



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
№5
**(сентябрь-
октябрь)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 20 №5 (сентябрь-октябрь) 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., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
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. 5 (September-October) 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

Медведева Л.М.

Некоторые аспекты патогенеза и лечения
возрастной макулярной дегенерации

Дикарева Е.А., Пиманов С.И.

Ультразвуковое исследование и риск развития
ятрогенных инфекций

Физиология

Лазуко С.С.

2-этилтиобензимидазола гидробромид
предупреждает снижение тонуса коронарных
сосудов и сократительной способности миокарда
у крыс при экспериментальном сахарном диабете

Микробиология

**Петровская Т.А., Карпова Е.В., Тапальский Д.В.,
Можаровская Л.В., Баранов О.Ю.**

Молекулярно-генетические механизмы
устойчивости нозокомиальных штаммов *Klebsiella*
pneumoniae к полимиксинам и антибиотикам
других групп по данным полногеномного
секвенирования

Анестезиология и реаниматология

**Старовойтов А.Г., Липницкий А.Л.,
Марочков А.В.**

Агрегация тромбоцитов у доноров
тромбоцитарной массы и свежемороженой
плазмы

Хирургия

Варикаш Д.В., Дорох Н.Н., Богдан В.Г.

Нарушения пищевого поведения у пациентов
с морбидным ожирением

**Турлюк Д.В., Роговой Н.А., Алексеев С.А.,
Янушко В.А.**

Хирургический доступ к третьему сегменту
позвоночной артерии

Психиатрия

Уселёнок Г.О., Кирпиченко А.А.,

Мартынова Е.В., Марцинкевич А.Ф.

Использование приложения NeuroSMG:FOT для
проведения теппинг-теста

CONTENTS

Review

7 Medvedeva L.M.

Some aspects of pathogenesis and treatment of
age-related macular degeneration

15 Dikareva E.A., Pimanov S.I.

Ultrasound examination and the risk of iatrogenic
infections development

Physiology

23 Lazuko S.S.

2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide prevents a
decrease in coronary vascular tone and myocardial
contractility in rats with experimental diabetes
mellitus

Microbiology

**34 Petrovskaya T.A., Karpova E.V., Tapalski D.V.,
Mozharovskaya L.V., Baranov O.Y.**

Molecular-genetic mechanisms of resistance
of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains
to polymyxins and antibiotics of other groups
according to whole genome sequencing data

Anesthesiology and resuscitation

**42 Starovoitov A.G., Lipnitski A.L.,
Marochkov A.V.**

Platelet aggregation in donors of platelet mass and
fresh frozen plasma

Surgery

49 Varikash D.V., Dorokh N.N., Bogdan V.G.

Eating disorders in morbid obesity patients

**58 Turliuk D.V., Rogovoy N.A., Alexeev S.A.,
Yanushko V.A.**

Surgical access to the third segment of the vertebral
artery

Psychiatry

69 Usalionak G.O., Kirpichenka A.A.,

Martynova E.V., Martsinkevich A.F.

The use of NeuroSMG:FOT application for carrying
out tapping test

Кирпиченко А.А., Мартынова Е.В., Фомин Ф.А. Динамика невротизации пациентов с желчнокаменной болезнью	78	Kirpichenka A.A., Martynova E.V., Fomin F.A. The dynamics of neurotization in patients with cholelithiasis
Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела Адаменко Г.В., Тёмкина Д.А. Особенности реализации эфирных масел в аптеке	84	Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy Adamenko G.V., Tsiomkina D.A. Features of essential oils realization in a pharmacy
Педагогика и психология высшей школы Беляева Л.Е., Лигецкая И.В. Проблемы и перспективы использования элементов дистанционного обучения в процессе преподавания патологической физиологии: взгляд студентов и преподавателей	96	Pedagogics and psychology of higher school Belyaeva L.Eu., Lihetskaya I.V. Problems and prospects for using elements of distance learning in the process of teaching pathologic physiology: a view of students and teachers
Некролог	104	Obituary
Новости	106	News
Правила для авторов	109	Instructions for authors

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

МЕДВЕДЕВА Л.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 7-14.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

MEDVEDEVA L.M.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(5):7-14.

Резюме.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) приводит к выраженному снижению центрального зрения и нарушает при этом социальную и трудовую деятельность человека. Эта патология связана с возрастом, и клинически значимые проявления ее определяются в возрастной группе от 66 до 74 лет у 15% населения, от 75 до 84 лет у 25%, от 85 лет и старше у 30%. Патогенез данного заболевания до конца не изучен. Но уже доказана та или иная роль определенных генов в развитии возрастной макулярной дегенерации: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB/C2, CRP, комплемента C3, ARMS2, HMCN1/FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A и других. Продолжают исследоваться новые гены, предположительно имеющие отношение к ВМД, например PLCG2, кодирующий фермент фосфолипазу C. Единственно эффективным патогенетическим лечением неоваскулярной ВМД на сегодняшний день остается анти-VEGF терапия в виде интравитреальных инъекций. Появляются новые перспективные направления лечения: пролонгированные препараты (бролуцизумаб), комбинированная терапия (ингибиторы компонентов системы комплемента и анти- VEGF терапия), многие из них находятся на различных стадиях клинических испытаний. Дальнейшее изучение патогенеза ВМД направлено на разработку нового, более эффективного лечения. *Ключевые слова:* возрастная макулярная дегенерация, патогенез, полиморфизм генов, VEGF, анти-VEGF терапия, интравитреальные инъекции.

Abstract.

Age-related macular degeneration (AMD) leads to a marked decrease in central vision and disrupts social and work activities of a person. This pathology is associated with age, and its clinically significant manifestations are determined in the age group from 66 to 74 years in 15% of the population, from 75 to 84 years – in 25%, from 85 years and older – in 30%. The pathogenesis of this disease is not fully understood. But the role of certain genes in the development of age-related macular degeneration has already been proved: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB / C2, CRP, complement C3, ARMS2, HMCN1 / FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A and others. New genes, presumably related to AMD, continue to be investigated, for example, PLCG 2, which codes the enzyme phospholipase C. The only effective pathogenetic treatment of neovascular AMD nowadays is anti-VEGF therapy in the form of intravitreal injections. New promising areas of treatment appear: prolonged drugs (brovacizumab), combination therapy (inhibitors of the components of the complement system and anti-VEGF therapy), many of them being at various stages of clinical trials. Further study of the pathogenesis of AMD is aimed at the development of a new, more effective treatment.

