО ($p_{\text{Фишера}}=0,094$).

Результаты регистрации ПИОАЭ на исследованных частотах, средние значения амплитуды

ответа у обследованных детей приведены в таблице 2.

Наибольшая амплитуда ответа SNR зарегистрирована на частотах 5 и 6 кГц: 6 кГц – после перенесенного ОСО и 5 кГц – в группе сравнения и отоскопически здоровых ушах при односторонней форме ОСО.

Обращает на себя внимание выявленный нами факт, что наименьшие амплитуда и частота выявления акустического ответа зарегистрированы при исследовании на частоте 1 кГц во всех группах детей без статистически значимых межгрупповых различий ($n_{\text{отит}}=11/44$, 25,0%, $n_{\text{контроль}}=3/18$, 16,7%, $p_{\text{Фишера}}=0,739$).

Обсуждение

На основании анализа полученных данных были выявлены статистически значимые различия в частоте регистрации ПИОАЭ у детей, перенесших острый средний отит и не болевших отитами. Данный факт необходимо учитывать при проведении аудиологического скрининга у данной категории пациентов.

Наименьшие амплитуда и частота выявления акустического ответа зарегистрированы при исследовании на частоте 1 кГц во всех группах детей, что согласуется с данными литературы [9]. Отсутствие статистически значимых отличий при регистрации ПИОАЭ на частоте 1кГц в группе детей с острым средним отитом и в группе сравнения может быть связано с фоновым шумом, который выше на более низких частотах. Также нельзя исключить влияние миксоидной ткани как возможной причины выявленных нами особенностей.

Заключение

После перенесенного ОСО, вне зависимости от его формы, у детей первых 3-х месяцев жизни наблюдается снижение слуховой функции, подтвержденное статистически значимым реже

Таблица 1 – Результаты отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у наблюдаемых детей

Вид отита:	Тест пройден, n (%)	Тест не пройден, n (%)
Гнойный	4(15,4%)	22(84,6%)
Негнойный	13(35,1%)	24(64,9%)
Здоровое ухо	14(56,0%)	11(44,0%)
Группа сравнения	49(74,2%)	17(25,8%)

Таблица 2 – Результаты регистрации отоакустической эмиссии на исследованных частотах у пациентов с различными формами острого среднего отита и у здоровых младенцев

Частота (кГц)	Форма острого среднего отита						Группа сравнения	
	Гнойная		Негнойная		Здоровое ухо			
	Ответ заре- гистрирован (%)	Среднее значение	Ответ заре- гистрирован (%)	Среднее значение	Ответ заре- гистрирован (%)	Среднее значение	Ответ заре- гистрирован (%)	Среднее значение
1	3/13 (23,1%)	4,7	8/31 (25,8%)	5,5	3/17 (17,7%)	4,9	3/18 (16,7%)	2,7
1,5	8/23 (34,8%)	5,6	15/37 (40,5%)	8,9	8/25 (32,0%)	9,2	33/62 (53,2%)	9,3
2	12/25 (48,0%)	7,1	22/37 (59,5%)	9,8	14/25 (56,0%)	9,2	40/64 (62,5%)	13,3
3	19/25 (76,0%)	12	30/37 (81,1%)	14,6	22/25 (88,0%)	15	64/66 (97,0%)	17,4
4	15/26 (57,7%)	11,2	31/37 (83,8%)	14,5	21/25 (84,0%)	13,5	61/66 (92,4%)	18,2
5	6/9 (66,7%)	12,8	3/4 (75,0%)	14	6/7 (85,7%)	17,8	28/28(100,0%)	23,5
6	7/10 (70,0%)	14,1	3/5 (60,0%)	16,9	7/7 (100,0%)	14	41/46 (89,1%)	13,6
8	4/10 (40,0%)	5,8	2/5 (40,0%)	15,7	7/7 (100,0%)	10,7	32/46 (69,6%)	12,9

регистрируемым у них отоакустическим ответом.

Исследование ПИОАЭ в данной возрастной группе рекомендуется проводить на частотах от 1,5 кГц, т.к. даже для здоровых детей первых 3-х месяцев жизни характерны низкая амплитуда и невысокая частота регистрации отоакустического ответа на частоте 1 кГц.

Литература

1. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children / E. A. van Beeck Calkoen [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2019 Aug. – Vol. 178, N 8. – P. 1195–1205.
2. Гарбарук, Е. С. Аудиологический скрининг новорожденных в России: проблемы и перспективы : пособие для врачей / Е. С. Гарбарук, И. В. Королева. – Санкт-Петербург : СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 2013. – 52 с.
3. Савельева, Е. Е. Нарушения слуха у детей, возможности диагностики и реабилитации / Е. Е. Савельева, Н. А. Арефьева // Мед. совет. – 2014. – № 3. – С. 51–54.
4. Носуля, Е. В. Актуальные вопросы лечения и профилактики острых респираторных заболеваний и их осложнений / Е. В. Носуля // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 28–31.
5. Махачева, Х. Г. Эффективность аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни / Х. Г. Махачева, Н. А. Дайхес, Л. М. Асхабова // Вопр. практ. педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 78–83.
6. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных: достижения и проблемы / С. С. Чибисова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2014. – № 2. – С. 49–53.
7. Year 2019 Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs / Joint Committee on Infant Hearing // J. Early Hearing Detection Intervention. – 2019. – Vol. 4, N 2. – P. 1–44.
8. Некоторые результаты проведения аудиологического скрининга в рамках детских профилактических осмотров [Электронный ресурс] / М. В. Крейсман [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – Режим доступа: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1783>. – Дата доступа: 13.07.2021.
9. Формирование вызванного акустического ответа у недоношенных детей / И. Н. Дьяконова [и др.] // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 61–65.
10. Жайсакова, Д. Е. Нарушение слуховой функции у недоношенных детей в пренатальном и перинатальном периодах с отрицательным дефицитом неврологического статуса / Д. Е. Жайсакова, М. Б. Калтаева // Вестн. Казах. нац. мед. ун-та им. С. Д. Асфендиярова. – 2016. – № 4. – С. 116–120.
11. Функциональное состояние слухового анализатора у недоношенных детей, рожденных со сроком гестации более 29 недель, в 6 месяцев жизни / И. В. Рахманова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 3. – С. 28–30.
12. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1. – 704 с.
13. Раннее выявление нарушений слуха у новорожденных / В. М. Дудник [и др.] // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3-1. – С. 103–107.
14. Отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения при нарушении звукопроводения и звуковосприятия. Диагностическое обоснование эффекта [Электронный ресурс] / Е. Л. Овчинников [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27829>. – Дата доступа: 13.07.2021.
15. Otoacoustic Emissions in Otitis Media with Effusion: Do They Carry any Clinical Significance? / J. S. Thakur [et al.] // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 29–33.

Поступила 28.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, Yntema HG, Goverts ST, Mulder MF, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug;178(8):1195-1205. doi: 10.1007/s00431-019-03379-8
2. Garbaruk ES, Koroleva IV. Audiological screening of newborns in Russia: problems and prospects: posobie dlia vrachei. Saint Petersburg, RF: SPb NII ukha, gorla, nosa i rechi; 2013. 52 p. (In Russ.)
3. Saveleva EE, Arefeva NA. Hearing impairment in children, the possibility of diagnosis and rehabilitation. *Med Sovet*. 2014;(3):51-4. (In Russ.)
4. Nosulia EV. Topical issues of treatment and prevention of acute respiratory diseases and their complications. *Lechashchii Vrach*. 2007;(7):28-31. (In Russ.)
5. Makhacheva KhG, Daikhes NA, Askhabova LM. Effectiveness of audiological screening for newborns and infants. *Vopr Prakt Pediatr*. 2015;10(2):78-83. (In Russ.)
6. Chibisova SS, Tsygankova ER, Markova TG, Rumiantseva MG. Universal audiological screening of newborns: achievements and challenges. *Vestn Otorinolaringologii*. 2014;(2):49-53. (In Russ.)
7. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hearing Detection Intervention*. 2019;4(2):1-44.
8. Kreisman MV, Tsytorina IA, Viktorovich OB, Skorkina VE, Kholina GA. Some results of audiological screening in the framework of children's preventive examinations. *Meditsina Obrazovanie Sibiri*. 2015;(3). Available from: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1783>. [Accessed 13th July 2021]. (In Russ.)
9. Diakonova IN, Rakhmanova IV, Ishanova IuS, Tikhomirov AM. Formation of an evoked acoustic response in premature babies. *Vestn Ros Gos Med Un-ta*. 2012;(1):61-5. (In Russ.)
10. Zhaisakova DE, Kaltaeva MB. Hearing impairment in preterm infants in the prenatal and perinatal periods with a negative deficit of neurological status. *Vestn Kazakh Nats Med Un-ta im SD Asfendiiarova*. 2016;(4):116-20. (In Russ.)
11. Rakhmanova IV, Diakonova IN, Ishanova IuS, Sapozhnikov IaM, Kotov RV. The functional state of the auditory analyzer in premature babies born with a gestational age of more than 29 weeks, at 6 months of life. *Vest Otorinolaringologii*. 2011;(3):28-30. (In Russ.)
12. Shabalov NP. Neonatology: ucheb posobie: v 2 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. T 1. 704 p.
13. Dudnik VM, Iziumet OI, Lobko KA, Shevchuk AV, Moravskaia OA, Goncharuk OS. Early detection of hearing impairment in newborns. *Svit Meditsini Biologii*. 2013;(3-1):103-7. (In Russ.)
14. Ovchinnikov EL, Iashin SS, Adyshirin-Zade KA, Vladimirova Tlu, Minaeva TI. Otoacoustic emission at the frequency of the distortion product when sound conduction and sound perception are disturbed. Diagnostic justification of the effect. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia*. 2018;(4). Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27829>. [Accessed 13th July 2021]. (In Russ.)
15. Thakur JS, Chauhan I, Mohindroo NK, Sharma DR, Azad RK, Vasanthalakshmi MS. Otoacoustic Emissions in Otitis Media with Effusion: Do They Carry any Clinical Significance? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan;65(1):29-33. doi: 10.1007/s12070-012-0587-5

Submitted 28.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Устинович К.Н. – ассистент кафедры болезней уха, горла, носа, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-0335>;

Меркулова Е.П. – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6533-3696>.

Information about authors:

Ustinovich K.N. – lecturer of the Chair of Ear, Nose, Throat Diseases, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5080-0335>;

Merkulova E.P. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Otorhinolaryngology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6533-3696>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра болезней уха, горла, носа. E-mail: lor@bsmu.by – Устинович Константин Николаевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Ear, Nose, Throat Diseases. E-mail: lor@bsmu.by – Konstantin N. Ustinovich.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ «СРЕДСТВА ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ТКАНЕЙ» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

НОВИЦКАЯ В.А., РЖЕУССКИЙ С.Э.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 67-74.

TISSUE SEALING AGENTS GROUP ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF BELARUS

NOVITSKAYA V.A., RZHEUSSKY S.E.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(4):67-74.

Резюме.

Целью данной статьи было проведение анализа фармацевтического рынка лекарственных препаратов группы «Средства для герметизации тканей» Республики Беларусь за период 2010-2018 гг. на основе данных, представленных в базе данных Medmarket и Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Было установлено, что группа «Средства для герметизации тканей» (B02F) характеризуется высокими темпами роста и относительно большой долей рынка. В рассматриваемый период она была представлена на фармацевтическом рынке Республики Беларусь лишь одним лекарственным препаратом – Тахокомбом (производитель Takeda Pharmaceutical Company Limited, Япония). При анализе его динамики в период 2010-2018 гг. было установлено, что в целом изменение объема рынка средств для герметизации тканей коррелирует с изменением объема общего рынка гемостатических препаратов по годам. На протяжении 2010-2018 гг. наблюдается увеличение объема продаж данного местного герметика как в денежном (в 1,51), так и в натуральном (в 2,01) выражениях при плавном падении цены. Из этого следует вывод, что разработка отечественными производителями своего лекарственного препарата в группе средств для герметизации тканей является актуальной и целесообразной.

Ключевые слова: местные гемостатические препараты, средства для герметизации тканей, Тахокомб, анализ рынка.

Abstract.

The purpose of this article was to analyze the pharmaceutical market of the tissue sealing agents group of the Republic of Belarus from 2010 to 2018 based on the data presented in the Medmarket database and the State Register of Medicines of the Republic of Belarus of UE «Center of Expertise and Testing in Healthcare». The group of tissue sealing agents (B02F) was found to be characterized by high growth rates and a relatively large market share. During the studied period, it was represented on the Belarusian pharmaceutical market by only one drug – Tachocomb (manufactured by Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan). When analyzing its dynamics in the period from 2010 to 2018 it was found that, in general, the change in the volume of the market for tissue sealing agents correlates with the change in the volume of the total market for hemostatic drugs over the years. During 2010-2018 there is an increase in the volume of sales for this local sealant, both in monetary (by 1.51) and in natural (by 2.01) expressions with a gradual fall of the price. It has been concluded that the development of the tissue sealing agents by domestic manufacturers is urgent and expedient.

Key words: local hemostatic drugs, tissue sealing agents, Tachocomb, market analysis.

Одной из наиболее серьёзных проблем в хирургии на сегодняшний день является остановка кровотечений. Потеря крови сопровождается не только травмой, полученные человеком естественным путём или по причине противозаконных насильственных действий, но и различные операционные вмешательства [1]. За длительный период хирургической практики было придумано множество различных способов достижения гемостаза. Это могут быть механические методы, например, наложение швов, лигирование, тампонада. Однако шовный материал зачастую способен усилить кровотечение из-за прорезания ткани паренхиматозного органа и не может быть использован при экстренной необходимости достижения гемостаза. Ещё один современный способ остановки кровотечения, электрокоагуляция, является более грубым методом, вызывает образование зоны некроза, формирование рубца, что сказывается, впоследствии, на функционировании органов [1, 2]. Для предотвращения кровопотери в настоящее время зачастую используют лекарственные препараты (ЛП). Осуществление остановки кровотечений в этом случае происходит путём влияния на различные звенья системы гемостаза [3-5].

Лекарственные препараты – гемостатики делятся на две группы: воздействующие на организм системно и оказывающие местный эффект. К первой группе относятся прямые и непрямые коагулянты, которые увеличивают способность крови к свертыванию (непосредственные факторы свертывания крови, витамин К, десмопрессин); антагонист гепарина (толуидиновый синий, протамина сульфат); лекарственные препараты, способствующие уменьшению проницаемости стенки сосудов (рутин, этамзилат, троксевазин); стимуляторы адгезии и агрегации тромбоцитов (препараты кальция и магния); ингибиторы фибринолиза (ингитрил, овомин, транексамовая кислота); растительные средства (листья крапивы, кора калины обыкновенной). К лекарственным препаратам, оказывающим местное действие, причисляют, например, сосудосуживающие ЛП, но применяются они таким образом редко: адреналин в стоматологии, питуитрин при кровотечении варикозных вен пищевода [6]. Наиболее популярны на сегодняшний день минеральные гемостатические средства, лекарственные препараты на основе коллагена, целлюлозы, хитозана. Интересны в применении соли железа, цинка, меди, свинца, серебра, которые взаимо-

действуют с белками плазмы крови и тканей [7]. К комбинированным гемостатикам относится лекарственный препарат Тахокомб. Он состоит из коллагеновой пластины и лиофилизированных компонентов фибринового клея, куда входят фибриноген, тромбин, аprotинин, рибофлавин. В настоящий момент возможно применение данного гемостатика не только при паренхиматозных кровотечениях, но и при операциях опухолей на легких, в нейрохирургии, при лечении геморроидальных вен. Кроме того, Тахокомб уменьшает спазмочный процесс и ускоряет регенеративные процессы [8].

Перспективность разработки безопасных, доступных, быстро и продолжительно действующих ЛП, не оказывающих тромбогенный эффект, подтверждается увеличением количества исследований в данной области среди таких стран, как Германия, США, Япония [3-5].

Целью данного исследования является проведение анализа лекарственных препаратов группы «Средства для герметизации тканей» на фармацевтическом рынке Республики Беларусь за период 2010-2018 гг.

Материал и методы

Данные о ЛП получены из базы данных Medmarket и Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [9, 10].

Анализ фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов был проведён с помощью матрицы Бостонской консалтинговой группы (BCG). Матрица представляет собой вертикальную и горизонтальную оси, разделяющие поле на четыре квадранта. Нахождение в той или иной зоне зависит от таких показателей, как относительная доля рынка и темпы роста [11, 12].

Результаты

В период с 2010 по 2018 годы на фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствовали 64 гемостатических ЛП 7 групп. К ним относились антифибринолитики (B02A) – 14 торговых наименований (ТН), противоядия к антикоагулянтам (B02B) – 5 ТН, ингибиторы протеиназы (B02C) – 9 ТН, факторы свёртывания крови (B02D) – 20 ТН, агонисты тромбопоэтина (B02E)

– 2 ТН, средства герметизации тканей (B02F) – 1 ТН, системные гемостатики (B02G) – 13 ТН. При этом среди представителей перечисленных групп к лекарственным препаратам, оказывающим местное действие, принадлежало всего 5 торговых наименований (средства для герметизации тканей – 1, антифибринолитики – 4).

На основании рассчитанных данных о темпах роста и относительной доли рынка была построена матрица Бостонской консалтинговой группы, изображённая на рисунке 1.

Установлено, что самой большой группой по объёму рынка в денежном выражении из всех является группа «Факторы свёртывания крови» (B02D). Нахождение ее в квадранте «звезды» аргументируется высокими темпами роста и относительно большой долей рынка. Группа B02D включает 20 торговых наименований, реализующихся за период 2010-2018 гг., из которых отечественными являются лишь 4 (производитель ТрайплФарм СООО). Среди них ЛП, применяемых местно, не имеется.

В бизнес-единице «дикие кошки» с относительно малой долей рынка, но высокими темпами роста располагаются группы B02C – ингибиторы протеиназы, B02G – системные гемостатики, B02F – средства для герметизации тканей. Группы B02A – антифибринолитики, B02B – противоядия к антикоагулянтам, B02E – агонисты тром-

бопоэтина находятся в квадранте «собаки» и характеризуются относительно небольшой долей рынка и невысокими темпами роста в сравнении с остальными участниками рынка гемостатических препаратов.

Объём продаж группы «Факторы свёртывания крови» (B02D) заметно отличается от этого же показателя для других групп гемостатических препаратов (11 млн \$ США для B02D и 70-900 тыс. \$ США для остальных представителей). Это не позволяет детально рассмотреть другие группы, следовательно, целесообразно рассмотреть группу B02 без включения в матрицу BCG факторов свёртывания крови (B02D) (рис. 2).

Определено, что положение групп B02E и B02B остаётся неизменным – они располагаются в квадранте «собаки», а группы B02C и B02G, которые были уверенными «дикими кошками», перешли в пограничное состояние между данным квадрантом и квадрантом «звезды». В бизнес-единицу «дойные коровы» перешла группа B02A с такими характеристиками, как низкие темпы роста и относительно высокая доля рынка.