Key words: age-related macular degeneration, pathogenesis, gene polymorphism, VEGF, anti- VEGF therapy, intravitreal injection.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое, по-разному прогрессирующее, двухстороннее заболевание центральной зоны сетчатки с окончательно невыясненной этиологией и патогенезом, которое в настоящее время невозможно вылечить [1-6]. Данная патология приводит к выраженному снижению центрального зрения и нарушает при этом социальную и трудовую деятельность человека. Учитывая тот факт, что ВМД сейчас выявляется в более раннем возрасте, а также отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни, значимость данного заболевания, изучение его патогенеза и поиск нового эффективного лечения весьма актуальны.

Первое упоминание о ВМД датируется 1855 годом, когда был описан такой элемент данного заболевания, как друзы [2]. Эта патология связана с возрастом [6], и клинически значимые проявления ее определяются в возрастной группе от 66 до 74 лет у 15% населения, от 75 до 84 лет у 25%, от 85 лет и старше у 30% [1]. Также установленными факторами риска являются курение [3, 4, 6]; этническая принадлежность: так, ВМД чаще встречается у представителей белой расы, особенно ее поздние стадии [3, 6]; заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз и артериальная гипертензия) [3]. Структуры, в которых первоначально происходят изменения при этой патологии, следующие: ретинальный пигментный эпителий, мембрана Бруха и слой хориокапилляров. В настоящее время выделяют «сухую» или неэкссудативную форму ВМД, которая составляет 85-90% [7], ее далекозашедшей стадией является географическая атрофия, и «влажную», экссудативную или неоваскулярную форму данного заболевания, которая заканчивается формированием фиброваскулярного рубца. При «влажной» ВМД выявляется та или иная хориоидальная неоваскуляризация. По классификации Macular Photocoagulation Study Group выделяют: классическую неоваскулярную мембрану, скрытую неоваскулярную мембрану и смешанную неоваскулярную мембрану [6]. Особое место занимают ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП), это 3 тип неоваскуляризации, которая составляет около 12-15% неоваскулярной ВМД, как установили в 2001 году L. Yannuzzi и другие, а также идиопатическая полипоидальная хориоидальная васкулопатия (ПХВ), это 8-13% экссудативной ВМД [8]. Наиболее полной является классификация ВМД по AREDS (Age-Related

Eye Disease Study), которая используется в большом количестве клинических исследований для оценки тяжести и прогноза заболевания и является более подробной и детально отражающей изменения, происходящие в сетчатке и сосудистой оболочке. По этой классификации отсутствие ВМД (категория 1) – это отсутствие или несколько твердых друз (диаметр меньше 63 микрон); ранняя стадия ВМД (категория 2) – множественные твердые друзы, небольшое количество мягких друз (диаметр 63-124 микрона) или изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ); промежуточная стадия ВМД (категория 3) – большое количество мягких друз, по крайней мере, одна сливная друза (диаметр 125 микрон) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки; поздняя стадия ВМД (категория 4) характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин): географическая атрофия РПЭ и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки; неоваскулярная макулопатия (ХНВ, серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия или РПЭ, липидные отложения, субретинальная и субпигментная неоваскуляризация, образование дисковидного рубца) [3, 6].

Патогенез данного заболевания до конца не изучен и остается неясным, что именно является пусковым фактором развития ВМД. Существует теория оксидативного стресса. Так, Cohen S. M. и другими в 1994 г. обнаружено, что при ВМД повышается экспрессия ферментов антиоксидантной системы каталазы и супероксиддисмутазы клетками РПЭ. В пользу этой теории говорит и то, что доказанным фактором риска развития ВМД является курение, которое также нарушает работу антиоксидантной системы. Теория хронического воспаления тоже не противоречит накопленным данным о патогенезе ВМД. Было выявлено наличие лейкоцитов и макрофагов в составе неоваскулярных мембран, в повреждениях мембраны Бруха (Grossniklaus H. E. et al., 2005). Роль нарушений системы комплемента в развитии ВМД, которая является ключевым звеном воспаления, уже бесспорна [9, 10]. В последние годы большинство авторов считают ВМД генетически детерминированным заболеванием [1, 4], и это действительно объясняет то, что у некоторых людей уже в возрасте 50 лет бывают его тяжелые и быстро прогрессирующие формы, а у кого-то и в 90 лет нет никаких признаков данного заболевания. Уже доказана та или иная роль

определенных генов в развитии возрастной макулярной дегенерации: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB/C2, CRP, комплемента C3, ARMS2, HMCN1/FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A и других [1, 5, 9, 11-13]. Так PLEKHA1 (TAPP 1): находится в 10 хромосоме, кодирует белок, локализуемый на плазматической мембране (плекстрин), который связывает фосфатидилинозитол 3,4-бисфосфат и играет роль в активации Т и В клеток, экспрессируется в макулярной области сетчатки и может быть связан с аутоиммунными реакциями и воспалением [5]. Выявлен полиморфизм данного гена в семьях с ранним началом ВМД [12]. HTRA1 (имеет другое название ARMD 7): находится в 10 хромосоме, кодирует фермент сериновую протеазу, связывается с белками TGF- β (трансформирующий фактор роста β , которые регулируют деление клеток, апоптоз и играют роль в неоваскулогенезе) и ингибирует их, следовательно должна отмечаться связь его полиморфизма с неоваскулярной ВМД. В одном из исследований показано, что изменение экспрессии именно HTRA1 в ретинальном пигментном эпителии больше связано с риском возникновения ВМД, чем генов PLEKHA1 и ARMS2, находящихся в той же хромосоме и роль которых в развитии ВМД также доказана [13]. CFH: кодирует фактор комплемента H. В 2018 г. Sodi и другие подтвердили связь генотипа CFH Y402 H с «сухой» формой ВМД и пигментным ретинитом, что говорит о дисрегуляции системы комплемента и подтверждает теорию хронического воспаления при ВМД. Klein и др. (2005 г.), а также Haines и др. (2005 г.) независимо друг от друга определили, что вариант CFH Y402 H объясняет 43 % ВМД. Hageman и др. (2005 г.) утверждают, что этот вариант находится в области, которая связывает гепарин и С-реактивный белок (CRP). CRP: белок плазмы крови, концентрация которого увеличивается при воспалении. Он играет важную роль в удалении биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот, которые образуются при повреждении собственных клеточных мембран. Участвует в активации комплемента по классическому (через фактор H) и альтернативному пути. По мнению Hageman и др. (2005 г.) генотип C/C CFH Y402 H ассоциирован с повышением уровня CRP в сосудистой оболочке глаза, что может провоцировать хроническое воспаление и развитие ВМД. CFB/C2 (ARMD 14): сывороточный гликопротеин, функционирует как часть классического пути системы комплемента. Отмечается их

умеренное влияние на развитие ВМД [10]. Комплемент C3: является центральным компонентом системы комплемента (СК), белком острой фазы воспаления, нужен он для осуществления цитолиза и анафилаксии. На его долю приходится около 70% от общего белка СК, участвует в запуске комплемента по классическому и альтернативному пути. Активация данного компонента играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Данные о связи полиморфизма C 3 с ВМД противоречивы и их мало [14]. Также по данным метаанализа, проведенного Jabbarpoor Bonyadi M.H. и другими авторами в 2016 г., установлено наличие общего пути для генов ARMS2 и CFH в патогенезе ВМД, который может быть путем комплемента. Данные еще одного метаанализа того же автора в 2019 г. выявили связь этих двух генов с неоваскулярной ВМД и более сильное влияние гена ARMS2. ARMS2 (ARMD 8) расположен в 10 хромосоме, он кодирует митохондриальный белок, функции которого недостаточно изучены, связан с развитием неоваскулярной ВМД и полипоидной хориоваскулопатии. Известно, что он взаимодействует с фибулином 6 [11], экспрессируется в моноцитах человека, а также служит «якорем» для пропердина, активатора комплемента через фактор H [9]. HMCN1/FBLN6 (ARMD 1): кодирует большой внеклеточный класс семейства иммуноглобулинов, связывает ионы кальция, выполняет структурную функцию, его мутации связаны с семейными случаями заболевания [15]. FBLN5 (ARMD 3): находится в 14 хромосоме, белок внеклеточного матрикса, способствует адгезии эндотелиальных клеток, что более выражено в растущих артериях, его экспрессия увеличивается в пораженных атеросклеротическими бляшками сосудах, в их эндотелиальных клетках, значит он может играть определенную роль в неоваскулогенезе. Умеренно экспрессируется в РПЭ и поддерживает целостность мембраны Бруха [16]. Было показано его взаимодействие с аполипопротеином А [17]. А также при некоторых полиморфизмах, связь которых с ВМД установлена, отмечается значительное снижение образования FBLN5 [16]. TLR3 (толл-подобный рецептор 3): интегральный мембранный белок, участвует в функционировании врожденного иммунитета. Выявлено его влияние на развитие ВМД у кавказцев [18]. Полиморфизм rs3775291 имеет небольшое значение для заболевания, и необходимо дальнейшее его исследование [18]. В некоторых работах не было показано статистиче-

ски достоверных различий этого гена у пациентов с географической атрофией и неоваскулярной ВМД по сравнению с контрольной группой [19]. ApoE (аполипопротеин E): находится в 19 хромосоме, участвует в метаболизме липидов в тканях, в том числе нервной системы. Изоформы ApoE отличаются по способности стимулировать отток холестерина из клеток. Проведенный метаанализ выявил защитную роль полиморфизма ApoE ϵ 4, этот вариант предотвращает развитие ВМД [20, 21], также ApoE ϵ 4 участвует в восстановлении и поддержании мембран нейрональных клеток [21]. Не так давно был выделен новый ген, который предположительно имеет отношение к ВМД. Это PLCG2. Он кодирует фермент фосфолипазу C, передает сигналы внутрь клетки, тем самым управляя такими ее функциями как рост, созревание и движение. Этот фермент участвует в процессе активации тромбоцитов. Он играет важную роль в клетках иммунной системы и воспалении. Был произведен анализ биологических путей с использованием статистики из нескольких баз данных по ВМД, включая GWAS, определены гены, которые могут передавать сигналы, построены сети межбелковых взаимодействий, и именно этот ген стал центральным звеном для всех значимых путей. Это первое его упоминание относительно ВМД [22].

Особую роль в развитии возрастной макулярной дегенерации играют факторы роста. VEGF (Vascular endothelial growth factor) A: сигнальный белок, отвечающий за восстановление подачи кислорода к тканям, когда циркуляция крови недостаточна, стимулирует ангиогенез. Полиморфный вариант rs699947 VEGF A, который активно изучался, не связан с риском развития неоваскулярной ВМД [23]. Интересны исследования, изучающие комплексные генотипы и взаимодействие нескольких предположительно значимых для ВМД генов. Так, в одном из них при изучении отдельно полиморфизма VEGF различий с контрольной группой выявлено не было, а при анализе комплексных генотипов выявлены шесть позитивно ассоциированных с развитием заболевания комплексов VEGF-MMP (матричные металлопротеиназы) генов. В состав пяти из них входит минорный гомозиготный генотип VEGF-2578AA [24]. Но все же повышение уровня VEGF и других ростовых факторов нужно рассматривать как одно из конечных патогенетических звеньев развития ВМД, возникающее в результате ишемии и гипоксии. Однако одного

только повышения VEGF недостаточно для развития субретинальной неоваскуляризации. В искусственных условиях было выявлено, что при значительном повышении уровня VEGF происходит лишь увеличение сосудистой сети только в самой хориоиде и эти сосуды не проникают через мембрану Бруха (Schwesinger et al. 2001). PDGF (тромбоцитарный фактор роста, platelet-derived growth factor): содержится в тромбоцитах, обеспечивает ангиогенез при ишемии и воспалении, сильный стимулятор репарации тканей, рецепторы к нему расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, он играет роль в формировании сосудов, увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани. FGFs (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor): гепарин-связывающие белки, относящиеся к семейству факторов роста, мощный ангиогенный фактор (сильнее VEGF и PDGF), стимулирует рост эндотелиальных клеток и организацию их в трубчатую структуру, ускоряет ангиогенез из уже существующей сосудистой сети, необходим для нормального развития сосудистой оболочки в эмбриональном периоде. Концентрация его в глазах с хориоидальной неоваскуляризацией повышена [25]. PEDF (Pigment epithelium derived factor, фактор пигментного эпителия): обладает антиангиогенными свойствами, экспрессируется в ретинальном пигментном эпителии в большом количестве, имеет обратную связь с VEGF, обнаруживается высокая концентрация в начале развития ХНВ [25]. Таким образом, больше всего изучена и доказана связь полиморфных вариантов генов системы комплемента с ВМД, на основании чего ведутся разработки и испытания новых лекарственных препаратов для патогенетически обоснованного ее лечения.