Установлено, что среди анализируемых групп заметно выделяется группа «Средства для герметизации тканей» (B02F), имеющая относительно большую долю рынка и высокие темпы роста, что и объясняет их расположение в квадранте «звезды». В рассматриваемый период

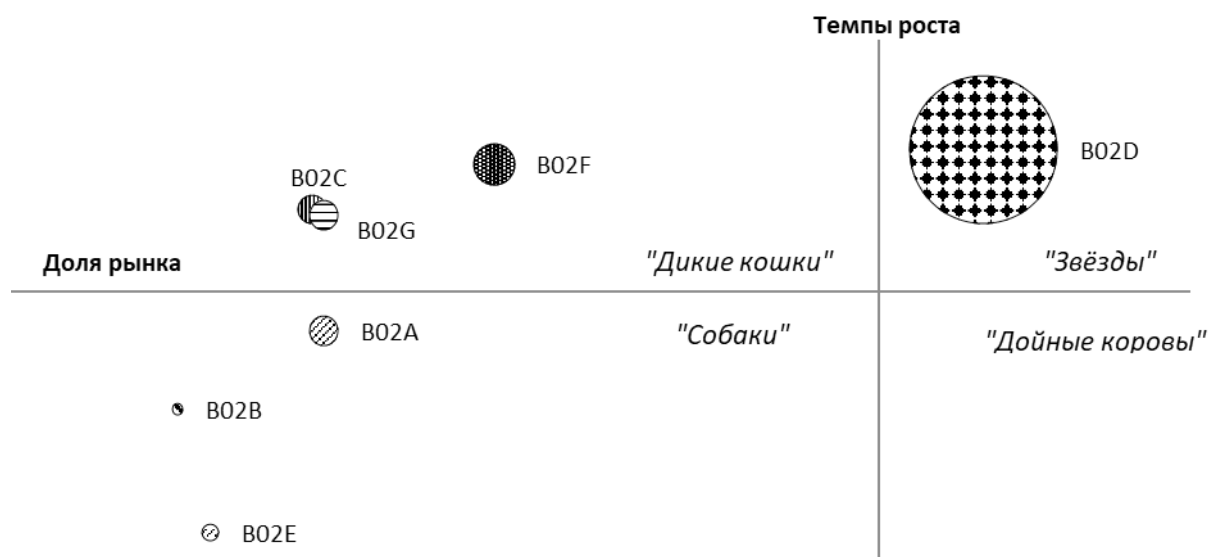


Рисунок 1 – Матрица Бостонской консалтинговой группы гемостатических лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке Республики Беларусь (B02A – антифибринолитики, B02B – антагонисты (противоядия к антикоагулянтам), B02C – ингибиторы протеиназы, B02D – факторы свертывания крови, B02E – агонисты тромбопоэтина, B02F – средства для герметизации тканей, B02G – системные гемостатики).

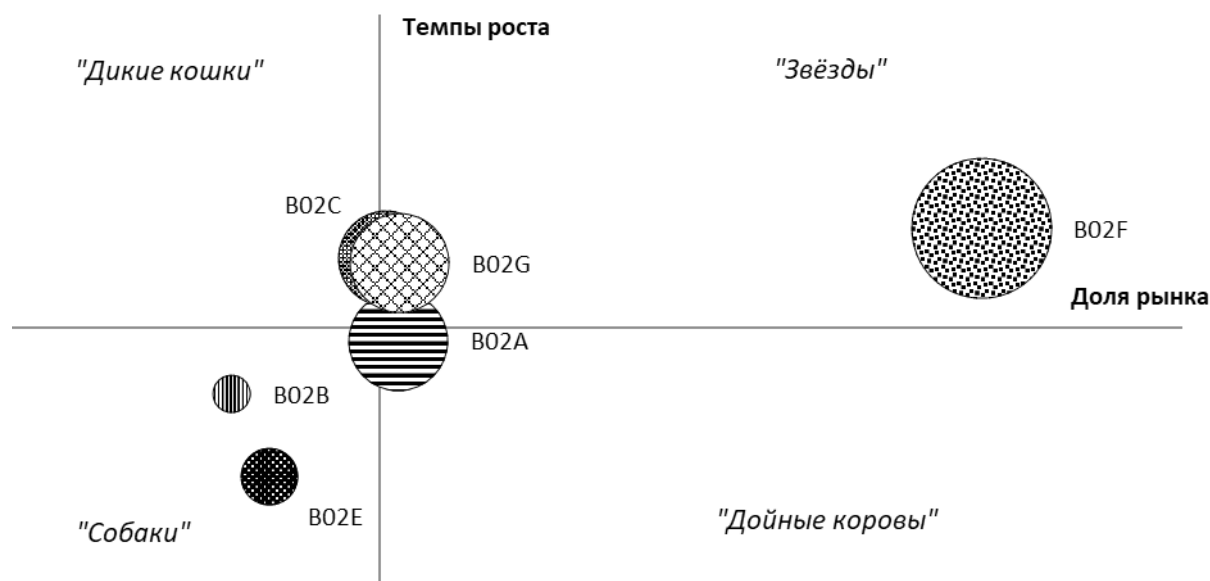


Рисунок 2 – Матрица Бостонской консалтинговой группы гемостатических лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, без учёта группы факторов свёртывания крови (B02A – антифибринолитики, B02B – антагонисты (противоядия к антикоагулянтам), B02C – ингибиторы протеиназы, B02E – агонисты тромбопоэтина, B02F – средства для герметизации тканей, B02G – системные гемостатики).

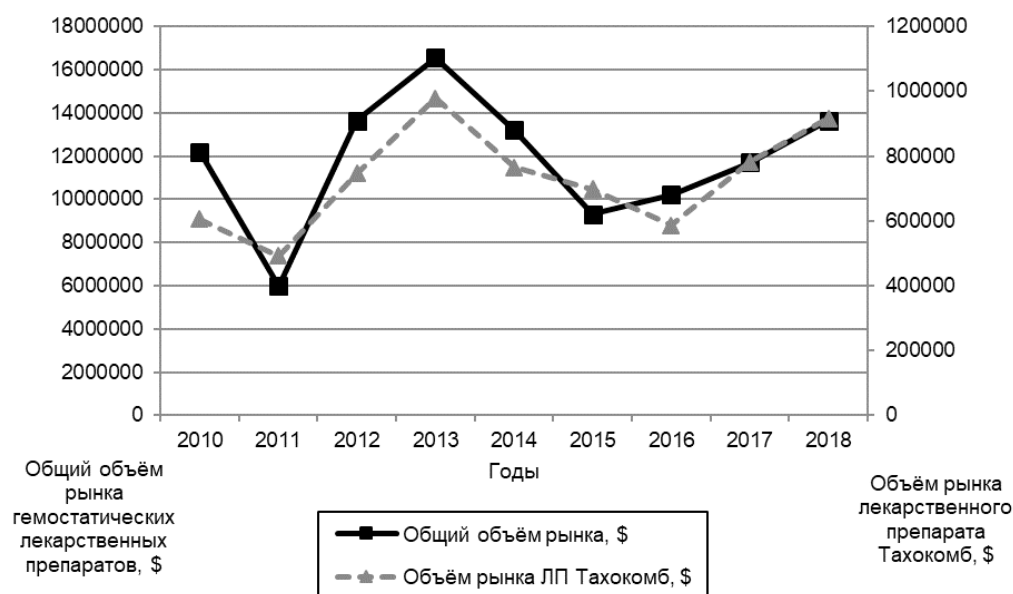


Рисунок 3 – Изменение объёма рынка лекарственного препарата Тахокомб в сравнении с изменением общего объёма рынка гемостатических препаратов в денежном выражении.

данная группа была представлена на фармацевтическом рынке Республики Беларусь лишь одним ЛП зарубежного производства – Тахокомбом (производитель TakedaPharmaceuticalCompanyLimited, Япония). При этом объём рынка у группы B02F больше, чем у группы B02A, находящейся в квадранте «дойные коровы».

Анализ динамики доли рынка ЛП Тахокомб за период 2010-2018 годы представлен на рисунке 3.

Как видно из графиков, изменение продаж ЛП Тахокомб коррелирует с изменениями, происходящими с общим объёмом рынка гемостатических препаратов. Однако стоит отметить,

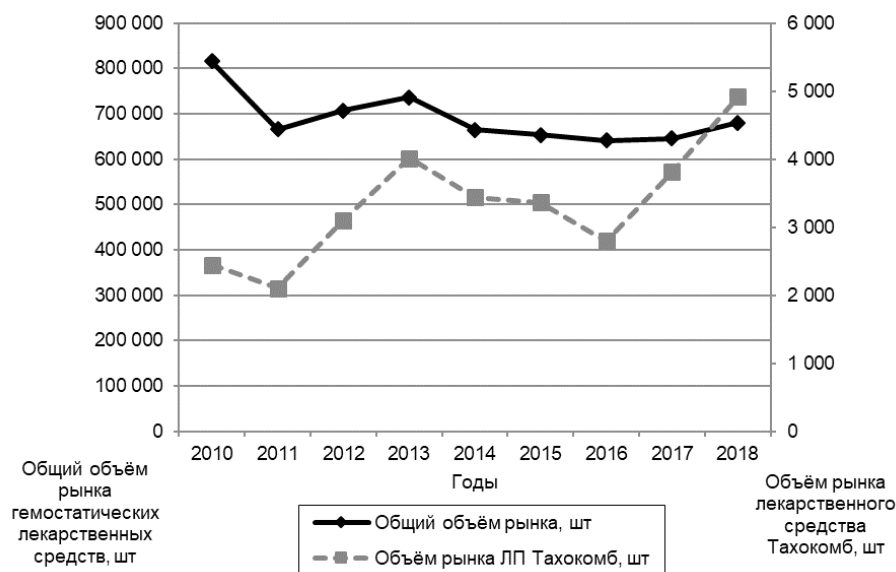


Рисунок 4 – Изменение объема рынка лекарственного препарата Тахокомб в сравнении с изменением общего объема рынка гемостатических препаратов, выраженное в единицах упаковок.

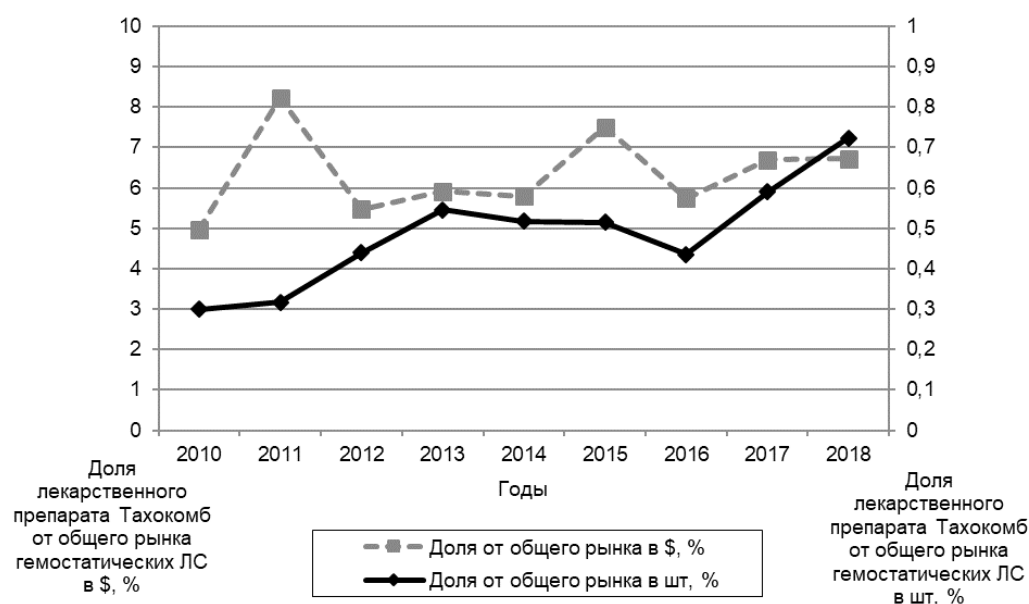


Рисунок 5 – Изменение доли ЛП Тахокомб от общего рынка гемостатических препаратов в денежном и натуральном выражении.

что падение продаж Тахокомба при уменьшении значения показателя объема целого рынка происходит более плавно. Так, если в 2011 году общие продажи препаратов упали в 2,04 раза, то для рассматриваемого ЛП это значение равно всего лишь 1,23, а для 2015 года эти значения составляют 1,42 и 1,09 соответственно. Исключением в однонаправленном движении является лишь 2016 год, где падение рынка ЛП наблюдается при росте общего рынка ЛП гемостатического действия.

На рисунке 4 изображены графики, отображающие изменение объема рынка лекарственного препарата Тахокомб в сравнении с изменением общего объема рынка гемостатических препаратов, выраженное в количестве упаковок.

Также, как и в случае с изменениями объема рынка ЛП Тахокомб в денежном выражении, изменения его рынка в натуральном выражении соотносятся с изменениями на общем рынке гемостатических препаратов. Так, в период 2012-2013 гг. подъем общего рынка достиг отметки в

1,04-1,06 раза, а для Тахокомба он – 1,29-1,48. Тем не менее, за рассматриваемый период общий рынок гемостатических препаратов претерпел падение в 1,20 раза, а рынок изучаемого местного гемостатика увеличение в 2,01 раза.

Изменение доли ЛП Тахокомб от общего объема рынка гемостатических препаратов как в денежном, так и в натуральном выражении за период 2010-2018 гг. представлено в виде двух графиков на рисунке 5.

Продemonстрированные графики иллюстрируют тот факт, что за период с 2010 по 2018 гг. доля Тахокомба от общего рынка гемостатических препаратов увеличилась как в денежном выражении (в 1,35 раза), так и в натуральном (в 2,41 раза) при одновременном уменьшении стоимости (в долларах США) данного средства для герметизации тканей за рассматриваемый период времени (рис. 6).

Из полученных данных видно, что стоимость ЛС Тахокомб (\$) плавно уменьшается за рассматриваемый период в 1,33 раза.

Обсуждение

Из полученных графиков установлено, что на протяжении 2010-2018 гг. наблюдается увеличение объема рынка лекарственного препарата Тахокомб как в денежном (в 1,51), так и в натуральном (в 2,01) выражении. При этом для общего рынка гемостатических препаратов установлено повышение денежного показателя и уменьшения натурального.

При уменьшении объемов общего рынка гемостатических препаратов и рынка Тахокомба за рассматриваемый период в целом прослеживается повышение или стабильный показатель доли лекарственного препарата как в денежном, так и в натуральном выражении, что объясняется плавными изменениями объемов реализации для средства герметизации тканей по сравнению с резкими скачками для общего фармацевтического рынка гемостатических препаратов.

В среднем стоимость лекарственного препарата в долларах США с 2010 года уменьшилась в 1,33 раза.

Заключение

1. Группа «Средства для герметизации тканей» характеризуется относительно высокой долей рынка и высокими темпами роста.

2. Данная группа насчитывает лишь один лекарственный препарат – Тахокомб (производитель TakedaPharmaceuticalCompanyLimited, Япония), для которого в рассматриваемый период времени наблюдается повышение доли продаж как в денежном, так и в натуральном выражении.

3. Несмотря на снижение стоимости упаковки ЛП Тахокомб в долларах США за период 2010-2018 гг., средняя цена на данный местный гемостатик остаётся высокой (186\$).

4. Учитывая наличие на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в группе средств для герметизации тканей лишь одного лекарственного препарата зарубежного производства Та-

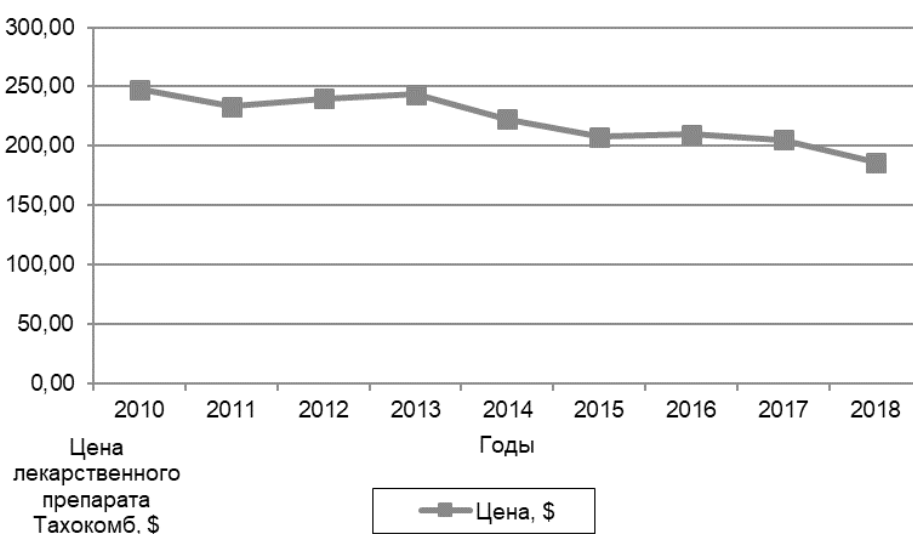


Рисунок 6 – Изменение стоимости ЛП Тахокомб за 2010-2018 годы.

хокомб и его относительную востребованность, целесообразна разработка отечественными производителями своего ЛП данной группы в рамках реализации политики импортозамещения.

Литература

1. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 186–194.
2. Интраоперационные способы гемостаза при операциях на печени / Г. Ц. Дамбаев [и др.] // Бюл. сибир. медицины. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 89–92.
3. Медушевская, А. И. Анализ ассортимента гемостатических лекарственных средств / А. И. Медушевская, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2018. – № 4. – С. 54–59.
4. Создание и комплексное исследование новых композиционных гемостатических покрытий / Г. Г. Белозерская [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 121.
5. Барсукова, Ю. Н. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации / Ю. Н. Барсукова, О. А. Мельникова // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 1. – С. 138–142.