Эффективного лечения неэкссудативной ВМД в настоящий момент не существует, доказана лишь положительная роль определенных составов (формула AREDS) витаминов и микроэлементов в предотвращении ее прогрессирования [4]. Было отмечено также увеличение плотности макулярного пигмента и не происходило ухудшения остроты зрения у пациентов с ранней стадией ВМД в течение года при приеме одного лютеина [26]. Прорывом и единственно эффективным патогенетическим лечением неоваскулярной ВМД на сегодняшний день остается анти-VEGF терапия. Данный вид лечения блокирует одно из конечных звеньев патогенеза ВМД

– ангиогенез, его преимущество еще и в том, что эффекты терапии можно определить по структурно-функциональным изменениям глаза с помощью инструментальных методов. В настоящее время широко используются такие препараты, как бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт. Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным VEGF и нейтрализует его, тем самым ингибируя связывание VEGF с его рецепторами 1 и 2 типа на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации. Ранибизумаб – фрагмент гуманизированного антитела к VEGF-A, который предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов, он меньше по размеру, чем бевацизумаб. Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2, соединенных с Fc фрагментом человеческого IgG, действует как рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A и PlGF (плацентарный фактор роста) с более высокой аффинностью, чем их собственные рецепторы, обладает пролонгированной биологической активностью. Таким образом, эти препараты препятствуют развитию субретинальной неоваскуляризации и ее последствий. Используются они в виде интравитреальных инъекций по стандартной методике. Есть несколько наиболее часто применяемых режимов их введения: фиксированный, «по потребности» (PRN), «лечи и продлевай» (T&E) [27]. Фиксированный режим предусматривает ежемесячные инъекции, считается самым эффективным, используется в клинических испытаниях и практически нереален в обычной клинической практике. Режим PRN: выполняются три последовательные ежемесячные инъекции, затем ежемесячный мониторинг и при анатомическом или функциональном ухудшении осуществляется выполнение очередной инъекции. Обеспечивает индивидуальный подход к лечению, необходимы частые промежуточные осмотры и может наступать необратимое ухудшение зрительных функций. Режим T&E считается самым эффективным: проводятся ежемесячные инъекции до подавления активности заболевания, затем индивидуализированные интервалы в зависимости от течения заболевания, они увеличиваются на 2 недели при отсутствии активности

и возвращаются к 4 неделям при ее наличии, введение препарата осуществляется на каждом плановом визите. Антиангиогенная терапия является эффективной, патогенетически обоснованной, но имеет ряд недостатков: длительность, постоянное медицинское наблюдение, большая стоимость, многократные интравитреальные инъекции с риском определенных осложнений и другие. Это заставляет искать и разрабатывать новые препараты и направления лечения. В октябре 2019 г. в США был одобрен препарат бролуцизумаб, который завершил III фазу клинических испытаний, его преимуществом является длительное действие (12 недель), что дает возможность более редких введений и большую приверженность лечению. Эффективность и безопасность бролуцизумаба сопоставимы с афлиберцептом, и после трех загрузочных ежемесячных инъекций препарат может вводиться через 12 недель [28]. Без лечения и даже на фоне проводимой анти-VEGF терапии неоваскулярная ВМД заканчивается развитием субмакулярного фиброза. В связи с этим проводились доклинические испытания аптамера RBM-007 *in vitro* и на животных моделях лазер-индуцированной ХНВ и субмакулярного фиброза, который обладает ингибирующим действием на FGFs 2, и в комплексной терапии с ранибизумабом показал хорошие результаты (было отмечено уменьшение площади ХНВ и рубцевания), что является перспективным направлением лечения неоваскулярной ВМД [29]. Уже много говорилось о роли системы комплемента и хроническом воспалении в развитии ВМД. Поэтому есть попытки разработки и испытания препаратов, ингибирующих тот или иной компонент системы комплемента, это APL-2, лампализумаб, экулизумаб, CLG-561, Zimura и HMR59 [30, 31]. APL-2 блокирует C 3 компонент комплемента, проходит III фазу клинических испытаний с 2018 г., так как во II фазе показал снижение скорости прогрессирования географической атрофии (ГА) на 29% [31]. Лампализумаб блокирует фактор комплемента D, после II фазы клинических испытаний, где было отмечено уменьшение прогрессирования ГА на 20 % [30, 31], проходит III фазу клинических испытаний, исследования SPECTRI и CHROMA, результаты не совсем однозначные. Экулизумаб блокирует C 5 компонент комплемента, одобрен FDA для системного лечения, оказался неэффективен в отношении ГА при ВМД [32]. Zimura является селективным ингибитором компонента C 5 системы комплемента, проходит II фазу кли-

нических испытаний в комбинации с анти-VEGF препаратом (ранибизумабом), результаты не опубликованы. Также завершил IIb фазу клинических испытаний в отношении прогрессирования ГА, результаты еще не опубликованы. IB1302 рекомбинантный биспецифический гибридный белок, сочетающий в себе свойства анти-VEGF препарата и ингибитора 3b и 4b компонентов системы комплемента, проходит I фазу клинических испытаний и является препаратом, на который возлагаются большие надежды [33].

Заключение

Таким образом, несмотря на многочисленные данные и проводимые исследования по ВМД, патогенез ее до конца не изучен. Необходимо продолжать изучение генома человека, комплексных генотипов у пациентов с ВМД, что даст возможность создания нового этиопатогенетического лечения, а также расширит ресурсы ранней диагностики, что может помочь уменьшить прогрессирование заболевания до продвинутых стадий и максимально долго сохранить зрительные функции.

Литература

1. Современный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации сухой формы / Т. С. Федотова [и др.] // Мед. вестн. Башкартостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 141–144.
2. Федотова, Т. С. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки / Т. С. Федотова, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова // Вестн. ОГУ. – 2014. – № 12. – С. 325–330.
3. Егоров, Е. А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е. А. Егоров, И. А. Романенко // Клини. офтальмология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 42–46.
4. Измайлов, А. С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации / А. С. Измайлов // Клини. офтальмология. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 56–60.
5. Белехова, С. Г. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации / С. Г. Белехова, Ю. С. Астахов // Офтальмол. вед. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 30–39.
6. Бикбов, М. М. Возрастная макулярная дегенерация / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, А. Л. Ярмухаметова. – Москва : Апрель, 2013. – 196 с.
7. Эфендиева, М. Х. Сопоставление характеристик патологических изменений при сухой форме возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции глазного дна / М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская // Прак. медицина. – 2017. – № 3. – С. 108–110.
8. Современные аспекты диагностики и лечения полипоидной хориоидальной васкулопатии / А. В. Дога [и др.] // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 88–92.
9. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator / S. Micklich [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2017 Jan. – Vol. 14, N 4. – P. 4.
10. Абдулаева, Э. А. Роль системы комплемента и других воспалительных факторов в развитии возрастной макулярной дегенерации / Н. А. Абдулаева // Казан. мед. журн. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 657–664.
11. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degeneration / E. Kortvely [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009 Jan. – Vol. 51, N 1. – P. 79–88.
12. Rare genetic variants in jewish patients suffering from age-related macular degeneration / N. Shoshany [et al.] // Genes. (Basel.). – 2019 Oct. – Vol. 10, N 10. – P. 825–838.
13. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1 / S. M. Liao [et al.] // Mol. Vis. – 2017 Jun. – Vol. 23. – P. 318–333.
14. Complement system and age-related macular degeneration: implications of gene-environment interaction for preventive and personalized medicine / A. G. Maugeri [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018 Aug. – Vol. 2018. – P. 7532507.
15. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration / N. G. Lambert [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2016 Sep. – Vol. 54. – P. 64–102.
16. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa / A. J. Lotery [et al.] // Hum. Mutat. – 2006 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 568–574.
17. Direct interaction of the extracellular matrix protein DANCE with apolipoprotein (a) mediated by the kringle IV-type 2 domain / A. Kapetanopoulos [et al.] // Mol. Genet. Genomics. – 2002 Jun. – Vol. 267, N 4. – P. 440–446.
18. Association of Toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / L. Ma [et al.] // Sci. Rep. – 2016 Jan. – Vol. 6. – P. 19718.
19. Toll-like receptor polymorphism and age-related macular degeneration: replication in three case-control samples / Y. Cho [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009 Dec. – Vol. 50, N 12. – P. 5614–5618.
20. Association of apolipoprotein E polymorphisms with age-related macular degeneration subtypes: an updated systematic review and meta-analysis / M. Xiying [et al.] // Arch. Med. Res. – 2017 May. – Vol. 48, N 4. – P. 370–377.
21. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs 429358) in age-related macular degeneration / R. Liutkeviciene [et al.] // Ophthalmic. Genet. – 2018 Aug. – Vol. 39, N 4. – P. 457–462.
22. Pathway analysis integrating genome-wide and functional data identifies PLCG2 as a candidate gene for age-related macular degeneration / A. R. Waksunski [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2019 Sep. – Vol. 60, N 12. – P. 4041–4051.
23. Полиморфизм гена VEGF-A и риск развития влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Д. А. Сычев [и др.] // Молекуляр. медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 41–44.
24. Сетевой подход к анализу локусов количественных признаков генов фактора некроза опухолей (TNF α -863, TNF α -308, TNF α -238), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-2578, VEGF+936) и матриксных металлопротеиназ (MMP2-1306, MMP3-1171, MMP9-1569) при возраст-

- ной макулярной дегенерации / А. В. Шевченко [и др.] // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 537–546.
25. Qazi, Y. Mediators of ocular angiogenesis / Y. Qazi, S. Maddula, B. K. Ambati // J. Genet. – 2009 Dec. – Vol. 88, N 4. – P. 495–515.
 26. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity the CLEAR study / I. J. Murray [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013 Mar. – Vol. 54, N 3. – P. 1781–1788.
 27. Бобыкин, Е. В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы / Е. В. Бобыкин // Практ. медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 104–111.
 28. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial / P. U. Dugel [et al.] // Ophthalmology. – 2017 Sep. – Vol. 124, N 9. – P. 1296–1304.
 29. Anti-angiogenic and anti-scarring dual action of an anti-fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease / Y. Matsuda [et al.] // Mol. Ther. Nucleic Acids. – 2019 Sep. – Vol. 17. – P. 819–828.
 30. Lores-Motta, L. Exploring the use of molecular biomarkers for precision medicine in age-related macular degeneration / L. Lores-Motta, E. K. de Jong, A. I. den Hollander // Mol. Diagn. Ther. – 2018 Jun. – Vol. 22, N 3. – P. 315–343.
 31. Wu, J. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges / J. Wu, X. Sun // Drug Des. Devel. Ther. – 2019 Jul. – Vol. 13. – P. 2413–2425.
 32. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study / Z. Yehoshua [et al.] // Ophthalmology. – 2014 Mar. – Vol. 121, N 3. – P. 693–701.
 33. IBI 302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys / X. Ren [et al.] // Exp. Eye Res. – 2016 Apr. – Vol. 145. – P. 352–358.

Поступила 02.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV, Dautova ZA. Modern approach to the treatment of dry age-related macular degeneration. Med Vestn Bashkortostana. 2014;9(2):141–4. (In Russ.)
2. Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. Vestn OGU. 2014;(12):325–30. (In Russ.)
3. Egorov EA, Romanenko IA. Age-related macular degeneration. Questions of pathogenesis, diagnosis and treatment. Klin Oftal'mologiya. 2009;10(1):42–6. (In Russ.)
4. Izmailov AS. Treatment of the "dry" form of age-related macular degeneration. Klin Oftal'mologiya. 2017;17(1):56–60. (In Russ.)
5. Belekova SG, Astakhov IuS. The role of genetically determined factors in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Oftal'mol Ved. 2015;8(4):30–9. (In Russ.)
6. Bikbov MM, Faizrahmanov RR, Iarmukhametova AL. Age-related macular degeneration. Moscow, RF: April; 2013. 196 p. (In Russ.)
7. Efendieva MKh, Budzinskaia MV. Comparison of the characteristics of pathological changes in dry form of age-related macular degeneration according to optical coherence tomography and fundus autofluorescence. Prakt Meditsina. 2017;(3):108–10. (In Russ.)
8. Doga AV, Pedanova EK, Volodin PL, Maiorova AM. Modern aspects of diagnosis and treatment of polypoid choroidal vasculopathy. Oftal'mokhirurgiya. 2017;(1):88–92. (In Russ.)
9. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, Karlstetter M, Dannhausen K, Dasari P, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs 10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. J Neuroinflammation. J Neuroinflammation. 2017 Jan;14(1):4. doi: 10.1186/s12974-016-0776-3
10. Abdulaeva EA. The role of the complement system and other inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration. Kazan Med Zhurn. 2018;99(4):657–64. (In Russ.)
11. Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, Gloeckner CJ, Kremmer E, Alge-Priglinger CS, et al. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):79–88. doi: 10.1167/iov.09-3850
12. Shoshany N, Weiner C, Safir M, Einan-Lifshitz A, Pokroy R, Kol A, et al. Rare genetic variants in jewish patients suffering from age-related macular degeneration. Genes (Basel). 2019 Oct;10(10):825. doi: 10.3390/genes10100825
13. Liao SM, Zheng W, Zhu J, Lewis CA, Delgado O, Crowley MA, et al. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1. Mol Vis. 2017 Jun;23:318–333.
14. Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, Giuliano F, Agodi A. Complement system and age-related macular degeneration: implications of gene-environment interaction for preventive and personalized medicine. Biomed Res Int. 2018 Aug;2018:7532507. doi: 10.1155/2018/7532507
15. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2016 Sep;54:64–102. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003
16. Lotery AJ, Baas D, Ridley C, Jones RPO, Klaver CCW, Stone E, et al. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa. Hum Mutat. 2006 Jun;27(6):568–74. doi: 10.1002/humu.20344
17. Kapetanopoulos A, Fresser F, Millonig G, Shaul Y, Baier G, Utermann G. Direct interaction of the extracellular matrix protein DANCE with apolipoprotein (a) mediated by the kringle IV-type 2 domain. Mol Genet Genomics. 2002 Jun;267(4):440–6. doi: 10.1007/s00438-002-0673-6
18. Ma L, Tang FY, Chu WK, Young AL, Brelen ME, Pang CP, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Jan;6:19718. doi: 10.1038/srep19718
19. Cho Y, Wang JJ, Chew EY, Ferris FL, Mitchell P, Chan C-C, et al. Toll-like receptor polymorphism and age-related macular degeneration: replication in three case-control samples. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Dec;50(12):5614–8. doi: 10.1167/