References

1. Davydenko VV, Vlasov TD, Dobroskok IN, Brazhnikova EN, Zabivalova NM. Comparative efficacy of local application hemostatic agents in stopping experimental parenchymal and arterial bleeding. Vestn Eksperim Klin Khirurgii. 2015;8(2):186-94. (In Russ.)
2. Dambaev GTc, Baikov AN, Semichev EV, Shpisman MN, Aleinik AN, Deneko OI, Bushlanov PS. Intraoperative methods of hemostasis in liver operations. Biul Sibir Meditsiny. 2011;10(4):89-92. (In Russ.)
3. Medushevskaja AI, Rzhеusskii SE. Analysis of the range of hemostatic drugs. Vestn Farmatsii. 2018;(4):54-9. (In Russ.)
4. Belozerskaia GG, Shirokova TI, Momot AP, Bychichko DIu, Lempert AR, Kabak VA, i dr. Creation and comprehensive research of new composite hemostatic coatings. Gematologija Transfuziologija. 2020;65(S1):121. (In Russ.)
5. Barsukova IuN, Melnikova OA. The state of the pharmaceutical market for hemostatic drugs in the Russian Federation. Vestn Voronezh Gos Un-ta Ser Khimii Biologii Farmatsii. 2017;(1):138-42. (In Russ.)
6. Shchegolev AA, Al-Sabunchi OA, Gvozdik VV, Matushkova OS. Modern approaches to the treatment of patients with portal hypertension syndrome complicated

6. Современные подходы к лечению больных с синдромом портальной гипертензии, осложненным кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Основные методики консервативного, эндоскопического и эндоваскулярного гемостаза. Вопросы тактики / Щеголев А. А. [и др.] // Consilium medicum. Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 21–24.
7. Бейли, Д. Х. Обеспечение гемостаза, и контроля десневой жидкости - обязательное требование в современной стоматологии / Д. Х. Бейли, Д. Е. Фишер // Клини. стоматология. – 2005. – № 3. – С. 69–73.
8. Белов, Ю. В. Применение препарата ТахоКомб в практике сердечно-сосудистого хирурга / Ю. В. Белов, Э. Р. Чарчян, Г. И. Салагаев // Кардиология и сердеч.-сосудистая хирургия. – 2016. – № 5. – С. 82–86.
9. MedmarketWeb [Electronic resource]. – Mode of access: <http://pharm.by/Home/Index>. – Date of access: 15.04.2020.
10. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 12.07.2021.
11. Гойко, К. В. Матрица БКГ: понятие, построение и анализ / К. В. Гойко // Акад. педаг. идей «Новация». Сер. Студенч. науч. вестн. – 2016. – № 10. – С. 147–155.
12. Стратегические решения в менеджменте: преимущества и недостатки матрицы Бостонской консалтинговой группы (БКГ) / А. П. Винокурова [и др.] // Экономика и управление в XXI веке: тенденции развития. – 2014. – № 14. – С. 33–36.

Поступила 01.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

by bleeding from varicose veins of the esophagus. Basic techniques of conservative, endoscopic and endovascular hemostasis. Tactical issues. Consilium medicum Khirurgia. 2004;(2):21-4. (In Russ.)

7. Beili DX, Fisher DE. Ensuring hemostasis and control of gingival fluid is a mandatory requirement in modern dentistry. Klin Stomatologija. 2005;(3):69-73. (In Russ.)
8. Belov IuV, Charchian ER, Salagaev GI. Application of the drug TachoComb in the practice of a cardiovascular surgeon. Kardiologija Serdech-Sosudistaia Khirurgia. 2016;(5):82-6. (In Russ.)
9. MedmarketWeb. Available from: <http://pharm.by/Home/Index>. [Accessed 15th Apr 2020].
10. Registers of UE "Center for Expertise and Testing in Health Care". Available from: <https://www.rceth.by/Refbank>. [Accessed 12th July 2021]. (In Russ.)
11. Goiko KV. BCG matrix: concept, construction and analysis. Akad Pedag Idei Novatsiia Ser Studenich Nauch Vestn. 2016;(10):147-55. (In Russ.)
12. Vinokurova AP, Zheksenbaeva AB, Klepandina SA, Mikhailova MM, Sivtceva NV, Kontorusova SS. Strategic Management Decisions: Advantages and Disadvantages of the Boston Consulting Group (BCG) Matrix. Ekonomika i Upravlenie v XXI veke: Tendentsii Razvitiia. 2014;(14):33-6. (In Russ.)

Submitted 01.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Новицкая В.А. – магистрант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ржеусский С.Э. – к.ф.н., доцент кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Novitskaya V.A. – applicant for a Master's degree of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Rzheussky S.E. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University..

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Новицкая Вероника Андреевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining E-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Veronika .A. Novitskaya.

ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ ЛИЦ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ШЕБЕКО Л.Л., БУЛЫГА В.В.

Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 75-80.

APPROACHES TO OPTIMIZING PHYSICAL ACTIVITY FOR PEOPLE WITH HEREDITARY DISORDERS OF THE CONNECTIVE TISSUE

SHEBEKO L.L., BULYHA V.V.

Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):75-80.

Резюме.

Целью исследования явилась оценка морфо-функционального состояния и уровня двигательной активности лиц молодого возраста с фенотипическими признаками наследственных нарушений соединительной ткани. В исследовании приняли участие 320 студентов, обучающихся в УО «Полесский государственный университет» в возрасте от 17 до 20 лет. В ходе проведенного исследования определялись количественные характеристики встречаемости фенотипических маркеров наследственных нарушений соединительной ткани у лиц молодого возраста, определялись функциональные характеристики организма с использованием показателей антропометрии, функциональной пробы с дозированной физической нагрузкой, определялся уровень двигательной активности обследуемых.

В результате исследования выявлена высокая встречаемость внешних признаков наследственных нарушений соединительной ткани (у 39,1% исследуемых лиц молодого возраста). Выявленные функциональные особенности организма лиц с фенотипическими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани выражаются в неблагоприятной реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, неудовлетворительных показателях адаптации функциональных систем, низком уровне двигательной активности.

Проведенный анализ данных функционального состояния лиц с фенотипическими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани позволяет подобрать оптимальные критерии дифференциации физической нагрузки исходя из выявленных особенностей и функциональных нарушений.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, функциональное состояние, адаптационные возможности.

Abstract.

The aim of the study was to assess the morphofunctional state and the level of motor activity of young people with phenotypic signs of hereditary connective tissue disorders. The study involved 320 students studying at the educational institution «Polesky State University» at the age of 17 to 20 years. In the course of the study the quantitative characteristics of the occurrence of phenotypic markers of hereditary connective tissue disorders in young people were determined, the functional characteristics of the body were estimated using anthropometry indicators, a functional test with dosed physical activity, and the level of motor activity of the subjects was assessed.

As a result of the study, a high incidence of external signs of hereditary connective tissue disorders was revealed (in 39.1 % of the studied young people). The revealed functional features of the body of individuals with phenotypic manifestations of hereditary connective tissue disorders are expressed in an unfavorable reaction of the cardiovascular system to physical activity, unsatisfactory indicators of adaptation of functional systems, and a low level of motor activity.

The carried out analysis of the data on the functional state of individuals with phenotypic manifestations of hereditary connective tissue disorders allows us to choose the optimal criteria for differentiating physical activity based on the identified features and functional disorders.

Key words: hereditary connective tissue disorders, functional state, adaptive capabilities.

Изучение проблем, связанных с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ), имеет высокую медико-социальную значимость. Актуальность данной проблематики обусловлена широкой распространенностью в популяции мультифакториальных нарушений соединительной ткани, являющихся фоном для развития ассоциированных заболеваний [1]. Морфологические изменения имеют широкую распространенность у лиц молодого возраста и прогрессивно развиваются в последующих периодах жизни. Лиц с фенотипическими и висцеральными проявлениями ННСТ относят к группе риска развития патологии внутренних органов, соответственно, данная категория нуждается в наблюдении, превентивных мерах коррекции, правильном подборе дозированной физической нагрузки [2-4].

В практической деятельности специалистов в области физической культуры и области здравоохранения особое значение имеет наличие научно обоснованного выбора оптимальной физической нагрузки для лиц молодого возраста с ННСТ, так как физическая нагрузка является одним из эффективных средств первичной многофакторной профилактики развития различных заболеваний. С другой стороны, неадекватная физическая нагрузка может вызвать дезадаптивные изменения в работе функциональных систем, что может привести к распространенному формированию фенотипов тех или иных заболеваний [5, 6].

В связи с вышесказанным, разработка подходов к оптимизации физической нагрузки у лиц с ННСТ с целью повышения уровня функциональных возможностей организма и профилактики сопутствующих заболеваний невозможна без системного подхода, основанного на анализе индивидуального профиля организма.

Цель исследования – оценить морфо-функциональное состояние и уровень двигательной активности лиц молодого возраста с фенотипическими признаками наследственных нарушений соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность фенотипических проявлений наследственных нарушений соединительной ткани у лиц молодого возраста.
2. Провести оценку морфо-функционального состояния организма и уровня двигательной активности студентов с фенотипическими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани.

3. Охарактеризовать аспекты влияния структурно-функциональных особенностей проявлений наследственных нарушений соединительной ткани на переносимость физической нагрузки.

Материал и методы

Для решения поставленных задач нами была проведена оценка частоты встречаемости фенотипических маркеров ННСТ, оценена деятельность основных функциональных систем организма лиц молодого возраста с наличием фенотипических проявлений наследственных нарушений соединительной ткани.

Всего было обследовано 320 студентов, обучающихся в УО «Полесский государственный университет», в возрасте от 17 до 20 лет. Каждый обследуемый прошел комплексное тестирование, результаты которого были обработаны с помощью информационной системы оценки физического состояния и здоровья, разработанной группой специалистов кафедр УО «Полесский государственный университет» (Шебеко Л.Л., доцент кафедры общей и клинической медицины, к.м.н.; Булыга В.В., аспирант, ассистент кафедры физической культуры и спорта; Коваленко Н.Н., доцент кафедры высшей математики и информационных технологий, к.т.н.; Деркач Д., it-специалист.

Информационная система включала блоки показателей, проб и тестов, позволяющих оценить морфо-функциональный статус, уровень функционального состояния основных систем организма, которые обеспечивают деятельность ведущих компонентов здоровья. Полученные результаты исследования анализировались с использованием методов математической статистики.

Определение фенотипических признаков ННСТ проводилось на основании подсчета суммарного количества отдельных признаков в соответствии с Белорусскими национальными клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани», рекомендациями по диагностике ННСТ Т.И. Кадуриной, В.М. Яковлева, Г.И. Нечаевой, Российскими рекомендациями «Наследственные нарушения соединительной ткани» [2-4].

Двигательную активность обследуемых лиц оценивали методом анкетирования. В зависимости от характеристики и количества времени, затраченного на занятия физическими упражне-

ниями, уровень двигательной активности оценивался как низкий, средний либо высокий.

Исследование морфо-функционального состояния лиц молодого возраста проводилось методом антропометрии с применением функциональных нагрузочных проб и расчетом соответствующих показателей (индекс Руфье, вегетативный индекс Кердо, показатель адаптационного потенциала по Баевскому Р.М).

Результаты

Анализ выявленных фенотипических признаков ННСТ 320 исследуемых лиц показал, что симптомокомплекс проявлений ННСТ был выявлен у 92 человек (28,8%). Из них, по сумме набранных баллов, легкая степень дисплазии соединительной ткани выявлена у 68 человек (73,9%), умеренная степень у 10 человек (10,9%), выраженная степень дисплазии отмечалась у 14 человек (15,2%).

Анализ встречаемости отдельных внешних и висцеральных признаков ННСТ выявил наличие арахнодактилии – у 42,3% обследованных лиц, сколиоз – у 36,1%. Лицевые дизморфии вы-

явлены у 21,5% обследуемых, плоскостопие – у 11,2%, нефроптоз – у 10,1%, патология сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца и др.) – у 2,6%, миопия – у 76,5% обследованных лиц.

По результатам обследования у 88,2% обследуемых лиц молодого возраста выявлены отдельные внешние или висцеральные признаки дизэмбриогенеза.

Анализ частоты встречаемости фенотипических маркеров ННСТ у обследованных лиц молодого возраста представлен в таблице 1.

Таким образом, проведенный анализ встречаемости основных фенотипических маркеров наследственных нарушений соединительной ткани выявил их наличие у 39,1% обследуемых (125 человек).

Изменения функционального состояния систем организма ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани, связаны с изменениями деятельности вегетативного и соматического отделов нервной системы.

Оценка показателей вегетативной нервной системы (ВНС) имеет важное диагностическое значение при обследовании лиц с проявления-

Таблица 1 – Анализ частоты встречаемости отдельных фенотипических признаков ННСТ у лиц молодого возраста

Признак	Лица молодого возраста (n=320)	
	n	%
Арахнодактилия	135	42,3%
Долихостеномелия	167	52,2%
Долихоцефалия	69	21,5%
Астенический тип конституции	61	19,1%
Гиперэластичность кожи	56	17,5%
Грыжи/опущение органов/послеоперационные грыжи	16	5,0%
Гипермобильность суставов умеренная	43	13,4%
Гипермобильность суставов выраженная	36	11,2%
Сколиоз I степени	63	19,7%
Сколиоз II степени	45	14,1%
Сколиоз III степени	7	2,3%
Патологический кифоз/лордоз	18	5,6%
Плоскостопие	36	11,2%
Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	10	3,1%
Пролапс митрального клапана	26	8,1%
Дополнительная хорда/единичные трабекулы в полости желудочка	3	0,9%
Миопия до 3 диоптрий	99	30,9%
Миопия от 3,25 до 6 диоптрий	78	24,3%
Миопия выше 6 диоптрий	68	21,2%
Хроническая обструктивная болезнь легких	4	1,3%
Пролапс гениталий и грыжи у родственников первой линии.	89	27,8%

ми ННСТ, так как ВНС имеет непосредственное влияние на процессы изменений соединительной ткани. Для оценки показателей вегетативной нервной системы применяют индекс Кердо как достаточно простой и доступный показатель оценки баланса ВНС. [7, 8].

Анализ данных показателя индекса Кердо выявил наличие эйтонии у 14,29%, симпатикотонии – у 74,29%, ваготонии – у 11,43% обследованных лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями ННСТ (рис. 1).

Уровень функционального состояния организма связан с деятельностью сердечно-сосудистой системы, характеризующей адаптацию системы кровообращения к выполняемой физической нагрузке [9].

Для оценки реактивных свойств и уровня адаптации сердечно-сосудистой системы у лиц с ННСТ использовали Пробу Руфье, вычисляли значения индекса Руфье, показатель адаптационного потенциала (АП), рассчитанный по методике Баевского Р.М и соавт. [10, 11].

Анализ значений индекса Руфье у лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями ННСТ выявил наличие неудовлетворительной адаптации организма к физической нагрузке у 60,00% обследованных.

Анализ данных показателя адаптационного потенциала выявил срыв механизмов адаптации организма у 7,14% обследуемых, неудовлетворительный уровень адаптации и низкие функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у 65,71% обследованных лиц.

При этом недостаточный уровень двига-

тельной активности выявлен у 64,29% обследованных лиц, оптимальный и высокий уровень двигательной активности наблюдался у 19,14% и 8,57% обследованных соответственно.

Обсуждение

Таким образом, анализ встречаемости фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани показал, что у исследуемых лиц молодого возраста внешние или висцеральные признаки дизэмбриогенеза выявляются достаточно часто (88,2% обследуемых). Количественный анализ отдельных фенотипических маркеров ННСТ показал, что наиболее часто среди всех признаков встречались миопия, симптомы арахнодактилии, сколиоз (в 76,5, 42,3 и 36,1% случаев, соответственно). Реже встречались лицевые дизморфии – у 21,5%, плоскостопие – у 11,2% обследованных лиц.

Выявленные особенности функционального состояния организма лиц молодого возраста с проявлениями ННСТ указывают на неудовлетворительную адаптацию организма к физической нагрузке, что выражается в неблагоприятной реакции системы кровообращения на физическую нагрузку при проведении функциональной пробы, низких показателях адаптации функциональных систем по данным расчетных индексов.

Проведенный анализ данных позволяет сделать вывод, что для лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями ННСТ необходимы своевременные корректирующие мероприятия, направленные на восстановление веге-

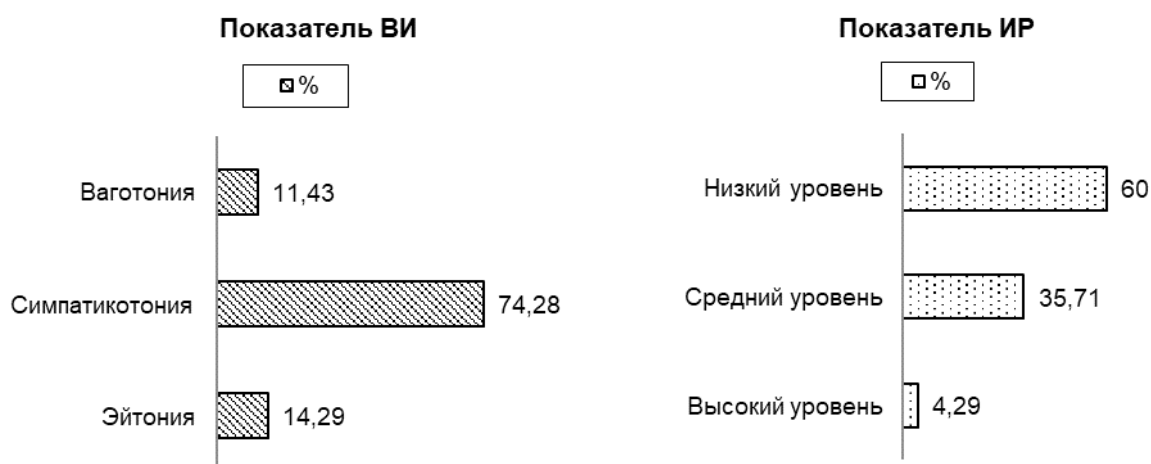


Рисунок 1 – Анализ показателей вегетативного индекса (ВИ) и индекса Руфье (РИ).

тативного статуса организма, повышение уровня двигательной активности и уровня адаптации функциональных систем организма к физическим нагрузкам.

Заключение

Проведенный анализ данных позволяет сделать некоторые выводы и подобрать оптимальные критерии дифференциации физической нагрузки для лиц с фенотипическими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани.

Оптимизация физической нагрузки для лиц с фенотипическими проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани должна строиться по принципу моделирования на основе следующих рекомендаций:

- подбор физической нагрузки для лиц молодого возраста с ННСТ должен проводиться параллельно с диагностикой функционального состояния, что поможет составить реальную картину возможностей группы в целом и индивида в частности и, как следствие, правильно дозировать физическую нагрузку и темпы ее прироста;

- при осуществлении диагностики физического состояния важным является выявление лиц с низким уровнем функционального состояния, наличием вегетативной дисфункции и низким уровнем адаптации функциональных систем организма к физической нагрузке;

- важным аспектом является определение уровня функционирования сердечно-сосудистой системы, адаптационных резервов, так как данные показатели обусловлены особенностями функционального состояния организма к моменту обследования;

- предлагаемая авторами информационная система, включающая в себя разработанный алгоритм комплексной оценки показателей функционального состояния и критериев оценки здоровья, позволяет получить достаточно объемный блок данных о морфо-функциональных особенностях обследуемых;

- при комплексном изучении показателей функционирования систем организма лиц с проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани целесообразно применять инди-

видуальные диагностические карты, на основе которых в дальнейшем будет вестись разработка карты индивидуального двигательного режима с указанием конкретных количественных показателей интенсивности нагрузки, количества повторений, темпа, длительности упражнений и т.п.

Предложенные подходы к оптимизации физической работы будут способствовать своевременному выявлению факторов, способствующих формированию негативных последствий функциональных нарушений при проявлениях наследственных нарушений соединительной ткани у лиц молодого возраста.

Литература

1. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани : нац. клин. рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2014. – 72 с.
2. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург, 2009. – 704 с.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани : рос. рекомендации / Всерос. науч. о-во кардиологов. – Москва, 2012. – 76 с.
4. Яковлев, В. М. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста / В. М. Яковлев // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
5. Физическая работоспособность и адаптационные возможности кардиореспираторной системы молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Глотов [и др.] // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 94–97.
6. Земцовский, Э. В. Проплап митрального клапана / Э. В. Земцовский. – Санкт-Петербург : О-во «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинград. обл., 2010. – 160 с.
7. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – Москва : МИА, 2003. – 752 с.
8. Трисветова, Е. Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина. – Минск : Белпринт, 2006. – 104 с.
9. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии : науч. изд. / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – Москва, 2003. – 296 с.
10. Земцовский, Э. В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев. – Санкт-Петербург, 2012. – 160 с.
11. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – Москва : Медицина, 1979. – 298 с.