- iovs.09-3688
20. Xiying M, Wenbo W, Wangyi F, Qinghui L. Association of apolipoprotein E polymorphisms with age-related macular degeneration subtypes: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2017 May;48(4):370-377. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.002
 21. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Smalinskiene A, Tamosiunas A, Petkeviciene J, Zaliuniene D, et al. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs429358) in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet*. 2018 Aug;39(4):457-462. doi: 10.1080/13816810.2018.1479429
 22. Waksman AR, Grunin M, Kinzy TG, Igo RP, Haines JL, Bailey JNC. Pathway analysis integrating genome-wide and functional data identifies PLCG2 as a candidate gene for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Sep 3;60(12):4041-4051. doi: 10.1167/iov.19-27827
 23. Sychev DA, Moshetova LK, Osmanova ER, Turkina KI, Grishina EA, Ryzhikova KA. VEGF-A gene polymorphism and the risk of developing the wet form of age-related macular degeneration. *Molekuliarnaya Meditsina*. 2018;16(5):41-4. (In Russ.)
 24. Shevchenko AV, Prokofev VF, Kononov VI, Chernykh VV, Eremina AV, Dudnikova LV, et al. A network approach to the analysis of loci of quantitative traits of tumor necrosis factor genes (TNF α -863, TNF α -308, TNF α -238), vascular endothelial growth factor (VEGF-2578, VEGF + 936) and matrix metalloproteinases (MMP2-1306, MMP3 -1171, MMP9-1569) for age-related macular degeneration. *Med Immunologiya*. 2017;19(5):537-46. (In Russ.)
 25. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet*. 2009 Dec;88(4):495-515. doi: 10.1007/s12041-009-0068-0
 26. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RLP, Carden D, Parry NRA, Berendschot TTTJM. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar;54(3):1781-8. doi: 10.1167/iov.12-10715
 27. Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology. Literature review. *Prakt Meditsina*. 2018;16(5):104-11. (In Russ.)
 28. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1296-1304. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
 29. Matsuda Y, Nonaka Y, Futakawa S, Imai H, Akita K, Nishihata T, et al. Anti-angiogenic and anti-scarring dual action of an anti-fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Sep;17:819-828. doi: 10.1016/j.omtn.2019.07.018
 30. Lores-Motta L, de Jong EK, den Hollander AI. Exploring the use of molecular biomarkers for precision medicine in age-related macular degeneration. *Mol Diagn Ther*. 2018 Jun;22(3):315-343. doi: 10.1007/s40291-018-0332-1
 31. Wu J, Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul;13:2413-2425. doi: 10.2147/DDDT.S206355
 32. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):693-701. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.044
 33. Ren X, Li J, Xu X, Wang C, Cheng Y. IBI 302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys. *Exp Eye Res*. 2016 Apr;145:352-358. doi: 10.1016/j.exer.2016.02.004

Submitted 02.07.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Медведева Л.М. – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Medvedeva L.M. – lecturer of the Chair of Ophthalmology, 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 офтальмологии. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Медведева Людмила Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Lyudmila M. Medvedeva.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И РИСК РАЗВИТИЯ ЯТРОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

ДИКАРЕВА Е.А., ПИМАНОВ С.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 15-22.

ULTRASOUND EXAMINATION AND THE RISK OF IATROGENIC INFECTIONS DEVELOPMENT

DIKAREVA E.A., PIMANOV S.I.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(5):15-22.

Резюме.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) применяется во всех областях современной медицины и занимает лидирующие позиции в неинвазивной инструментальной диагностике. Считается, что УЗИ является безопасным для пациентов. В то же время, существует опасное воздействие УЗИ, проявляющееся бактериальным и вирусным загрязнением ультразвукового (УЗ) оборудования и обследуемых пациентов. Многочисленными исследованиями убедительно показано, что УЗИ представляет опасность в плане ятрогенной контаминации пациента бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией.

Каждое УЗИ включает контакт между датчиком аппарата и кожей пациента, или его слизистыми оболочками, или стерильными тканями при интраоперационных исследованиях. При контакте УЗ датчика с телом пациента возможно его загрязнение патогенными и условно патогенными микроорганизмами. Также возможна контаминация УЗ оборудования и рук врача, который проводит данное исследование. Все это в дальнейшем будет способствовать передаче микроорганизмов другим обследуемым. Поэтому каждый пациент должен рассматриваться как потенциальный источник патогенных микроорганизмов и вирусов.

Цель работы состояла в анализе литературных данных о бактериальной и вирусной контаминации в процессе УЗИ.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, микробная контаминация, ятрогенная патология.

Abstract.

Ultrasound examination is used in all areas of modern medicine and occupies the leading positions in non-invasive instrumental diagnostics. Ultrasound is believed to be safe for patients. At the same time, there is a dangerous effect of ultrasound, manifested by bacterial and viral contamination of ultrasound equipment and the examined patients. Numerous studies have convincingly shown that ultrasound is dangerous in terms of iatrogenic contamination of a patient with bacterial, fungal and viral infections.

Each ultrasound examination includes contact between the probe of the device and the patient's skin, or his/her mucous membranes, or sterile tissues during intraoperative examinations. When the ultrasonic sensor comes into contact with the patient's body, it may become contaminated with pathogenic and opportunistic microorganisms. It is also possible to contaminate the ultrasound equipment and the hands of a doctor who conducts this study. All this will subsequently contribute to the microorganisms transmission to other subjects being examined. Therefore, every patient should be considered as a potential source of pathogenic microorganisms and viruses.