Поступила 10.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Belarus nauch o-vo kardiologov, Belarus gos med un-t. Diagnosis and treatment of hereditary and multifactorial connective tissue disorders: nats klin rekomendatsii. Minsk, RB; 2014. 72 p. (In Russ.)
2. Kadurina TI Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: ruk dlia vrachei. Saint Petersburg, RF; 2009. 704 p. (In Russ.)
3. Vseros nauch o-vo kardiologov. Hereditary connective tissue disorders: ros rekomendatsii. Moscow, RF; 2012. 76 p. (In Russ.)
4. Iakovlev VM. The current state and prospects for the development of the problem of hereditary dysplasia of connective tissue: the opinion of the clinician. Med Vestn Sever Kavkaza. 2008;(2):5-8. (In Russ.)
5. Glotov AV, Plotnikova OV, Ivanova EA, Demchenko VG. Inherited physical performance and adaptive capabilities of the cardiorespiratory system of young individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. Med Vestn Sever Kavkaza. 2008;(2):94-7. (In Russ.)
6. Zemtcovskii EV. Mitral Valve Pellet Prolapse. Saint Petersburg, RF: O-vo «Znanie» Sankt-Piterburga i Leningrad obl; 2010. 160 p. (In Russ.)
7. Vein AM, red. Inherited vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment. Moscow, RF: MIA; 2003. 752 p. (In Russ.)
8. Trisvetova EL, Iudina OA. Legacy anatomy of minor heart abnormalities. Minsk, RB: Belprint; 2006. 104 p. (In Russ.)
9. Aronov DM, Lupanov VP. Legacy Functional Samples in Cardiology: nauch izd. Moscow, RF; 2003. 296 p. (In Russ.)
10. Zemtcovskii EV, Malev EG. Minor cardiac anomalies and dysplastic phenotypes. Saint Petersburg, RF; 2012. 160 p. (In Russ.)
11. Baevskii RM. Predicting conditions on the verge of normality and pathology. Moscow, RF: Meditsina; 1979. 298 p. (In Russ.)

Submitted 10.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Шебеко Л.Л. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической медицины, Полесский государственный университет;

Булыга В.В. – ассистент кафедры физической культуры и спорта, Полесский государственный университет.

Information about authors:

Shebeko L.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General and Clinical Medicine, Polessky State University;

Bulyha V.V. – lecturer of the Chair of Physical Culture and Sport, Polessky State University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 225710, Брестская область, г. Пинск, ул. Пушкина, 4, Полесский государственный университет, кафедра общей и клинической медицины. E-mail: l.lapunova@tut.by – Шебеко Людмила Леонидовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 225710, Brest region, Pinsk, 4 Pushkina str., Polessky State University, Chair of General and Clinical Medicine. E-mail: l.lapunova@tut.by – Lyudmila L. Shebeko.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАНИЯ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИГРОВЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ

БИЗУНКОВ А.Б., КРИШТОПОВА М.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 81-88.

THE ANALYSIS OF POSSIBILITIES FOR INCREASING THE QUALITY OF EDUCATION BY MEANS OF GAME TEACHING METHODS

BIZUNKOV A.B., KRISHTOPAVA M.A.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(4):81-88.

Резюме.

Целью работы была оценка возможностей повышения качества медицинского образования путем использования игровых методов обучения. В статье обсуждаются характер и причины кризисных явлений в высшей медицинской школе, наблюдаемых в последние десятилетия. Дана сравнительная оценка предлагаемых путей повышения качества медицинского образования. Анализ имеющихся трендов в области повышения эффективности образовательного процесса показал, что перспективным решением этой проблемы могут стать игровые методы обучения, которые лишены избыточной формализации и в полной мере способствуют раскрытию креативного потенциала обучающегося. Учебные игры моделируют реальные клинические ситуации, недостижимые в образовательном процессе. Обучающая игра обеспечивает многоальтернативность возможных решений, которые приходится принимать в условиях ситуаций высокой степени неопределенности. Предложена и апробирована форма контроля знаний по клинической анатомии ЛОР-органов при помощи игрового метода. Разработана игра для двух команд в рамках заданного игрового сценария с простым и прозрачным методом оценки результатов.

Ключевые слова: игровые методы обучения, педагогика высшей школы, интерактивное обучение, качество образования, игровая деятельность.

Abstract.

The aim of this article was to analyze the possibilities of improving the quality of medical education by means of using game teaching methods. The article discusses the nature and causes of the crisis phenomena in higher medical schools observed during the recent decades. A comparative assessment of the proposed ways to improve the quality of medical education is given. The analysis of the existing trends in the field of increasing the efficiency of the educational process has shown that game methods of teaching, which lack excessive formalization and fully contribute to the disclosure of the creative potential of a student, can become a promising solution to this problem. Educational games simulate real clinical situations that are unattainable in the course of the educational process. The educational game provides a variety of possible decisions that have to be made in high degree of uncertainty situations. A game technique of knowledge control in the clinical anatomy of ear, nose and throat has been proposed and tested. The methodology of a game for two teams within the frames of a given game scenario with a simple and sound method of result assessment has been developed.

Key words: game teaching methods, pedagogy of higher education, interactive learning, quality of education, play activities.

В настоящее время широко дискусируется мнение о том, что высшее образование по всему миру входит в состояние глубокого кризиса, ко-

торый связывают с распространением Covid-19. Несомненно, пандемия является совершенно новым и глобальным вызовом для высшей школы,

причем если на Западе в качестве главной угрозы позиционируется возможная нестабильность финансирования университетов, то на постсоветском пространстве в качестве основной проблемы рассматривается ожидаемое снижение качества образования [1].

Следует, однако, обратить внимание, что кризисные явления в высшей школе наблюдались и ранее, но с началом нового столетия расширились настолько, что игнорировать их стало невозможно. Они характеризуются отрывом учебных программ от потребностей реальной жизни, слабостью ориентацией на рынок труда, ухудшением качества образования и снижением уровня знаний студентов, ухудшением практической подготовки молодых специалистов, нарастающей диспропорцией доступа к образованию для представителей различных социальных слоев, неудовлетворенностью студентов и их родителей условиями, в которых проходит образовательный процесс [2]. Все чаще озвучивается идея о том, что высшее образование в существующем сегодня формате стремительно утрачивает свою прежнюю ценность. В качестве аргумента в пользу этого тезиса приводится тот факт, что в 2018 году ведущие компании «силиконовой долины» исключили высшее образование из списка требований, предъявляемых к кандидатам на вакансии [3].

Эти сложности не обошли и высшую медицинскую школу. Причем если в других областях образовательные проблемы чаще имеют региональную специфику, в медицине, они в разных странах с разными образовательными моделями характеризуются высоким уровнем сходства. При этом снижение качества образования отмечается наряду с дефицитом финансирования в перечне основных причин проблемного состояния здравоохранения.

Пути повышения качества медицинского образования в условиях информационного общества

Стратегия борьбы за качество образования в настоящее время не вполне ясна, поскольку существуют различные точки зрения на эту проблему, характеризующиеся примерно одинаковой степенью доказательности. Одни видят решение этого вопроса в усилении фундаментальной естественнонаучной подготовки студентов, обосновывая это переходом медицины на принципиально новый научный уровень (трансляционная,

персонализированная, доказательная). Другие полагают, что качество образования в первую очередь определяется развитием так называемых «гибких» навыков (эффективная коммуникация, творческое решение задач, гибкое мышление, умение обучаться новым знаниям, умение строить отношения и т.д.). Третьи считают необходимым усиливать акцент именно на практической составляющей содержания образования. Четвертые утверждают, что главное – это создание и длительное поддержание высокого уровня мотивации, ценность которой превышает ценность практической подготовки [4].

Попытка комплексно использовать принципиально разные стратегии в итоге приводит к значительной информационной перегрузке студентов учреждений высшего медицинского образования, несущей зачастую прямую угрозу их психологическому благополучию [5]. Экстенсивный путь развития образования, связанный с понуждением обучающихся усваивать все большее и большее количество знаний, демонстрирует свою полную несостоятельность, приводя вместо ожидаемого роста эффективности только к существенному увеличению стрессогенности процесса обучения. Уже перестают быть курьезом предложения ученых медикаментозно модифицировать биохимию студенческого мозга в качестве средства спасения от информационной интоксикации [6]. Она дополняется дискоординацией учебных программ, как отмечают отдельные авторы, «ткани изучаются раньше органов», что генерирует дополнительный разрушительный импульс в системе медицинского образования [7]. Наконец, нельзя не отметить избыточную восприимчивость высшей школы к различного рода инновациям, среди которых встречаются и нововведения явно деструктивного характера, представляющие опасность как для академической среды, так и для последующей медицинской практики [8].

Средств для поддержания требуемого качества образования в учреждениях высшего медицинского образования немного, и они общеизвестны. Как правило, речь идет о необходимости сокращения учебных модулей, лишенных конкретной практической направленности, о формулировке ясных и реально достижимых целей в части освоения практических навыков, о необходимости обоснованной и понятной интеграции фундаментальных знаний в клинические дисциплины, о стимуляции самостоятельной работы студента и

широком внедрении проблемно-ориентированного и интерактивного образования [9].

Эти идеи из года в год декларируются на страницах специальных изданий и с трибун научно-практических конференций, посвященных проблемам высшей медицинской школы, однако существенного движения вперед пока не наблюдается. В попытке объяснить этот парадокс предложено, например, мнение, что академическое сообщество само демонстрирует невысокий уровень заинтересованности в качестве образовательного процесса, как это показано в исследовании Overberg J. (2019) [10].

Справедливо считается, что реальное реформирование системы образования, в первую очередь, должно относиться к изменению его содержательной части. Но сколько раз история подтверждала тезис о том, что даже самое революционное содержание, вложенное в несоответствующую духу времени форму, не только не улучшает конечный результат, но и часто является причиной дискредитации многих педагогических новшеств, предлагаемых изначально как раз для повышения качества подготовки специалиста.

Уже несколько столетий продолжаются дискуссии: чего в медицине больше: науки или искусства; что надо все-таки лечить: больного или болезнь и т.д. В условиях информационного общества эти фундаментальные проблемы позиционируются несколько иначе. Фактически основным содержанием медицинского образования сегодня является обучение принципам работы с медицинской информацией (диагностической, научно-медицинской, социально-медицинской). С другой стороны, и само образование представляет собой работу с информацией, в частности ее передачу от обучающего к обучающемуся. При этом, как справедливо отмечают современные авторы, передача вербальной, а тем более текстовой информации полностью изжила себя как методика обучения и потеряла свою педагогическую ценность, которой, несомненно, обладала многие годы [11].

Современная образовательная среда, технически базирующаяся на информационно-коммуникативных технологиях, требует преимущественно интерактивных методов формирования компетенций, смысл которых состоит в переходе от взаимодействия «педагог-студент» к взаимодействию «студент-студент» под контролем преподавателя, сводящихся к разрешению нестан-

дартных ситуаций в процессе образовательной деятельности. Под интерактивным обучением понимают специальную форму организации обучения, при которой все участники взаимодействуют друг с другом, обмениваются информацией, моделируют ситуации, оценивают действия других и свое собственное поведение, погружаются в реальную атмосферу делового сотрудничества по разрешению проблемы [12]. В разных странах нормативные документы, регламентирующие требования к способам реализации учебных программ, предусматривают использование интерактивных форм обучения [13-15]. Например, в Федеральных государственных образовательных стандартах высшего профессионального образования третьего поколения, которые начали внедряться в России с 2010-2011 года по различным направлениям подготовки специалистов, в разделе, содержащем требования к условиям реализации основных образовательных программ бакалавриата, было указано, что удельный вес занятий, проводимых в интерактивных формах не должен быть менее 20% [16].

Место игровых методов в педагогике высшей школы

Игровые методы обучения представляют несомненный интерес для высшей школы, поскольку дают принципиально иные возможности взаимодействия как между преподавателем и студентом, так и студентами между собой. Непредсказуемость игровой ситуации является способом преодоления избыточной формализации образовательного процесса. Как известно, максимально формализованным способом контроля знаний является тестирование, которое предполагает точный выбор правильного ответа, практически полностью исключая возможность творческого анализа ситуации. В этом плане игры, предлагаемые для обучения, характеризуются многоальтернативностью возможных решений, которые, в том числе, приходится принимать в условиях ситуаций разной степени неопределенности. Игровая деятельность способствует надежной и долговременной интеграции всех теоретических и практических знаний, soft-skills и hard-skills, полученных в предшествующий период обучения.

Одним из наиболее авторитетных исследователей игры как культурного феномена считается голландский философ и культуролог Йохан

Хейзинга. В его знаменитой книге «Homo ludens» (1938) предложен и теоретически обоснован новый оригинальный взгляд на человеческую историю, где подробно анализируется идея, как игра создала человеческую культуру. С точки зрения педагогики наибольший интерес представляет игровое моделирование. Если под моделированием вообще понимать исследование явлений, процессов или систем путем изучения поведения их моделей, то игровое моделирование представляет собой создание условий для «погружения» в недостижимую на практике ситуацию, сконструированную для отработки заданных учебных целей.

Студенческая группа в терминах социальной психологии является малой группой, поскольку ее члены не только объединены общей целью и направленной на ее достижение совместной деятельностью, но и постоянно взаимодействуют между собой, самостоятельно устанавливая нормы этого взаимодействия, характерные именно для данного коллектива и отличающие его от других. Среди психологических эффектов, наблюдаемых в малых группах, известен эффект социальной фасилитации, проявляющийся в ускорении решения задач, характеризующихся невысоким уровнем сложности. Тесная коммуникация в течение длительного времени, направленная на достижение общей цели, создает высокий уровень эмоционального взаимодействия, который формирует коллективный опыт. Последний является нечто большее, чем механическую сумму способностей отдельных членов коллектива. Применение игровых технологий, особенно если для решения задачи требуется командная работа, позволяет максимально реализовать этот эффект малой группы. В результате создается возможность не только интенсифицировать процесс обучения без привлечения дополнительных ресурсов, но и обеспечить большую выживаемость знаний [17].

Большое количество научных исследований посвящено изучению роли игры в формировании личности ребенка, однако роль игровой деятельности в жизни взрослого индивидуума изучена недостаточно, особенно в части ее использования в образовательном процессе [7]. Тем не менее, отсутствие знаний, каким именно образом игровая деятельность способствует процессу обучения, не препятствует использованию игр на разных уровнях получения образования [18, 19, 20].

Игровой метод преподавания клинической анатомии ЛОР-органов

В течение более 10 лет на кафедре оториноларингологии используется игровой метод, целью которого является определение степени усвоения материала по клинической анатомии ЛОР-органов. Рабочее название метода-игры «Звонок другу». Игра содержит простой, понятный и легко воспринимаемый игровой сценарий: один из студентов (желательно доброволец из числа лучших студентов группы) работает врачом в небольшом лечебном учреждении, которое находится далеко от крупных городов. Столкнувшись с необходимостью поставить правильный диагноз у сложного пациента, он решил проконсультироваться у своего давнего друга, который является одним из наиболее известных и авторитетных специалистов в этой области. Консультация возможна только по телефону путем вербальной передачи информации. Соответственно, чем более качественно будет описана имеющаяся у пациента клиническая картина, тем более высока вероятность правильного диагноза, который поставит консультант: при некорректном описании качество и результативность консультации резко падают.

Группе демонстрируется несколько изображений ЛОР-органов, наблюдаемых при оториноларингологическом обследовании пациента в соответствии с темой проводимого занятия. Студенту, оказавшемуся в роли доктора, необходимо выбрать одно из изображений, не афишируя свой выбор остальным членам группы, и произвести максимально подробное его описание. При этом группа делится на две команды. В роли консультанта может оказаться каждый студент группы, что повышает концентрацию внимания и заставляет быть постоянно включенным в игровой процесс. Выигрывает та команда, где «консультанты» правильно идентифицировали большее количество картинок, из числа описанных студентом, находившимся в роли врача. Предусматривается подробное коллективное обсуждение спорных ситуаций при их наличии, в ходе которого оценивается качество описания картин «доктором» и глубина понимания этого описания «консультантами». В процессе обсуждения вскрываются и корректируются обнаруженные ошибки, связанные как с описанием изображения, так и с идентификацией изображения по тексту, его описывающему.

Методика использования результатов игры для достижения поставленной педагогической цели докладывалась на многочисленных научно-педагогических конференциях в Республике Беларусь и за рубежом и описана ранее [21].

Поскольку трансформация визуально наблюдаемой картины в текстовую форму является широко распространенным явлением в медицине, что встречается и в выдаче диагностических заключений, и при оформлении амбулаторных карт и историй болезни, то параллельно с контролем знаний по анатомии также осуществляется тренировка данной компетенции. Предлагаемый метод позволяет к концу занятия добиться от большинства студентов группы примерно такого варианта описания видеомикроларингостробоскопической картины у пациента, страдающего хроническим гиперпластическим (ограниченным) ларингитом, пахидермией гортани:

«При видеомикроларингостробоскопии определяется: слизистая оболочка гортани розовая, голосовые складки слегка гиперемизированы, утолщены, с инъецированными сосудами. Края голосовых складок отечные, закругленные, неровные. В задней трети левой голосовой складки отмечается участок гиперкератоза белесоватого цвета, слегка возвышающийся над поверхностью слизистой оболочки, распространяющийся в зону межчерпаловидного пространства. При фонации обе голосовые складки подвижны, смыкаются по средней линии. Смыкание голосовых складок в задней трети неполное. При стробоскопии змееобразные движения правой голосовой складки полностью сохранены, левой резко ограничены. Голосовая щель треугольной формы, широкая, для дыхания достаточная».

Умение преобразовать изображение в текстовую форму помимо исключительно утилитарных целей практической работы, например заполнения медицинской документации, требуется также и для построения строгой последовательности мыслительных операций при постановке диагноза, проведения дифференциальной диагностики, определения лечебной тактики, поскольку в памяти врача, особенно начинающего, медицинская информация хранится преимущественно в текстовой форме.

Наблюдения показали, что при использовании игрового метода для того, чтобы добиться хорошего уровня знаний клинической анатомии ЛОР-органов, требуется от 50 до 60 минут учебного времени, в то время как при разборе указан-

ного фрагмента темы традиционным способом в формате «вопрос-ответ» – не менее 90 минут. Это обусловлено значительно более высоким уровнем мотивации к усвоению предлагаемых знаний при использовании игры.

Предлагаемый игровой метод, как любая другая обучающая ролевая игра, состоит их четырех основных этапов: подготовительного, характеризующегося обсуждением сценария и распределением ролей; тренировочного, когда тестируется игровой сценарий и корректируются вскрывшиеся в процессе апробации недостатки; основного этапа проведения игры и итогового обсуждения результатов. Итоговое обсуждение результатов после завершения игры происходит, как правило, в обстановке психологического комфорта, что позволяет студентам задать те неясные вопросы, которые, скорее всего так и остались бы не поднятыми, если бы материал рассматривался традиционным способом.