The purpose of the work was to analyze the literature data on bacterial and viral contamination during ultrasound examination.

Key words: ultrasound examination, microbial contamination, iatrogenic pathology.

Введение. Неожиданный аспект неблагоприятного эффекта ультразвукового исследования

В настоящее время пациенты хорошо осведомлены о рисках, связанных с воздействием ионизирующего излучения во время проведения рентгенографии, компьютерной томографии, рентгенэндоваскулярных исследований, а также о возможном влиянии магнитного поля на кардиостимуляторы и металлические имплантаты при магнитно-резонансной томографии. В то же время, при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) обследуемые, как правило, не предполагают о наличии дополнительных рисков для здоровья во время его выполнения. Это является следствием общепринятого и верного положения об отсутствии доказанных негативных эффектов диагностического ультразвука на организм обследуемого, за исключением потенциального воздействия на плод в ранние сроки беременности [1].

Вместе с тем существует опасное воздействие УЗИ, которое игнорируется как врачами, так и пациентами. Это касается микробной и вирусной контаминации, происходящей в процессе ультразвуковой диагностики (УЗД). Наибольшей эпидемиологической угрозой при проведении УЗИ является передача условно патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов между пациентами и ультразвуковым (УЗ) оборудованием. Проведение УЗИ сопровождается перекрестным заражением на нескольких уровнях: руки врача, кушетка, на которой лежит пациент, УЗ гель и датчик, а также возможна передача инфекции от таких источников, как кабель датчика и клавиатура аппарата. Особую опасность представляют вагинальные и ректальные УЗ датчики, так как они имеют высокую бактериальную и вирусную контаминацию и контакт со слизистой оболочкой. Передача инфекции при УЗИ является фрагментом большой проблемы ятрогенной патологии. Например, в Австралии Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям сообщил, что каждый год в учреждениях неотложной медицинской помощи регистрируется более 200 000 инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [2].

Несмотря на широкое применение эхографии в медицине, имеется незначительное количество исследований, которые оценивали бактериальное загрязнение на поверхностях медицинских приборов и УЗ датчиков [3].

Цель работы состояла в анализе литературных данных о бактериальной и вирусной контаминации в процессе УЗИ.

Ультразвуковой датчик – источник микробной контаминации

Каждое УЗИ включает контакт между датчиком аппарата и кожей пациента, или его слизистыми оболочками, или стерильными тканями при интраоперационных исследованиях. При контакте УЗ датчика с телом пациента возможно его загрязнение патогенными и условно патогенными микроорганизмами. Также возможна контаминация УЗ оборудования и рук врача, который проводит данное исследование. Все это в дальнейшем будет способствовать передаче микроорганизмов другим обследуемым. Поэтому каждый пациент должен рассматриваться как потенциальный источник патогенных микроорганизмов и вирусов [4].

К настоящему времени имеется ряд исследований, доказывающих факт значительного бактериального загрязнения УЗ датчиков во время проведения УЗИ [5-7].

В работе G.E. Sanz и соавт. из Канады установлено, что на 42% УЗ датчиков, подготовленных к работе, при визуальном осмотре был выявлен сухой и влажный УЗ гель, кровь или пыль [8].

Специалисты из США изучали бактериальное загрязнение на поверхности УЗ датчиков в отделении неотложной помощи и обнаружили нормальную флору кожи или непатогенную флору в 67% (95% доверительный интервал (ДИ): 60%-74%) случаев, а в 1,2% (95% ДИ: 0,3%-4,3%) – патогенные микроорганизмы, представляющие опасность для пациента. Для получения культур микроорганизмов УЗ датчиком касались чашки с кровяным агаром [7].

По данным английского эпидемиологического исследования на УЗ датчиках, клавиатурах устройств и в геле в 65% случаев были выявлены микроорганизмы с кожи и из окружающей среды, а в 9,4% были определены патогенные микроорганизмы. Культивирование микроорганизмов проводили на высокопитательной неселективной среде (агар Колумбия), предназначенной для поддержки роста наиболее часто встречающихся бактерий и грибов. Культуры инкубировали в течение 48 часов при 30°C для выращивания микроорганизмов окружающей среды и микроорганизмов, имеющих клиническое значение.

Также проводили культивирование мазков с обогащением в инфузионном бульоне мозг-сердце в течение 48 часов при 30° С перед культивированием на колумбийском кровяном агаре. Прямое культивирование позволило оценить степень контаминации на УЗ оборудовании, тогда как культивирование с обогащением помогло обнаружить небольшое количество присутствующих микроорганизмов [9].

По результатам матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации и полимеразной цепной реакции австралийские авторы показали, что на 60% трансабдоминальных и на 14% трансвагинальных датчиков выявляется бактериальное загрязнение [2].

Недавнее швейцарское исследование показало, что в рутинной практике бактериальное загрязнение УЗ датчиков было выше, чем бактериальное загрязнение сидений общественного туалета и поручней автобусов. Бактериальное загрязнение оценивали на 36 УЗ датчиках до и после обучения персонала по дезинфекции УЗ оборудования в центре гигиены. Для сравнения также было проанализировано бактериальное загрязнение в общественных местах (11 автобусных поручней; 10 сидений унитазов). В данной работе изучали количество колониеобразующих единиц (КОЕ), выросших на чашках агара. На УЗ датчиках было выявлено 53 КОЕ до и 0 КОЕ после проведения обучения персонала по обработке УЗ оборудования ($p < 0,001$). В общественных местах на сидениях унитаза было определено 4 КОЕ, а на автобусных поручнях – 28 КОЕ [10].

Инфекции, передаваемые во время проведения ультразвукового исследования

Доказано, что УЗИ может быть источником распространения различных инфекций [11-13].

В Руководстве Австралийского общества ультразвука в медицине и Австралийской коллегии по контролю и профилактике инфекций указывается, что особую опасность при УЗИ представляют следующие микроорганизмы:

- *Staphylococcus aureus*;
- Ванкомицин-резистентные энтерококки;
- Мультирезистентные грамотрицательные бактерии;
- Карбапенем-резистентные энтеробактерии;
- *Mycobacterium tuberculosis* комплекс;
- Нетуберкулезные «атипичные» микобактерии;

- *Clostridium difficile* [4];

- *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* (syphilis), *Mycoplasma genitalium* (передача этих организмов представляет собой особый риск при проведении трансоэзофагального, трансректального или трансвагинального УЗИ). Перечисленные микроорганизмы не могут быть удалены дезинфекционными салфетками при дезинфекции низкого уровня [13]).