В настоящее время существует два уровня образования. При первом уровне пассивное усвоение предоставляемой обучающемуся информации дает возможность будущему специалисту эффективно применить полученные знания, если ему встретится точно такая же ситуация, которая была изучена в образовательном процессе. Если ситуация будет чем-то отличаться от рассмотренной, а специалист реализует ту же самую стратегию, которой его обучали, то, скорее всего, положительный результат достигнут не будет. Для того, чтобы будущий специалист имел способность адаптировать полученные знания под изменяющиеся условия, необходим принципиально иной, а именно творческий уровень образования. Творческий уровень характеризуется тренировкой способности принимать решения в сложных ситуациях, самостоятельно искать необходимые дополнительные знания для их корректного разрешения. Очевидно, медицинская практика по преимуществу состоит именно из нестандартных ситуаций, которые не могут быть уложены в жесткую структуру учебного пособия. Поэтому увеличение доли творческого компонента в медицинском образовании представляется крайне актуальной задачей высшей медицинской школы. Следует отметить, что использование компьютерного тестирования, информационно-коммуникативных технологий, а также дорогих и высокотехнологичных симуляторов для отработки практических навыков само по себе не трансформирует репродуктивный уровень образова-

ния в творческий. Этот переход можно получить только путем изменения самого характера образовательного процесса, модифицировав саму форму передачи знаний. Именно для этой цели существуют интерактивные формы обучения, такие как игровые технологии, case-study, «перевернутый класс» и другие [22].

В этой связи в последние годы в зарубежной образовательной среде все активнее обсуждается концепция Edutainment [23, 24], рассматриваемая в качестве одной из перспективных технологий обучения. Термин представляет собой гибрид двух английских слов «education» – образование, обучение и «entertainment» – развлечение. Полагают, что обучение в форме игры обеспечивает максимальный объем усвоения информации в единицу времени как для детей, так и для студенческой молодежи [24, 25].

Заключение

Практическая педагогика показывает, что существенная часть требуемых высшей школой ресурсов должна постоянно тратиться на приведение методов обучения в соответствие с историческим и технологическим уровнем развития общества. По преимуществу затраты на образование воплощаются в обновление и совершенствование материально-технической базы учреждений образования. Однако соответствие или несоответствие технологий обучения духу времени определяется не только материально-техническим оснащением, но и теми формами, в которых происходит передача знаний от обучающихся. В настоящее время в условиях господства информационно-коммуникативных технологий представляется нецелесообразным требование к будущему врачу выучить и запомнить как можно больше фактического материала, относящегося к различным областям фундаментальной и клинической медицины, поскольку он легко может быть найден в любом сетевом справочнике. При этом значительно возросла потребность формировать у студентов способность оперировать большими массивами информации, отличать нужное от ненужного, устанавливать причинно-следственные связи, выдвигать обоснованные гипотезы и тестировать их истинность. Традиционные формы передачи знаний не могут сформировать эти компетенции у большинства обучающихся. Стимулировать развитие этих личностных качеств будущих специалистов

можно только средствами интерактивной педагогики, где игровые методы занимают одно из наиболее важных мест.

Литература

1. Fazakerly, A. Fears 'economic hit squad' will use Covid crisis to kill off some UK universities [Electronic resource] / A. Fazakerly // The Guardian. – 2020 Nov. – Mode of access: <https://www.theguardian.com/education/2020/nov/14/fears-economic-hit-squad-will-use-covid-crisis-to-kill-off-some-uk-universities>. – Date of access: 07.06.2021.
2. Problems and Prospects of Higher Education System Development in Modern Society / T. I. Avdeeva [et al.] // Eur. Res. Studies J. – 2017 Jan. – Vol. 20, N 4. – P. 112–124.
3. Журавков, М. А. Высшее образование: еще «вчера» или уже «завтра»? / М. А. Журавков // Выш. шк. – 2020. – № 3. – С. 3–12.
4. Пешев, Л. П. Реальные пути повышения качества высшего медицинского образования в России [Электронный ресурс] / Л. П. Пешев, Н. А. Ляличкина // Современ. проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26826>. – Дата доступа: 07.06.2021.
5. Буш, Е. Информационная интоксикация. Педагогический диагноз для современных студентов-медиков неутешителен [Электронный ресурс] / Е. Буш // Мед. газета. – 2018. – 7 марта (№ 9). – Режим доступа: <http://www.mgzt.ru/n-9-ot-7-marta-2018-g/informatsionnaya-intoksikatsiya>. – Дата доступа: 06.07.2021.
6. Smart drugs «as common as coffee»: media hype about neuroenhancement / B. J. Partridge [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 11. – e28416.
7. 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.
8. Buja, L. M. Medical education today: all that glitters is not gold / L. M. Buja // BMC Med. Educ. – 2019 Apr. – Vol. 19.
9. Lloyd-Jones, G. Beyond 'tomorrow's doctors': a review of basic medical education in the UK / G. Lloyd-Jones // Ann. Trop. Paediatr. – 2005 Jun. – Vol. 25, N 2. – P. 71–78.
10. Overberg, J. 'Skipping the quality abracadabra': academic resistance to quality management in Finnish higher education institutions and quality managers' strategies to handle it / J. Overberg // Quality Higher Educ. – 2019 Nov. – Vol. 25, N 3. – P. 227–244.
11. Vogel, L. Educators propose "flipping" medical training / L. Vogel // CMAJ. – 2012 Sep. – Vol. 184, N 12. – P. E625–E626.
12. Черкасова, О. А. Образовательные технологии в естественнонаучных направлениях / О. А. Черкасова, С. А. Черкасова // Вестн. науки и образования. – 2016. – № 8. – С. 7–9.
13. Игнатьева, Е. Ю. Реализация федеральных государственных образовательных стандартов в вузе: анализ опыта / Е. Ю. Игнатьева // Вестн. Север. (Аркт.) федер. ун-та. Сер. Гуманитар. и социал. науки. – 2015. – № 1. – С. 150–155.
14. Еловская, С. В. Интерактивное обучение в высшем образовании / С. В. Еловская, Т. Н. Черняева // Изв. Саратов.

- ун-та. Новая сер. Сер. Акмеология образования. Психология развития. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 83–87.
15. Александров, Е. А. Формирование инновационной образовательной среды высшей школы как факт активизации познавательной деятельности студентов: зарубежный опыт / Е. А. Александров, М. Г. Шульман // Вестн. ТГПУ. – 2018. – № 1. – С. 116–122.
16. Об утверждении и введении в действие Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки 060500 Сестринское дело (квалификация (степень) «Бакалавр» [Электронный ресурс] : приказ М-ва образования и науки Рос. Федерации, 17 янв. 2011 г., № 57. – Режим доступа: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgos/6/20111115124559.pdf>. – Дата доступа: 07.07.2021.
17. Василенко, В. Г. Игровые методы проведения учебных занятий в высшей школе / В. Г. Василенко // Вестн. PMAT. – 2014. – № 1. – С. 84–94.
18. Whitton, N. Fun and games in higher education: an analysis of UK student perspectives / N. Whitton, M. Lanqan // Teach. Higher Educ. – 2019. – Vol. 24, N 8. – P. 1000–1013.
19. Baid, H. Enjoyable Learning: The Role of Humour, Games, and fun Activities in Nursing and Midwifery Education / H. Baid, N. Lambert // Nurse Educ. Today. – 2010 Aug. – Vol. 30, N 6. – P. 548–552.
20. Mark, E. Student Satisfaction and the Customer Focus in Higher Education / E. Mark // J. Higher Educ. Policy Management. – 2013 Jan. – Vol. 35, N 1. – P. 2–10.
21. Бизунков, А. Б. Инновационные технологии в преподавании оториноларингологии / А. Б. Бизунков, В. П. Ситников, Э. Я. Морозова // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1. – С. 133–136.
22. Нечаева, Т. В. Особенности использования деловых и ролевых обучающих игр в сфере высшего образования / Т. В. Нечаева, Е. Н. Ложкомоева // Мир науки, культуры и образования. – 2018. – № 2. – С. 261–264.
23. Makarius, E. Edutainment: Using Technology to Enhance the Management Learning Experience / E. Makarius // Management Teach. Rev. – 2017 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 17–25.
24. Information technology and edutainment: Education and Entertainment in the age of interactivity / F. Corona [et al.] // Int. J. Digital Lit. Digital Competence. – 2013 Jun. – Vol. 4, N 1. – P. 12–18.
25. Dachner, A. M. A systematic approach to educating the emerging adult learner in undergraduate management courses / A. M. Dachner, B. Polin // J. Management Educ. – 2016 Apr. – Vol. 40, N 2. – P. 121–151.

Поступила 19.05.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Fazakerly A. Fears 'economic hit squad' will use Covid crisis to kill off some UK universities. The Guardian. 2020 Nov. Available from: <https://www.theguardian.com/education/2020/nov/14/fears-economic-hit-squad-will-use-covid-crisis-to-kill-off-some-uk-universities> [Accessed 06th July 2021].
2. Avdeeva TI, Kulik AD, Kosareva LA, Zhilkina TA, Belogurov AYU. Problems and Prospects of Higher Education System Development in Modern Society. Eur Res Studies J. 2017 Jan;20(4):112-24.
3. Zhuravkov MA. Higher education: still "yesterday" or already "tomorrow"? Vysh shk. 2020;(3):3-12. (In Russ.)
4. Peshev LP, Lialichkina NA. Real Ways to Improve the Quality of Higher Medical Education in Russia. Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia. 2017;(5). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26826>. [Accessed 06th July 2021]. (In Russ.)
5. Bush E. Informational intoxication. Pedagogical diagnosis for modern medical students is disappointing. Med Gazeta. 2018;7 marta (№ 9). Available from: <http://www.mgzt.ru/n-9-ot-7-marta-2018-g/informatsionnaya-intoksikatsiya>. [Accessed 06th July 2021]. (In Russ.)
6. Partridge BJ, Bell SK, Lucke JC, Yeates S, Hall WD. Smart drugs «as common as coffee»: media hype about neuroenhancement. PLoS One. 2011;6(11):e28416. doi: 10.1371/journal.pone.0028416
7. 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.)
8. Buja LM. Medical education today: all that glitters is not gold. BMC Med. Educ. 2019 Apr;19. doi: 10.1186/s12909-019-1535-9
9. Lloyd-Jones G. Beyond 'tomorrow's doctors': a review of basic medical education in the UK. Ann Trop Paediatr. 2005 Jun;25(2):71-8. doi: 10.1179/146532805X45656
10. Overberg J. 'Skipping the quality abracadabra': academic resistance to quality management in Finnish higher education institutions and quality managers' strategies to handle it. Quality Higher Ed. 2019 Nov;25(3):227-44. doi: 10.1080/13538322.2019.1685656
11. Vogel L. Educators propose "flipping" medical training. CMAJ. 2012 Sep;184(12):E625-6. doi: 10.1503/cmaj.109-4212
12. Cherkasova OA, Cherkasova SA. Educational technologies in natural sciences. Vestn Nauki Obrazovaniia. 2016;(8):7-9. (In Russ.)
13. Ignateva Elu. Implementation of federal state educational standards in the university: analysis of experience. Vestn Sever (Arkt) Feder Un-ta Ser Gumanitar Sotsial Nauki. 2015;(1):150-5. (In Russ.)
14. Elovskaja SV, Cherniaeva TN. Interactive Learning in Higher Education. Izv Sarat Un-ta Novaia Ser Ser Akmeologiya Obrazovaniia Psikhologiya Razvitiia. 2019;8(1):83-7. (In Russ.)
15. Aleksandrov EA, Shulman MG. Formation of an innovative educational environment of higher education as a fact of enhancing the cognitive activity of students: foreign experience. Vestn TGPU. 2018;(1):116-22. (In Russ.)
16. On the approval and implementation of the Federal State Educational Standard of Higher Professional Education in the direction of training 060500 Nursing (qualification (degree) "Bachelor": prikaz M-va obrazovaniia i nauki Ros Federatsii, 17 ianv 2011 g, № 57. Available from: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgos/6/20111115124559.pdf> [Accessed 07th July 2021]. (In Russ.)

17. Vasilenko VG. Game Methods of Conducting Studies in Higher Education. Vestn RMat. 2014;(1):84-94. (In Russ.)
18. Whitton N, Lanqan M. Fun and games in higher education: an analysis of UK student perspectives. Teach Higher Educ. 2019;24(8):1000-13. doi: 10.1080/13562517.2018.1541885
19. Baid H, Lambert N. Enjoyable Learning: The Role of Humour, Games, and fun Activities in Nursing and Midwifery Education. Nurse Educ Today. 2010 Aug;30(6):548-52. doi: 10.1016/j.nedt.2009.11.007
20. Mark E. Student Satisfaction and the Customer Focus in Higher Education. J Higher Educ Policy Management. 2013 Jan;35(1):2-10. doi: 10.1080/1360080X.2012.727703
21. Bizunkov AB, Sitnikov VP, Morozova EA. Innovative technologies in teaching otorhinolaryngology. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2009;(1):133-6. (In Russ.)
22. Nechaeva TV, Lozhkomoeva EN. Features of the use of business and role-playing learning games in the field of higher education. Mir Nauki Kul'tury Obrazovaniia. 2018;(2):261-4. (In Russ.)
23. Makarius E. Edutainment: Using Technology to Enhance the Management Learning Experience. Management Teach Rev. 2017 Mar;2(1):17-25.
24. Corona F, Cozzarelli C, Palumbo C, Sibilio M. Information technology and edutainment: Education and Entertainment in the age of interactivity. Int J Digital Lit Digital Competence. 2013 Jun;4(1):12-8.
25. Dachner AM, Polin B. A systematic approach to educating the emerging adult learner in undergraduate management courses. J Management Educ. 2016 Apr;40(2):121-51.

Submitted 19.05.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Бизунков А.Б. – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Криштопова М.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Bizunkov A.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Krishtopava M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Otorhinolaryngology, 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 оториноларингологии. E-mail: dr.aleksandr@list.ru – Бизунков Александр Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Otorhinolaryngology. E-mail: dr.aleksandr@list.ru – Alexander B. Bizunkov.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ПРОФЕССИОНАЛЬНУЮ САМОИДЕНТИФИКАЦИЮ СТУДЕНТОВ ИХ УЧАСТИЯ В РАБОТЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19

ШУЛЬМИН А.В.¹, ГЕРБЕРГ А.А.¹, ТИХОНОВА Н.В.²

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

²Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 89-97.

RESEARCH ON THE IMPACT OF PARTICIPATION IN THE WORK OF MEDICAL INSTITUTIONS RENDERING ASSISTANCE TO PATIENTS WITH COVID-19 ON THE STUDENTS' PROFESSIONAL SELF-IDENTIFICATION

SHULMIN A.V.¹, GERBERG A.A.¹, TIKHONOVA N.V.²

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

²Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2021;20(4):89-97.

Резюме.

Целью исследования явилось изучение влияния на профессиональную самоидентификацию студентов их участия в работе медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с COVID-19.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе УО «ВГМУ». Группа включения: студенты IV-VI курсов лечебного факультета, принимавшие участие в работе студенческих медицинских отрядов для оказания помощи пациентам в период эпидемического подъёма заболеваемости респираторными инфекциями, в том числе коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Опрос проводился в форме анонимного анкетирования. Для сегментации опрошенных по определённым признакам в зависимости от ответов использовался метод «Дерево решений».

Результаты. В ходе проведённого исследования установлено, что в 1,8 раза чаще на вопрос «В какой степени Вам удавалось сочетать работу и учёбу?» ответ «всё удалось отлично» встречался у студентов, которые указали наличие у них куратора, помогавшего справляться с профадаптационными трудностями. Чем выше была самооценка личного уровня знаний и умений, тем чаще студенты выбирали ответ о том, что они определённо не собираются уходить из медицины и менять профессию.

Закключение. Исходя из данных анкетирования, одним из наиболее значимых факторов, влияющих на адаптацию и развитие практических навыков, является качественная работа преподавателей университета и врача-куратора. Важную роль в профессиональной адаптивности играет решение психоэмоциональных проблем работающих студентов посредством установления их тесного взаимодействия с социально-педагогической и психологической службой университета, профессиональными тренинговыми центрами.

Ключевые слова: профессиональная адаптация и самоидентификация студентов-медиков, работа студентов в период пандемии COVID-19, ожидания студентов-медиков, мотивация выбора профессии, метод «Дерево решений».

Abstract.

Objectives. To study the impact of participation in the work of medical institutions providing assistance to patients with COVID-19 on the professional self-identification of students.

Material and methods. The study was carried out on the basis of the educational institution «VSMU». Inclusion group:

medical students of the 4th-6th years who took part in the work of medical teams providing assistance to patients during the period of an epidemic rise in the incidence of respiratory infections, including SARS-CoV-2 coronavirus one. The survey was conducted in the form of an anonymous questionnaire. To segment the respondents according to certain criteria, depending on their answers, the «decision tree» method was used.

Results. In the course of the study, it has been found that 1.8 times more often the question «To what extent did you manage to combine your work and studies?» the answer «everything turned out well» was given by the students who indicated that they had a curator who helped them to cope with their professional adaptation difficulties. The higher the self-esteem of the personal level of knowledge and skills was, the more often students chose the answer that they were definitely not going to leave medicine and change their profession.

Conclusions. Based on the survey data, one of the most significant factors influencing the adaptation and development of practical skills is the high-quality work of university teaching staff and a physician-curator. An important role in professional adaptability is played by the solution of psychoemotional problems of working students through the establishment of their close interaction with the social, pedagogical and psychological service of the university, professional training centers.

Key words: professional adaptation and self-identification of medical students, students' work during the COVID-19 pandemic, expectations of medical students, motivation for choosing a profession, the «decision tree» method.

Распространение пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), привело к большой нагрузке на национальную систему здравоохранения. Это проявилось в том числе и в дефиците медицинских кадров. Чтобы повлиять на ситуацию, на помощь врачам в работе с пациентами с коронавирусной инфекцией были направлены студенты старших курсов медицинских университетов Беларуси. Студентам было предоставлено право работать на должностях медицинских работников в соответствии с уровнем их теоретической подготовки и практических навыков [1].

В период эпидемического подъёма заболеваемости респираторными инфекциями, в том числе коронавирусной инфекцией, на помощь организациям здравоохранения было направлено 424 студента лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета (студенты 4 курса – 31 человек, 5 курса – 145, 6 курса – 248 человек). По инициативе ректора университета, профессора А.Т. Щастного были сформированы студенческие медицинские отряды, которые направлялись в больницы и поликлиники Витебска (229 студентов) и Витебской области (Орша – 10 человек; Полоцк – 9 человек; Новополоцк – 18 человек; Лепель – 4 человека; Верхнедвинск – 1; Глубокое – 1; Дубровно – 1). Всего 330 студентов были трудоустроены в соответствии с трудовым законодательством, 94 – оказывали помощь в качестве волонтеров. Студенты отрядов работали в качестве участковых и процедурных медицинских сестёр, помощников врача, а также

трудились в call-центрах поликлиник, выездных бригадах скорой медицинской помощи.

В рамках изучения дисциплины «Профессиональная коммуникация в медицине» многие старшекурсники отмечали, что при работе в условиях сложной эпидемиологической обстановки испытали сильный стресс и имели трудности в применении имеющихся знаний. Некоторые даже задумались о правильности выбора профессии и своём желании остаться в медицине. Объяснение, что данные затруднения являются результатом пока ещё незавершённого образования и недостаточности знаний, не представляется состоятельным, так как в большинстве своём в работе участвовали студенты выпускного курса.

С целью выяснения причин возникших проблем и выработки рекомендации по повышению профессиональной адаптивности студентов-медиков при работе в сложных эпидемиологических условиях в апреле 2021 г. с разрешения ректора университета был проведён социологический опрос студентов IV-VI курсов лечебного факультета ($\Sigma = 90$), помогавших практическому здравоохранению в период сложной эпидемиологической обстановки.

На основании результатов социологического исследования были проанализированы следующие проблемные моменты профессиональной адаптации и самоидентификации, которые испытывали студенты в условиях работы в неблагоприятной эпидемической обстановке: соотношение первичной мотивации при выборе профессии врача и причин последующего изменения ожиданий некоторых студентов с появлением у них

установок на смену профессии; влияние эмоционально-стрессовых переживаний (восприятие смерти, боязнь заболеть и (или) заразить близких) на работу и учёбу.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе УО «ВГМУ». Группа включения: студенты IV-VI курсов лечебного факультета, принимавшие участие в работе студенческих медицинских отрядов для оказания помощи пациентам в период эпидемического подъёма заболеваемости респираторными инфекциями, в том числе и коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

В качестве значимых переменных были взяты пол, курс, место работы и тип организации здравоохранения. В результате были опрошены: 53,3% юношей и 46,7% девушек; 65,5% респондентов составили 6-курсники, 25,6% – студенты 5 курса, 8,9% – 3-4-курсники; 77,8% работали в организациях здравоохранения г. Витебска, 22,2% – Витебской области; 45,5% опрошенных основную часть времени работали в стационарах, 47,8% – в поликлиниках, 6,7% – членами выездных бригад скорой медицинской помощи.

Вопросы анкеты были представлены в форме бинарных ответов и ранговых шкал, некоторые вопросы – в виде развёрнутых ответов до одного-двух предложений. Опрос проводился в форме анонимного анкетирования. Результаты были внесены в электронную базу данных и обработаны с помощью программы IBM SPSS statistics 22. Исследование проводилось в марте – апреле 2021 года.

Анализ качественных признаков осуществлялся в форме относительных величин с расчётом стандартной ошибки доли. Для ранговых и непараметрических количественных признаков применялись мода (Mo), медиана (Me), центили (P25, P75) и другие непараметрические критерии сравнительных статистик и статистик связи. Для сегментации опрошенных по некоторым признакам, в зависимости от ответов, использовался метод «Дерево решений». Уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных проведённого исследования указывает на то, что респонденты (студенты IV-VI курсов лечебного факультета УО «ВГМУ»)

обозначили как позитивные моменты в организации труда студентов-медиков в период их работы во время пандемии COVID-19, так и ряд проблем, для осмысления и разрешения которых была проведена форсайт-сессия.

Согласно данным опроса, учёба в университете в целом оправдала ожидания 94,5% опрошенных студентов. Качественную организацию возможности совмещения работы и учёбы в период сложной эпидемиологической обстановки положительно оценили 85,5% участников опроса, в том числе на «отлично» – 53,3% опрошенных студентов.

Для укрупнения групп ответ на вопрос анкеты №10 «В какой степени Вам удавалось совмещать работу и учёбу?» был разделен на тех, кто отвечал «всё удалось отлично» и остальных. Результаты построения «Дерева решений» методом CHAID (Chi-square automatic interaction detection) представлены на рисунке 1.

По полученным данным в группе «Всё удалось отлично» 53,3% (48 человек), при ответе на вопрос №13 «Был ли у Вас во время работы постоянный врач-куратор и как складывались отношения с ним?» наиболее часто выбирали вариант ответа «Был, и он помогал мне в решении сложных ситуаций» 66,7% (32 человека). Среди студентов, у которых были разной степени сложности в сочетании работы и учёбы, чаще выбирали ответы о проблемах во взаимодействии с куратором, в частности: «Был, но я с ним практически не общался», «У меня врачи-кураторы часто менялись», «Может и был, но я об этом ничего не знаю» (46,7%; 42 человека) ($p < 0,05$).

Анализ ответа на вопрос №4 «Оцените, пожалуйста, Ваш личный уровень знаний и умений для работы в реальных условиях» по 10-балльной шкале, от «совсем не готов, 1 балл», до «полностью готов, 10 баллов» позволил выявить следующую закономерность.

Статистически значимо ($p < 0,05$) между самооценкой готовности к работе в практике и вопросом №17 «Не возникло ли у Вас теперь желание уйти из медицины и сменить профессию?» ответы на вопросы были сгруппированы: группа 1 – ответ «Определённо нет» (62,2%; 56 человек, Me – 7,3, P25=6,22, P75=8,22); группа 0 – вошли ответы тех, кто задумывается, сомневается или определённо хочет сменить сферу деятельности (37,8%; 34 человека, Me – 6,21, P25=5,19, P75=7,15) (рис. 2, 3).

При включении в «Дерево решений» вопроса №19 (рис. 4) была обнаружена зависи-

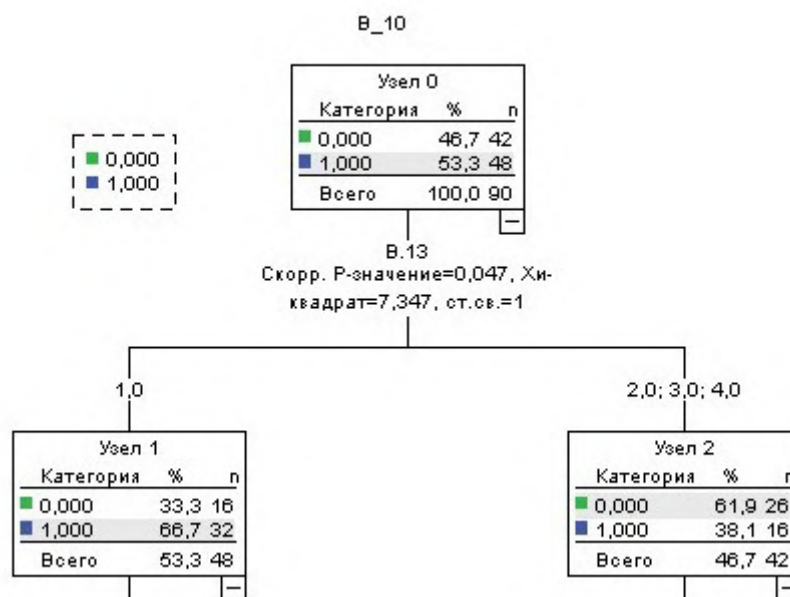


Рисунок 1 – «Дерево решений» для вопроса анкеты №10 «В какой степени Вам удавалось совмещать работу и учёбу?» методом CHAID: 1 – все удалось отлично; 0 – остальные ответы.

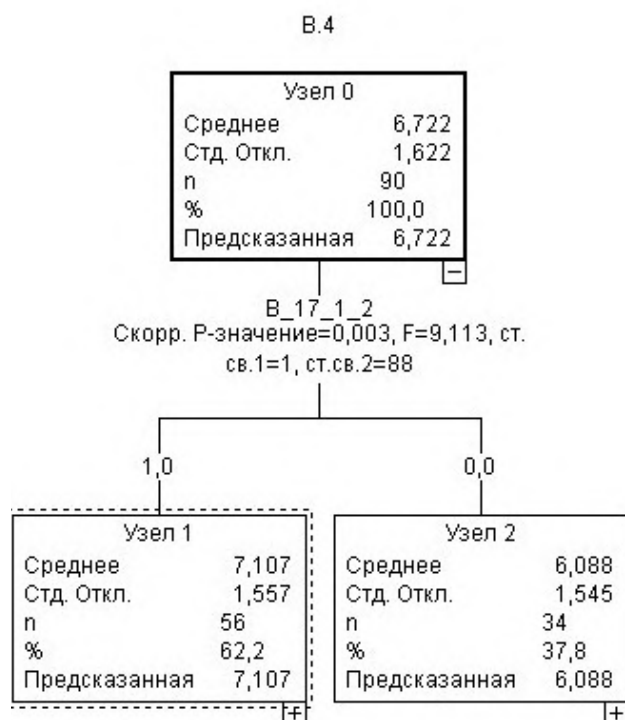


Рисунок 2 – «Дерево решений» для вопроса анкеты №4 «Оцените, пожалуйста, Ваш личный уровень знаний и умений для работы в реальных условиях» методом CHAID.

мость от ведущего фактора выбора медицины в качестве своей профессии (вопрос №1) – личного интереса к работе именно в этой сфере (ответ №1, 0 – остальные ответы).

Фактически среди тех, кто шёл в профес-

сию по ощущению своего призвания и был уверен в том, что пойдёт помогать практическому здравоохранению в подобных ситуациях, снова встречались в 2,5 раза чаще, чем при других мотивациях (34,4% и 13,8% соответственно).

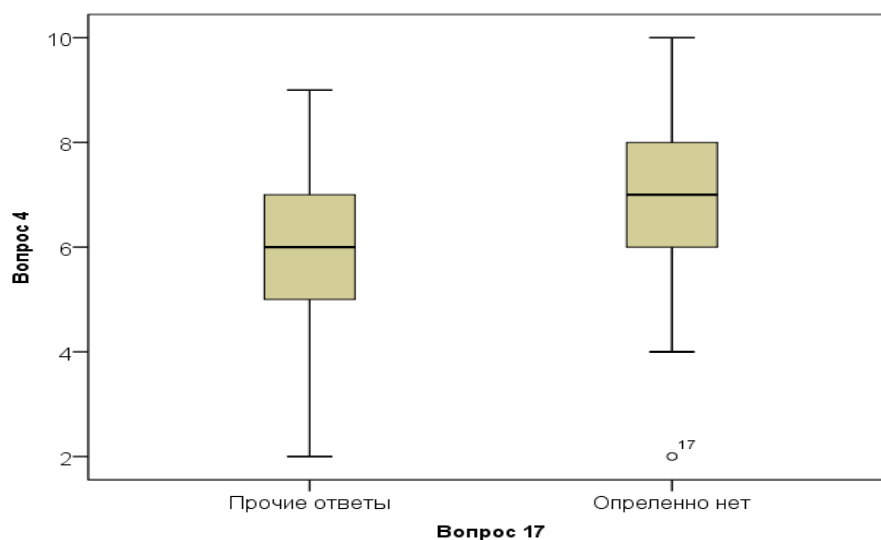


Рисунок 3 – Коробчатая диаграмма для вопроса анкеты №4 «Оцените, пожалуйста, Ваш личный уровень знаний и умений для работы в реальных условиях» и для вопроса анкеты №17 «Не возникло ли у Вас теперь желание уйти из медицины и сменить профессию?».

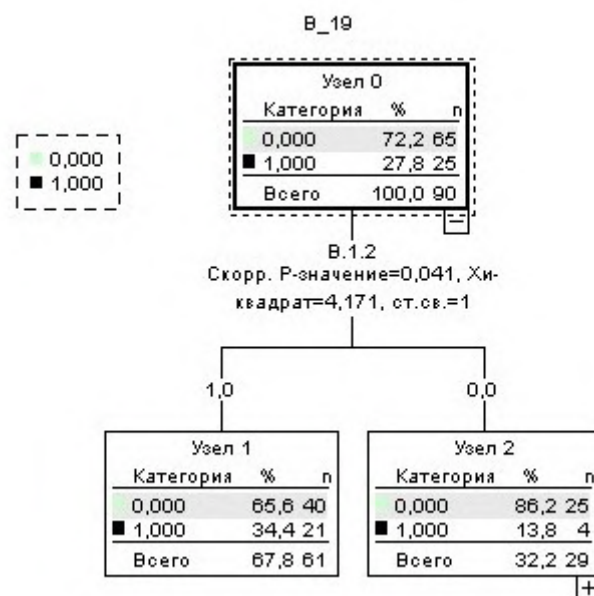


Рисунок 4 – «Дерево решений» для вопроса анкеты №19 «Если в будущем, пока Вы ещё будете учиться, вновь возникнет необходимость помогать практическому здравоохранению, то Вы согласитесь?» методом CHAID:

1 – определенно да, у меня уже есть опыт; 0 – остальные ответы.

Кроме того, были выявлены слабо выраженные (шкала Чеддока) положительные, статистически значимые корреляции между длительностью стажа работы в медицинской организации и самооценкой по навыку установления взаимоотношений с пациентами (0,21) и коллегами (0,24), а также умеренной силы для умения «совершать реанимационные действия» (0,38).

В целях осуществления самоанализа полу-

ченных данных и выработки рекомендаций, которые должны в перспективе помочь студентам в профессиональной адаптации на рабочем месте, 6 мая 2021 г. на базе УО «ВГМУ» была проведена форсайт-сессия (от англ. foresight – «предвидение»). В мероприятии принимали участие 20 студентов лечебного факультета, работавших в период пандемии, а также приглашённые эксперты и спикеры. На основании пожеланий студентов,

высказанных при анкетировании, и в рамках командной работы участники форсайта выработали следующие предложения:

1. Усилить практическую составляющую в обучении через организацию своеобразного «центра занятости». Для этого вузу и организациям здравоохранения необходимо прийти к соглашению о сотрудничестве по данному вопросу. При реализации проекта лучше всего было бы задействовать профсоюзный комитет студентов. Студенты, заинтересованные в расширении своих знаний и практических навыков, будут иметь возможность обращаться в профком, где будет сформирована база данных. Таким образом, при посредничестве администрации университета устанавливается сотрудничество между профкомом студентов и организациями здравоохранения. Организации здравоохранения будут сообщать университету о появлении вакансий для студентов либо о резервировании для них ставок среднего / младшего медперсонала. По мере необходимости из базы данных подбираются более подходящие для появившейся вакансии студенты с дальнейшим предложением по направлению их на работу.

Предложенный подход позволит студентам не тратить силы и время на поиски подработки, а также расширит возможности по улучшению их практической подготовки. Задача современного вуза – это развитие не только интеллектуальных способностей студента, но и практическая мотивация к процессу самостоятельного учения и развития, расширение креативного потенциала [2].

2. Для решения проблемы стрессов, эмоциональных перегрузок, усиления мотивации необходимо скорректировать работу социально-педагогической и психологической службы университета. В ситуациях массового привлечения студентов для помощи практическому здравоохранению выделять для работы с данными студентами отдельное должностное лицо из числа сотрудников социально-педагогической и психологической службы университета для решения обозначенных проблем (график работы этого сотрудника не должен совпадать с графиком работы студентов). Организовать «телефон доверия» для оказания экстренной психологической помощи.

Также во время массового привлечения студентов к работе, а в перспективе и на постоянной основе, администрации вуза возможно было бы установить взаимодействие с профессиональными тренинговыми центрами для проведения с

работающими студентами мотивирующих тренингов (периодичность устанавливать из реальной необходимости и успешности данной формы работы в конкретных группах). Это способно оказать эффективную помощь студентам в решении их психоэмоциональных проблем.

3. Участниками форсайта было признано, что у студентов нет достаточного уровня понимания важности работы первичного звена здравоохранения. С целью популяризации и преодоления стереотипов о работе врача общей практики необходимо расширить возможность посещения различных амбулаторно-поликлинических баз для изучения специфики организации и работы первичной медико-санитарной помощи.

4. Студенты отметили, что идея их участия в работе call-центров поликлиник хорошая, особенно для средних курсов (III-IV курсы), когда «теории уже достаточно, а практики мало». Поэтому необходимо и дальше привлекать студентов к данному виду работы. Это позволяет систематизировать имеющиеся знания: студенты учатся опрашивать пациентов и собирать анамнез; изучать и анализировать симптоматику; видеть, какие нозологические формы встречаются чаще; изучать сроки временной нетрудоспособности, а также на практике совершенствовать коммуникативные навыки. Для усиления мотивации и развития практических поликлинических и коммуникативных навыков ввести в обязательном порядке в учебный процесс отработку практического навыка работы в call-центре.

5. Специфическим для медицинской практики является тот факт, что объектом и субъектом всех актов выступает сам человек. В центре внимания медицины находятся такие понятия, как здоровье и патология, жизнь и смерть. Раскрытие пациенту диагноза, характера и степени тяжести заболевания, прогноза, лечения, возможного неблагоприятного исхода, психологическая поддержка пациента и его родственников – сложнейшие этико-деонтологические задачи для врача [3, 4]. Поэтому для лучшего понимания процессов смерти и умирания необходимо, начиная со II курса, в рамках развития волонтерского движения организовывать посещения студентами паллиативных центров и хосписов.

6. Нужно расширить практику просмотра учебных фильмов по проблеме общения с пациентами и их родственниками, по вопросам эмоционального выгорания, вопросу отношения к теме смерти и умирания.

7. Для развития профессиональных коммуникативных навыков возможно применять метод моделирования клинических случаев в паре «студент-студент», когда студент младшего курса изображает пациента для студента старшего курса офлайн или по телефону (имитация call-центра).

8. В дополнение к дисциплинам коммуникативного блока необходимо изучение «Конфликтологии» как дисциплины по выбору.

9. Для работающих в период сложной эпидемиологической обстановки студентов желательно контролировать рациональность режима их работы и учёбы, при необходимости осуществляя корректировку.

Перенести в систему дистанционного обучения максимально возможное количество изучаемого учебного материала, но без ущерба для качества получаемых знаний. Засчитать работу в организациях здравоохранения в качестве сдачи практических навыков на оценку 9-10 по соответствующей дисциплине при положительном отзыве заведующего отделением и врача-куратора с места работы.

10. В рамках форсайта участники выявили потребность в налаживании связей между студентами и недавними выпускниками – молодыми специалистами. Именно реальный живой опыт, передаваемый недавними выпускниками, которые участвовали в форсайт-сессии, оказался очень востребован студентами. Исходя из этого, необходимо оказывать помощь студентам в выборе профиля субординатуры через организацию на III-IV курсах встреч с молодыми специалистами – врачами-практиками (желательно выпускниками университета) в форме форсайтов, тренингов, информационных бесед с обсуждением проблемных моментов из их практики.

Кроме того, необходимо проводить интервью с опытными врачами с разбором их клинических примеров. Это будет способствовать развитию у студентов клинического мышления.

Заключение

1. В современных условиях дефицита кадров в здравоохранении чрезвычайно важно поддерживать профессиональные установки студентов-медиков, компетентность которых связана как со способностью решать различные профессиональные проблемы, включающие постановку диагноза, назначение лечения и решение вопросов повседневной социальной жизни пациентов

с учётом имеющейся патологии, так и с приобретением навыков самообразования, критического мышления, самостоятельной работы, самоорганизации и самоконтроля, работы в команде, прогнозирования результатов и возможных последствий разных вариантов решения [5].

2. Проведённое исследование помогло проанализировать проблемы профессиональной адаптации и самоидентификации у студентов-медиков старших курсов УО «ВГМУ», помогавших работе практического здравоохранения в период сложной эпидемиологической обстановки, связанной с распространением пандемии COVID-19.

3. В результате анализа данных с использованием метода «Дерево решений» были выявлены следующие закономерности: установлено, что в 1,8 раза чаще на вопрос «В какой степени Вам удавалось сочетать работу и учёбу?» ответ «Всё удалось отлично» встречался у студентов, которые указали наличие у них куратора, помогавшего справляться с профадаптационными трудностями; чем выше была самооценка личного уровня знаний и умений, тем чаще студенты выбирали ответ о том, что они определённо не собираются уходить из медицины и менять профессию; студенты, которые указали на то, что выбрали медицину вследствие личного интереса к работе в данной сфере, в 2,5 раза чаще указывали на свою готовность помогать практическому здравоохранению в подобном формате; есть прямая слабо выраженная связь между длительностью стажа подработки в медицинских организациях и самооценки навыка установления взаимоотношений с пациентами и коллегами, а также умеренной силы прямая связь для умения совершать реанимационные действия.

4. Совместно со студентами, которые привлекались к работе в практическом здравоохранении в сложных эпидемиологических условиях, был выработан ряд предложений, которые должны помочь студентам в преодолении выявленных профадаптационных проблем. Все предложения были выработаны при непосредственном участии представителей целевой группы (студентов-медиков).

Литература

1. О порядке привлечения обучающихся к участию в оказании медицинской помощи пациентам и занятию деятельностью, связанной с обращением лекарственных средств, фармацевтических субстанций и лекарственных растительного сырья, и об особенностях прохождения

практики студентами учреждений высшего образования, осуществляющих обучение по профилю образования «Здравоохранение»: постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 20.09.2012 г. № 143: в ред. постановления М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 11.12.2015 г. № 118 // Pravo.by [Электронный ресурс]: Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226469&p1=1>. – Дата доступа: 14.09.2021.

2. Никонов, А. Н. Роль интенсивных технологий в активизации практикоориентированного обучения в вузе / А. Н. Никонов, А. А. Герберг, А. П. Тимофеева // Медицинское образование XXI века: практикоориентированность и повышение качества подготовки специалистов: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т»; [гл. ред. А. Т. Щастный; редкол.: Н. Ю. Коневалова и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2018. – С. 63–65.
3. Кулик, С. П. Основные парадигмы современной философии науки и своеобразие медицины / С. П. Кулик, В. С. Сайганова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г.: в 2 ч. / М-во здравоохранения

Респ. Беларусь, УО «Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т»; [ред. А. Т. Щастный; зам. ред. С. А. Сушков; ред. совет: Адашкевич В. П. и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2018. – Ч. 2. – С. 717–719.

4. Герберг АА, Этические аспекты взаимодействия медицинских работников с онкологическими пациентами и их родственниками / А. А. Герберг, А. В. Шульмин, А. П. Тимофеева // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 75-й науч. сес. ВГМУ (29–30 янв. 2020 г.) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т»; [ред. А. Т. Щастный; зам. ред. С. А. Сушков; ред. совет: Адашкевич В. П. и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2020. – С. 578–580.
5. Королёв, М. Г. Развитие компетенций у студентов медицинского вуза в условиях контекстного обучения / М. Г. Королёв // Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 15 дек. 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т»; [гл. ред. А. Т. Щастный; редкол.: Н. Ю. Коневалова и др.]. – Витебск, 2017. – С. 552–555.

Поступила 11.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. On the procedure for involving students in the provision of medical care to patients and activities related to the circulation of medicines, pharmaceutical substances and medicinal plant raw materials, and on the specifics of the practice of students of institutions of higher education that provide training in the field of education "Health" postanovlenie M-va zdravookhraneniia Respubliki Belarus' ot 20.09.2012 g. № 143: v red postanovleniia M-va zdravookhraneniia Respubliki Belarus' ot 11.12.2015 g. № 118. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Rosp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226469&p1=1>. [Accessed 14th September 2021]. (In Russ.)
2. Nikonov AN, Gerberg AA, Timofeeva AP. The Role of Intensive Technologies in Enhancing Practice-Oriented Learning in Higher Education. V: M-vo zdravookhraneniia Rosp. Belarus', UO «Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t»; [Shchastnyi AT, gl red; Konevalova NIu, i dr, redkol]. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: praktikoorientirovannost' i povyshenie kachestva podgotovki spetsialistov: sb materialov Rosp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. P. 63-5. (In Russ.)
3. Kulik SP, Saiganova VS. Basic Paradigms of Modern Philosophy of Science and the Peculiarity of Medicine. V:

M-vo zdravookhraneniia Rosp Belarus', UO «Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t»; [Shchastnyi AT, red; Sushkov SA, zam red; Adaskevich VP, i dr, red. совет]. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 73-i nauch ses VGMU, 29–30 ianv 2018 g: v 2 ch. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. Ch 2. P. 717-9. (In Russ.)

4. Gerberg AA, Shulmin AV, Timofeeva AP. Ethical Aspects of Medical Workers' Interaction with Cancer Patients and their Relatives. V: M-vo zdravookhraneniia Rosp Belarus', UO «Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t»; [Shchastnyi AT, red; Sushkov SA, zam red; Adaskevich VP, i dr, red совет]. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 75-i nauch ses VGMU (29–30 ianv 2020 g.). Vitebsk, RB: VGMU; 2020. P. 578-80. (In Russ.)
5. Korolev MG. Development of competencies of medical students in a contextual learning environment. V: M-vo zdravookhraneniia Rosp Belarus', UO «Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t»; [Shchastnyi AT, gl red; Konevalova NIu, i dr, redkol]. Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiia v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniia: sb materialov Rosp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, 15 dek 2017 g. Vitebsk, RB; 2017. P. 552-5. (In Russ.)

Submitted 11.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Шульмин А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-8255>;

Герберг А.А. – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9785-4779>;

Тихонова Н.В. – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9560-7264>.

Information about authors:

Shulmin A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Management and Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-8255>;

Gerberg A.A. – senior lecturer of the Chair of Public Health & Health Service with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9785-4779>;

Tikhonova N.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Public Health & Health Service, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9560-7264>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра менеджмента и маркетинга фармации. E-mail: gydwin@bk.ru – Шульмин Андрей Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Management and Marketing of Pharmacy. E-mail: gydwin@bk.ru – Andrei V. Shulmin.

К ЮБИЛЕЮ ЛЮДМИЛЫ ГЕРАСИМОВНЫ ОРЛОВОЙ 85 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



*Хорошему учителю достаточно
иметь только два качества –
большие знания и большое сердце.
Л.Н. Толстой*

У каждого из нас в памяти своя студенческая тропинка. Проходят годы, и эта тропинка становится большой дорогой длиною в жизнь, и очень важно, кто идет рядом, кто открывает человеку окно в мир профессии. Педагог – это призвание. Педагогами не рождаются – ими становятся. Таким педагогом с большой буквы является Людмила Герасимовна Орлова, доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. Более 60 лет Людмила Герасимовна отдала служению нашему университету, кафедре биохимии, студентам, любимой работе. А словно бы только вчера она блестяще, с красным дипломом, окончила Витебский государственный медицинский институт, поступила в очную аспирантуру по биохимии, защитила кандидатскую диссертацию, осталась работать на кафедре и обрела профессию на всю жизнь, посвятив ей себя без остатка и ни разу не пожалев об этом.

Её педагогическая биография – это непрерывное совершенствование, постоянная учёба, постижение педагогического мастерства. Преподаватель биохимии, заведующая кафедрой биохимии, заместитель декана лечебного факультета – таковы ступени её педагогической карьеры. Уже не один год Людмила Герасимовна является членом Совета фармацевтического факультета, внося свой неоценимый вклад в качество образовательного процесса в медицинском вузе. Она является соавтором всех учебно-методических пособий по биохимии для студентов второго курса лечебного и третьего курса фармацевтического факультета. С самого начала своей трудовой деятельности Людмила Герасимовна активно занимается научной работой. Она является автором более 120 научных трудов и монографии. Только за последние пять лет ею опубликовано 15 научных работ.

Как человека творческого и талантливого, Людмилу Герасимовну всегда отличает стремление уйти в преподавательской деятельности от обыденности и однообразия. Она виртуозно владеет предметом, ярко и динамично преподает биохимию, студенты всегда с нетерпением ждут её лекции и занятия. На протяжении многих лет студенты при проведении анонимного анкетирования отмечают Людмилу Герасимовну как лучшего преподавателя и лучшего лектора. Из отзывов студентов «...Великий человек и преподаватель с огромным опытом и багажом знаний... С НЕЙ БИОХИМИЯ – СЧАСТЬЕ!».



Коллектив кафедры биохимии, 1974 г.



Доцент Л.Г. Орлова на кафедре биохимии, 1975 г.

А сколько студентов прошло за многие годы через её добрые руки и каждый из них был для неё ребёнком! Сколько выпускников лечебного и фармацевтического факультетов при встрече с Людмилой Герасимовной с любовью и глубоким уважением говорят слова благодарности и признательности.

У Людмилы Герасимовны с лёгкостью получается буквально всё, к чему бы она ни прикасалась, будь то занятия, лекции, консультации к экзамену, методическая и научная работа. Она успевает делать всё, не становясь суетливой, в каждое дело вносит «изюминку», заражая своим энтузиазмом, вселяя коллегам веру в успех. «Педагог педагогов» – именно так называют Л.Г. Орлову сотрудники кафедры биохимии. И это не случайно: на кафедре биохимии нет сотрудника, который не был бы её учеником. В каждом коллеге она отмечает сильные стороны, начинающих кропотливо и тактично учит тонкостям педагогического мастерства. За советом к ней приходят и опытные, и молодые, и для каждого у Людмилы Герасимовны находится доброе слово. Её всегда отличают обаяние и широкая эрудиция, простота и интеллигентность, скромность и целеустремлённость, требовательность и чуткость.

Труд Людмилы Герасимовны отмечен также и администрацией университета: в 1970 г. она награждена юбилейной медалью «За доблестный труд», в 1972 г. – значком «Отличник здравоохранения», в 1973 г. отмечена знаком «Победитель социалистического соревнования 1973 г.» и в 1979 г. – грамотой Министерства образования СССР. В 2002 году – наручными часами от ректора ВГМУ, в 2004 г. – почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» в связи с 70-летием ВГМУ, а в 2015 г. – медалью «Ветеран труда ВГМУ». Людмила Герасимовна отмечена также множеством благодарностей, почетных грамот и денежных премий.

Уважаемая Людмила Герасимовна, коллектив кафедры биохимии поздравляет Вас со славным юбилейным Днем рождения! Здоровья Вам на долгие-долгие годы, пусть вера в лучшее не покидает Вас никогда. Пусть душевная гармония наполнит сердце радостью, спокойствием и умиротворением. Продолжайте радовать коллег и друзей своим жизнелюбием и оптимизмом и не переставайте удивлять своим профессионализмом.

*С уважением, коллектив кафедры общей и клинической
биохимии с курсом ФПК и ПК ВГМУ*

К ЮБИЛЕЮ АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВИЧА ОКОРОКОВА 80 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



4 августа 2021 года исполнилось 80 лет со дня рождения профессора Огорокова Александра Николаевича.

А.Н. Огороков родился 4 августа 1941 г. в г.Орше Витебской области. В 1958 г. он окончил среднюю школу № 7 в г. Орше с золотой медалью. В этом же году поступил на лечебный факультет Витебского государственного медицинского института, который с отличием окончил в 1964 г.

После окончания института А.Н. Огороков работал врачом-терапевтом Ветринской больницы Полоцкого района (1964-1966 гг.), учился в аспирантуре по терапии в Витебском медицинском институте на кафедре пропедевтики внутренних болезней (1966-1969 гг.). После окончания аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Функциональное состояние коры надпочечников при хронической пневмонии и легочном сердце». Уже в это время профессор А.Н.Огороков способствовал внедрению преподавания в Витебском медицинском институте эндокринологии как самостоятельной дисциплины.

С 1969 по 1982 гг. А.Н. Огороков работал ассистентом, а с 1982 по 1985 гг. - доцентом кафедры госпитальной терапии ВГМИ. В 1985 году на базе Витебского государственного медицинского института был организован факультет повышения квалификации для врачей-терапевтов. Профессор А.Н. Огороков был назначен первым заведующим кафедрой терапии ФПК.

В 2001 году А.Н. Огорокову было присвоено звание профессора.

С 28 июня 2001 г. А.Н. Огороков работает в должности профессора кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (с 2020 года – кафедра внутренних болезней и УЗД).

Профессор А.Н. Огороков – опытный и высококвалифицированный преподаватель, владеющий двумя специальностями – терапией и эндокринологией, постоянно повышающий свой профессиональный уровень. Он всегда старается быть в курсе всех достижений отечественной и зарубежной науки и практики по специальности, следит за всеми новинками в медицине, постоянно занимается самообразованием, в совершенстве владеет немецким и английским языками.

Характерной особенностью профессора А.Н. Огорокова является творческий подход к преподавательской работе, способность быстро внедрять все новое и передовое в практическую работу. Он является соавтором всех программ курсов повышения квалификации, проводимых на кафедре.

Следует отметить высокое лекторское мастерство профессора А.Н. Огорокова, его лекции высокоинформативны, современны, доступны. Он прекрасно проводит практические занятия, семинары, тематические дискуссии. Кафедра терапии ФПК ВГМИ была известна далеко за пределами Беларуси.

На лекции профессора А.Н. Огорокова приезжали врачи из всех уголков Советского Союза.

Слушатели и специалисты высоко оценивают его клинические разборы, на которых проводится тщательная оценка клинико-лабораторных данных пациента, дифференциальная диагностика заболевания, приводятся убедительные аргументы в пользу соответствующего диагноза, детально обсуждается лечение.

Профессор А.Н. Огороков является автором более 200 научных работ, опубликованных в научных сборниках ВГМУ, медицинских журналах Республики Беларусь и странах СНГ. Он регулярно выступает с докладами на научных сессиях ВГМУ, республиканских, международных, областных клинических и научно-практических конференциях.

Под руководством профессора А.Н. Огорокова подготовлены и успешно защищены 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Профессор А.Н. Огороков имеет высшую врачебную квалификационную категорию по терапии и выполняет большую лечебную работу. Он регулярно проводит обходы в областном эндокринологическом отделении, консультативные приемы по терапии и эндокринологии в клинике Витебского медицинского университета, консультирует пациентов в отделениях Витебской областной клинической больницы.

Профессор А.Н.Огороков осуществляет большую издательскую деятельность. Его книги получили широкую известность в Республике Беларусь и странах СНГ, ими пользуются врачи, клинические ординаторы, студенты высших медицинских заведений. Профессор А.Н. Огороков является автором 27 книг, среди них – «Руководство по диагностике болезней внутренних органов» в 10 томах, «Руководство по лечению заболеваний внутренних органов» в 5 томах (2-е издание, переработано и дополнено), «Неотложная эндокринология», «Подагра», «Язвенная болезнь», «Ревматоидный артрит», «Лекарственные препараты в практике врача» (в соавторстве с В.Ю. Мартовым), пособия для врачей по остеопорозу, метаболическому синдрому, лечению стабильной стенокардии, сахарному диабету, бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Профессор А.Н. Огороков уделяет большое внимание воспитательной работе со слушателями факультета повышения квалификации, читает лекции, посвященные творчеству художников Марка Шагала, Александра Исачева, Константина Васильева, Рубенса, Пуссена, проводит музыкально-поэтические беседы, посвященные представителям «Серебряного века русской поэзии».

А.Н.Огороков скромный, интеллигентный, доброжелательный, отзывчивый, исполнительный и пользуется большим авторитетом и уважением среди слушателей, сотрудников кафедры, университета и врачей витебских учреждений здравоохранения.

В 2006 году профессор А.Н. Огороков награжден медалью имени Франциска Скорины, а также почетными знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник образования Республики Беларусь», почетными грамотами ВГМУ, МЗ РБ, Витебского областного отдела здравоохранения. 26 марта 2017 года профессору А.Н.Огорокову присвоено звание Заслуженного врача Республики Беларусь.

Сотрудники кафедры и Витебского медицинского университета поздравляют Александра Николаевича Огорокова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни и творческих и профессиональных успехов!

К ЮБИЛЕЮ ВАСИЛИЯ СЕМЕНОВИЧА ГЛУШАНКО 75 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



*«Каждый выдающийся исследователь вносит
свое имя в историю науки не только собственными
открытиями, но и теми открытиями, к которым он
побуждает других»
Макс Планк*

Научно-педагогическая школа профессора В.С. Глушанко «Организация, управление и экономика здравоохранения» как вершина профессионального и научного пути (к 75-летию доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко и 30-летию научно-педагогической школы «Организация, управление и экономика здравоохранения»)

11 июля 2021 года исполнилось 75 лет заведующему кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктору медицинских наук, профессору Василию Семеновичу Глушанко, идейному вдохновителю и создателю научно-педагогической школы «Организация, управление и экономика здравоохранения».

Научно-педагогические школы (НПШ) учреждений высшего медицинского образования – это явление не только научное, но и общественное, учитывая роль, значение, характер и глубину социальных задач, стоящих перед системой здравоохранения.

Одной из примечательных особенностей учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» является наличие в нем множества авторитетных научно-педагогических школ, обеспечивающих развитие медицинской науки за счет интеграции научного мировоззрения прошлых, настоящих и будущих поколений.

«Школы» в науке являются неперенным постоянно действующим фактором их успеха и неразрывно связаны с именем ее лидера. Рождение НПШ кафедры общественного здоровья и здравоохранения «Организация, управление и экономика здравоохранения» по праву отождествляется с именем доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко, формирование и становление которой было начато в 1991 году.

Являясь руководителем и идейным вдохновителем НПШ кафедры общественного здоровья и здравоохранения, он не только сохраняет и продолжает традиции организации научно-исследовательской работы, но и ведет постоянный поиск по совершенствованию форм ее работы.

Исходя из теории управления, интенсивность формирования научно-педагогической школы в первую очередь определяется личностью научного руководителя, степенью его активности и заинтересованности в создании ее принципиальных основ. Стоит отметить, что весь профессиональный путь данного ученого неразрывно связан с наукотворческой деятельностью, о чем свидетельствуют данные его биографии.

Глушанко Василий Семенович родился 11 июля 1946 года в г.п. Лоев. В 1971 г. закончил Витебский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело», квалификация – врач.

С 1971 по 1975 г. – клинический ординатор кафедры психиатрии, заведующий отделением Витебской областной клинической психоневрологической больницы.

В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию во Львовском государственном медицинском институте. В г. Москве (1992 г.) защитил докторскую диссертацию по научной специальности «Социальная гигиена и организация здравоохранения» в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей.

Решением Аттестационной коллегии Республики Беларусь от 05.03.1993 года ему было присвоено ученое звание профессор по кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения и выдан первый в системе белорусского здравоохранения аттестат профессора.

В последующие годы (1975-1997) – старший научный сотрудник, руководитель отдела научной медицинской информации Витебского государственного медицинского института, ассистент, старший преподаватель, доцент кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения, заведующий подготовительным отделением, заместитель декана лечебно-профилактического факультета, руководитель подготовительного отделения.

Далее в Москве, в Государственном комитете СССР по народному образованию (1988 г.), получил ученое звание доцента по кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения.

С 1999 по 2006 гг. – декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров (ФПК и ПК).

Закончил факультет «Педагогики и психологии» УО ВГМУ (2002-2005 гг.) по специальности «Профессиональное обучение», квалификация – педагог.



Доклад Глушанко В.С. на Всесоюзной научной студенческой конференции медицинских, стоматологических, фармацевтических институтов (сентябрь 1969 г.)

С 1990 года и по настоящее время – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

Деятельность НПШ кафедры общественного здоровья и здравоохранения неразрывно связана с историей становления и развития учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (УО ВГМУ). На протяжении всей истории становления и развития сотрудниками кафедры проводились научные исследования по наиболее значимым медико-социальным проблемам.

Научные направления кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК посвящены исследованию состоянию здоровья населения, проблемам менеджмента, маркетинга, разработке оценочных механизмов каче-

ства жизни, медицинского обслуживания населения и ресурсосберегающих технологий, медицинской демографии, истории медицины и фармации, биоэтики, инновационным направлениям и технологиям подготовки медицинских кадров.

Хронологию научных исследований можно представить следующим образом:

- Заболеваемость взрослого населения Гомельской области, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС (1991 г.);
- Социально-экономическая и медико-социальная оценка процесса формирования здорового образа жизни населения и обоснование новых форм в развитии здравоохранения (1991-1993 гг.);
- Разработка медико-экономических критериев оценки труда врачей (1994-1996 гг.);
- Интегральная оценка используемых медицинских технологий и поиск оценочного механизма для эффективного управления ими (1997-1999 гг.);
- Теоретические и медико-организационные технологии управления лечебно-диагностическим процессом (2000-2002 гг.);
- Научное обоснование критериев оптимизации медицинских технологий и ресурсосбережения (2003-2008 гг.);
- Системный анализ повышения качества и эффективности управленческой деятельности в системе охраны здоровья населения (2009 г.);
- Изучение эффективности деятельности врачей общей практики в условиях совершенствования первичной медико-санитарной помощи (2010 г.);
- Разработка и внедрение критериев качества и эффективности управленческой деятельности в системе охраны здоровья населения (2011 г.);
- Изучение и разработка организационных, медицинских и фармацевтических составляющих интегрированной профилактики социально-значимых патологий (2013-2017 гг.);
- Обоснование организационно-управленческих решений при осуществлении медицинской и фармацевтической деятельности (2018-2022 гг.).

Многолетние научные наработки коллектива кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК нашли свое отражение в ряде учебно-методических изданий, внедренных в образовательный процесс не только нашей кафедры, но и других медицинских вузов страны и деятельности организаций здравоохранения.

Доктор медицинских наук, профессор Глушанко В.С. – автор более 800 научных и учебно-методических трудов, монографий, курсов лекций, учебников и учебных пособий на русском и английском языках; соавтор Национального учебника по дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение»: Пилипцевич, Н.Н. Общественное здоровье и здравоохранение / Н.Н. Пилипцевич, Т.П. Павлович, В.С. Глушанко и др. – Гриф Министерства образования – Минск: Новое знание, 2015. – 784 с.

Только за последнее десятилетие (2012-2021 гг.) при непосредственном участии профессора Глу-



Профессорско-преподавательский состав кафедры в 1997 г.

шанко В.С. по основным направлениям образовательного процесса кафедры профессорско-преподавательским составом подготовлены и изданы 23 учебно-методических издания: монографий - 1; электронных курсов лекций – 1; учебно-методических пособий – 14; методических рекомендаций – 2; пособий на английском языке – 5. Большинство из них имеет гриф УМО.

Отличительными особенностями деятельности «Школы» являются: общность научных интересов представителей НППШ и научная значимость рассматриваемых проблем; уровень научных результатов школы и ее признание за рубежом; стабильность и перспективы (в разрезе преемственности научных поколений) и роль научного лидера.

Высокая профессиональная эрудиция и энергичность позволяют В.С. Глушанко сочетать создание учебно-методических комплексов, в т.ч. на английском языке, развитие инновационных образовательных технологий с другими многочисленными видами деятельности. Он принимает активное участие в подготовке комплексных целевых программ и концепций развития здравоохранения страны и ее отдельных регионов. Профессор В.С. Глушанко в качестве заместителя председателя рабочей группы Совета Министров Республики Беларусь разрабатывал первую «Национальную программу демографической безопасности Республики Беларусь на 2007-2010 гг.» (утверждена Указом Президента № 135 от 26.03.2007 г.).

Доктор медицинских наук, профессор В.С. Глушанко занимается вопросами совершенствования планирования и координации ключевых для практического здравоохранения научных исследований, повышения результативности научно-инновационного развития медицины. Являлся Председателем экспертной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по проблемам организации здравоохранения, научным исследованиям и разработкам, направленным на обеспечение деятельности самого Министерства.

Он входит в состав редакционных советов ведущих рецензируемых журналов Республики Беларусь («Вопросы организации и информатизации здравоохранения», «Вестник ВГМУ», «Вестник фармации») и Российской Федерации («Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики», «Экономика здравоохранения и ОМС»).

Являясь членом двух Советов по защите диссертаций по общественному здоровью и здравоохранению, а также фармации, профессор Глушанко В.С. принял участие в экспертизе более 200 диссертаций.

Научно-педагогическая школа профессора В.С. Глушанко «Организация, управление и экономика здравоохранения» обеспечивает интеграцию образования, науки и практики на основе результативной реализации фундаментальных и прикладных научных исследований в области общественного здоровья, демографии, организации, управления и экономики здравоохранения, истории медицины, фармации и здравоохранения.

Под непосредственным руководством профессора В.С. Глушанко защищено 13 диссертаций. Являясь результатом большой исследовательской работы, его теоретические обобщения органически сочетаются с практической направленностью выводов.

В рамках единого научного направления под руководством профессора В.С. Глушанко была защищена докторская диссертация В.П. Дейкало «Лечение и медицинская реабилитация больных и инвалидов с повреждениями верхней конечности» (2003) и 9 кандидатских диссертаций:

Т.В. Колосова «Разработка методологии контроля качества и эффективности медицинских технологий» (1999);

К.И. Прощаев «Научное обоснование критериев результативности анестезиологического обеспечения и путей его оптимизации» (2000);

И.Г. Заборовская «Медико-социальные аспекты оценки и повышения эффективности медицинской помощи в офтальмологии (на примере катаракты)» (2005);

Аль-Холайди Махфуд «Этиопатогенетические, клинические и медико-организационные аспекты дебюта и лечения эпилепсии в зрелом возрасте» (2005);

А.М. Дятлова «Оценка эффективности медицинских технологий и организации медицинской помощи больным с мозговым инсультом» (2005);

В.В. Сиротко «Медико-социальные аспекты городского травматизма в современных условиях» (2006);

А.А. Марченко «Липидкорректирующие технологии на этапах восстановительной медицины в обеспечении профессионального здоровья (на примере работников железнодорожного транспорта)» (2008);

В.В. Люцко «Система оказания медицинской помощи больным инфекциями, передаваемыми половым путем, и механизмы повышения ее эффективности» (2009);

Н.А. Артеменко «Медико-социальная оценка эффективности деятельности врача общей практики и врача-терапевта участкового» (2011).

С 2016 года осуществляется подготовка специалистов II ступени высшего образования по специальности 1-79 80 23 «Общественное здоровье и здравоохранение».

Под руководством заведующего кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко подготовлены и успешно защищены следующие магистерские диссертации: Ореховой Л.И. «Дистресс как интегрированный фактор риска основных неинфекционных заболеваний и инновационные составляющие представления информации в процессе формирования культуры здоровья» (2017 г.); Рубановой О.С. «Ресурсосберегающие детерминанты улучшения индикаторов качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (на примере острых нарушений сердечного и мозгового кровообращения)» (2018 г.); Гайфулиной Р.И. «Комплаентность при сердечно-сосудистых заболеваниях как основополагающий фактор вторичной профилактики» (2019 г.).



Коллектив кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, 2019 г.

По результатам научных исследований докторантов, аспирантов и соискателей кафедры Министерством здравоохранения утверждены и внедрены в практическое здравоохранение 12 «Инструкций по применению» интегральных оценок, использованию квалитетрических методов, оценки социальной и медицинской эффективности как в здравоохранении в целом, так и в отдельных отраслях медицины.

НПШ способствует формированию творческой личности, являясь кузницей кадров, содействует профессиональному росту через развитие института наставничества; формирование методологического целостного мировоззрения и выработки дисциплины мышления. Кафедрой общественного здоровья и здравоохранения уделяется большое внимание подготовке высококвалифицированных специалистов с высшим образованием, конкурентоспособных на рынке труда.

Грамотное руководство и продуманное методическое сопровождение научно-исследовательских работ позволяют повысить их качество и подготовить конкурентоспособных и критически мыслящих



Профессор Глушанко В.С. с последователями НППШ и студенческим активом, 2020 г.

специалистов, готовых к постоянному совершенствованию своей профессиональной деятельности.

Хотелось бы отметить и внимание к личностному научному росту, которое всегда было особой сферой заботы научного руководителя в лице Василия Семеновича. Под его непосредственным руководством, старший преподаватель кафедры, магистр медицинских наук Орехова Л.И. завершает работу над диссертационным исследованием «Социально-дистрессовые детерминанты БСК и предпосылки их вторичной профилактики (на примере ИБС и инсультов)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение».

В марте 2021 года прошла предварительную экспертизу диссертация «Оптимизация мероприятий по снижению заболеваемости с временной нетрудоспособностью работников льноперерабатывающих предприятий» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» соискателя Ефремовой Л.А.

Профессором Глушанко В.С. осуществляется также огромная плодотворная работа по подготовке кадров на последипломном этапе. Им систематически проводятся занятия на ФПК и ПК для провизоров, руководителей органов здравоохранения, заместителей главных врачей, аспирантов, магистрантов, соискателей, клинических ординаторов и других специалистов системы здравоохранения страны.

В настоящее время НППШ в своей деятельности интегрирует решение теоретических и прикладных задач оптимизации развития медико-фармацевтического комплекса Республики Беларусь, ближнего и дальнего зарубежья. В частности, установлены связи и контакты с международными медицинскими учреждениями, поддерживаются партнерские отношения с иностранными университетами и научными организациями. Список подобного сотрудничества достаточно широк, и по каждому направлению достигнуты определенные результаты.

Профессор В.С. Глушанко участвовал в Международной учебной программе повышенного типа в Стокгольме (Швеция) «Развитие систем здравоохранения – практический подход» (International Training Programme on Health System Development a Practical Approach in Sweden (2005)). Принимал активное участие в создании проекта, посвящённого 10-летию сотрудничества Белорусского Общества Красного Креста и Швейцарского Красного Креста по «Укреплению Службы сестёр милосердия БОКК и развитию интегрированной медико-социальной помощи на дому» (2014 г.); в работе первого координационного Совета по здравоохранению на Евразийском пространстве (г. Москва, октябрь 2015 г.). Установлено сотрудничество с ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (г. Москва, ноябрь 2019 г.) и др.

За успехи в подготовке врачей и провизоров награжден: Дипломами и Почетными грамотами Министерства образования, Министерства здравоохранения, Витебского облисполкома, Белорусского общества «Знание». Награжден: знаками «Отличник здравоохранения СССР» (1982); «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2000); «Отличник образования Республики Беларусь» (2004); «Человек Года – 2004» (ВГМУ, 2005); медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» (2006); Медалью имени про-

фессора Витольда Чодеко – польского основателя товарищества медицины и общественного здоровья в связи со 100-летием его основания (2012); Благодарностью Швейцарского Красного Креста по «Укреплению Службы сестёр милосердия БОКК и развитию интегрированной медико-социальной помощи на дому» (2014); Грамотой ректора университета, профессора Щастного А.Т. – за значительный вклад в патриотическое воспитание молодежи (1 октября 2015 г.); Почетной грамотой Начальника управления здравоохранением Витебского областного исполнительного комитета – за многолетний добросовестный труд, высокий уровень подготовки квалифицированных медицинских кадров, весомый вклад в развитие науки и практического здравоохранения (15 июня 2016 г.); Почетной грамотой Председателя президиума областного комитета Витебской областной организации белорусского профессионального союза работников здравоохранения за значительный вклад в развитие и укрепление профсоюзного движения, активную плодотворную работу по защите социально-экономических и трудовых прав членов профсоюза, многолетний плодотворный труд в системе здравоохранения, высокий профессионализм в работе (11 июля 2016 г.); Почетной грамотой Председателя Витебского областного исполнительного комитета Шерстнева Н.Н. за плодотворную трудовую и научно-педагогическую деятельность, успехи в подготовке высококвалифицированных специалистов, значительный личный вклад в развитие охраны здоровья (2016); Почетной грамотой Витебского областного Совета депутатов (04 июня 2019 г.) и др.

Из числа учеников научно-педагогической школы вышли высококвалифицированные специалисты, ученые, организаторы здравоохранения. Где бы ни работал врач после окончания университета, его деятельность немыслима без научного анализа фактов. Обеспечивая высокое качество подготовки кадров высшей квалификации и развитие их способностей к научной деятельности, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, возглавляемая профессором В.С. Глушанко, наряду с другими структурными подразделениями университета создает резерв, за счет которого можно и нужно готовить специалистов высшей категории: преподавателей, ученых, практиков-исследователей.

Библиографическое описание источников информации о Василии Семеновиче Глушанко:

1. Степанищева, В. Школа профессора Глушанко / В. Степанищева // Народ. слова. – 2011. – 9 лп. – С. 6.
2. Мурашкина, В. Не перешагивая через себя / В. Мурашкина // Віцьбічы = Витьбичи. – 2016. – 18 авг. (№ 33). – С. IV. – Прил.: Вечерний Витебск.
3. Глушанко, В. С. «Не могу представить, что однажды нечего будет делать» / В. С. Глушанко ; [беседовали] А. Богданова, Е. Карпас // Мед. вестн. – 2016. – 17 нояб. (№ 46). – С. 8–9.
4. Роль организатора здравоохранения, ученого, педагога в развитии научно-инновационного потенциала страны: к юбилею профессора В. С. Глушанко. 70 лет со дня рождения / Ректорат, кафедра общественного здоровья и здравоохранения УО «ВГМУ» // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 110–115.
5. С юбилеем, Василий Семенович! / Пресс-центр ВГМУ // Медвузовец. – 2016. – Сент. (№ 6). – С. 4.

Насколько биологический возраст отличается от хронологического (по паспорту), можно судить по результатам труда Василия Семеновича. Основой его творческого долголетия является профессиональная эффективность, неумная работоспособность, трудолюбие и ответственное отношение к делу. Пожелаем Василию Семеновичу долгих лет жизни, здоровья и как можно больше последователей его таланта!

ЯБЛОНСКИЙ МИХАИЛ ФЁДОРОВИЧ
(23.08.1924 г. – 17.08.2021 г.)



На 97-ом году жизни скончался ветеран Великой Отечественной войны, ветеран труда ВГМУ, доктор медицинских наук, профессор Яблонский Михаил Фёдорович.

Михаил Фёдорович родился в 1924 году в Сморгонском районе Гродненской области. В неполные 20 лет был призван в действующую армию. Служил рядовым во взводе управления дивизиона артиллерийского гаубичного полка. Воевал в составе 1-го Белорусского фронта, участвовал в освобождении Варшавы и штурме Берлина. Награждён медалями «За отвагу», «За освобождение Варшавы», «За взятие Берлина», «За победу над Германией» и орденом Отечественной войны I степени.

В 1954 году Михаил Фёдорович Яблонский окончил Минский медицинский институт по специальности «врач-лечебник», а в феврале 1957 года начал работать ассистентом на кафедре судебной медицины Витебского медицинского института. В 1965 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «О судебно-медицинской квалификации тяжести переломов бедра и костей голени». В 1967 г. решением ВАК ему присвоено учёное звание доцента.

В 1965 году Яблонский М.Ф. назначен заведующим курсом судебной медицины Витебского медицинского института, которым руководил до 1988 года. В 1975 году Михаил Фёдорович защитил докторскую диссертацию на тему «Идентифицирующее значение макро- и микроэлементов длинных трубчатых костей человека». В 1979 году ему присвоено учёное звание профессора.

С 1988 по 1997 год работал судебно-медицинским экспертом Витебского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. В 1997 году Михаил Фёдорович вернулся в Витебский государственный медицинский институт, где по 2004 год работал профессором кафедры судебной медицины. В 2004 году Михаил Фёдорович Яблонский был назначен заведующим этой кафедрой, которой руководил до 2016 года.

Яблонский М.Ф. являлся высококвалифицированным специалистом, врачом-судмедэкспертом высшей категории, автором более 130 научных и учебно-методических работ, 10 учебных пособий, 5 удостоверений на рационализаторское предложение. В течение многих лет руководил студенческим научным кружком кафедры, осуществлял подготовку кадров высшей научной квалификации.

Работая заведующим кафедрой, Михаил Фёдорович Яблонский способствовал установлению деловых и творческих связей сотрудников кафедры с сотрудниками других вузов и экспертами областного бюро судебно-медицинской экспертизы. В эти годы он оказывал большую консультативную помощь судебно-медицинским экспертам г. Витебска и работникам следствия по разным вопросам судебно-

медицинской экспертизы и сложным случаям, организовывал и проводил конференции, участвовал в заседаниях научного общества судебных медиков.

На протяжении ряда лет был главой правления областного научного общества судебных медиков, членом правления Всесоюзного общества судебных медиков, председателем народного суда и народным заседателем. Многие годы своей жизни Михаил Федорович посвятил общественной работе: выступал с лекциями и беседами в трудовых коллективах Витебска и Витебской области по линии общества «Знание».

Умение выстраивать межличностные отношения, слушать и слышать, увидеть проблему и дать дельный совет – вот отличительные черты этого учёного и педагога. Вся трудовая деятельность Михаила Фёдоровича Яблонского являлась ярким примером высокого профессионализма, активной жизненной позиции и чуткого отношения к людям. Для молодого поколения Михаил Федорович был Учителем, Наставником, Другом. На вопрос, что для него счастье, отвечал не задумываясь: «Когда человек не знает бед и унижений, занимается любимым делом».

За успехи в работе Михаил Фёдорович награжден значком «Отличник здравоохранения СССР» (1976), Почётной грамотой Витебского областного исполнительного комитета (2014), Почётной грамотой администрации Октябрьского района г.Витебска (1999), Почётной грамотой Витебского государственного медицинского института (1997), Почётной грамотой ВГМУ (2010), медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» (2005), нагрудными знаками «Ветеран труда ВГМУ» (2014) и «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2019).

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Яблонского Михаила Фёдоровича и выражает свои соболезнования родным и близким покойного.

Светлая память о Михаиле Фёдоровиче сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

Ректорат, Совет ветеранов, коллектив сотрудников и студентов ВГМУ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 17.08.2021 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,25.

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.