Ряд авторов показал, что загрязнение УЗ датчиков такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, а также *Candida albicans*, регистрируется с частотой от 2% до 17,5% случаев [3, 7, 14, 15].

В крупной берлинской клинике была зафиксирована вспышка инфекции *Staphylococcus aureus* у 10 новорожденных в результате использования инфицированного УЗ геля [16]. Во Франции О. Gaillot и соавт. обнаружили, что эхографическое исследование вызвало распространение инфекции *Klebsiella pneumoniae* среди беременных и новорожденных [17].

Staphylococcus aureus является частью микробиоты кожи и одной из основных причин внутрибольничных и внебольничных инфекций. Особую опасность среди распространяемых через УЗ датчик микроорганизмов представляют метициллинрезистентные стафилококки [5]. Также на УЗ датчиках могут встречаться энтеробактерии, которые являются доминирующей аэробной флорой пищеварительного тракта [18].

Проведение внутривлагалищных УЗИ и биопсии под контролем УЗ изображения может приводить к опасному инфицированию. В крупном клиническом центре в Атланте (США) при оценке бактериальных рисков после проведения трансректальной биопсии предстательной железы в 11 (1,8%) случаях у пациентов развились симптомы бактериальной инфекции. Клиническая картина появилась в течение 14 дней после процедуры (в среднем через 2 дня). У пяти обследованных были положительные результаты посева, у 4 – отрицательные результаты посева, а у 2 посева не проводились. *Escherichia coli* была выделена у всех 5 пациентов с положительными результатами посева: у 2 участников исследования был положительный результат посева крови и мочи одновременно, а у трех – только мочи [19]. Среди 20 пациентов после хирургического лечения на сердце с использованием трансоэзофагального УЗ датчика у 8 (40%) из них развилась послеоперационная инфекция [20].

перационная лихорадка. У всех 8 обследованных были определены положительные посевы на *Escherichia coli*: у 6 участников исследования положительные посевы мокроты, у одного – крови, и у одного одновременно был положителен посев мокроты и крови. В культурах, полученных с трансэзофагеального УЗ датчика, были также определены бактерии *Escherichia coli* [11].

Флора окружающей среды, в основном состоящая из неферментативных грамотрицательных бактерий, ответственна за внутрибольничные инфекции у ослабленных пациентов. Вспышки заболеваний, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* [12, 20], *Burkholderia cepacia* [21], *Achromobacter xylosoxidans* [22], а также бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [23], все чаще связываются с трансректальным УЗИ.

Также через УЗ оборудование возможна передача грибковых патогенов, таких как дерматофиты и гифомицеты [4].

Вирусы иммунодефицита человека, гепатита С и гепатита В могут распространяться при УЗИ через контакт с кровью или биологическими жидкостями инфицированных пациентов [24]. F. Lessa и соавт. в своем исследовании оценивали инфекционные риски, ассоциированные с проведением трансректальной биопсии предстательной железы под УЗИ контролем, у 528 пациентов. Ни у одного пациента не была установлена передача вируса иммунодефицита человека и/или гепатита С после УЗИ. Что касается гепатита В, у 16 (3%) обследованных появился положительный результат тестирования после проведения трансректального эхографического исследования. Следовательно, нельзя исключить передачу вируса гепатита В, связанную с неадекватной обработкой УЗ оборудования [19].

Большинство дезинфицирующих средств, используемых для обработки УЗ оборудования, инактивируют передаваемые с кровью вирусы. Проблема заключается в недостаточной очистке УЗ оборудования перед химической дезинфекцией, что ограничивает ее эффективность [4, 24].

В мета-анализе, оценивающем инфекционный риск при проведении трансвагинального и трансректального УЗ исследования, было выявлено, что он составляет для наиболее часто встречающихся вирусов (вирусы простого герпеса, папилломы человека, цитомегаловирус) около 1% (95% ДИ: 0,0-10,0) после проведения дезинфекции низкого уровня [25].

Вирус герпеса человека 1 типа и вирус герпеса человека 2 типа относительно устойчивы к дезинфекции. Установлено, что инфицирование УЗ датчиков данными вирусами может происходить даже при использовании специальных одноразовых покрытий [26].

При проведении трансвагинального УЗИ имеется высокий риск заражения вирусом папилломы человека [27]. Известно, что вирус папилломы человека устойчив в окружающей среде и сохраняется после обезвоживания в течение 7 дней. Это вызывает особую настороженность в связи с тем, что вирус папилломы человека (тип 16 и 18) признан основной этиологической причиной инвазивного рака шейки матки. В нескольких исследованиях изучалась вероятность передачи вируса папилломы человека через трансвагинальное УЗИ и было обнаружено, что использование специальных одноразовых покрытий датчиков недостаточно предотвращает их контаминацию. Также было выявлено, что дезинфекция низкого уровня не может удалить вирус папилломы человека в этой ситуации [13, 28].

Французский исследователь G. Кас и соавт. сообщили, что 1,5% трансвагинальных/трансректальных УЗ датчиков после удаления специального одноразового защитного покрытия были инфицированы следующими вирусами: вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус и вирус папилломы человека. После дезинфекции высокого уровня с использованием салфеток, пропитанных дезинфицирующим средством, и пятиминутного цикла в ультрафиолетовой камере вирусный геном обнаружен не был [18].

В исследовании F. M'Zali и соавт. проанализировано 300 проб, полученных с трансвагинальных датчиков после дезинфекции низкого уровня датчиков салфетками, пропитанными соединением четвертичного аммония и хлоргексидином. Вирус папилломы человека определяли в первых 100 пробах, *Chlamydia trachomatis* и микоплазмы исследовали во втором наборе из 100 образцов, бактерии и грибы – в третьем наборе из 100 образцов. Установлена устойчивость к дезинфекции низкого уровня значительной части вирусов папилломы человека, *Chlamydia trachomatis*, микоплазм, грамположительных и грамотрицательных бактерий. ДНК вируса папилломы человека была обнаружена в 13% (95% ДИ: 6-20%) проб; ДНК *Chlamydia trachomatis* была диагностирована в 20% (95% ДИ: 12-28%) проб; ДНК микоплазм была определена в 8% (95% ДИ: 3-13%) проб. Комменсальная и/или

бактериальная флора окружающей среды присутствовала в 86% (95% ДИ: 79-93%) проб. Преимущественно и часто в большом количестве была выявлена флора кожи, включая коагулазонегативные стафилококки (КОС, 73%), *Micrococcus sp.* (20%), чувствительный к метициллину *Staphylococcus aureus* (MSSA, 4%), зеленящий стрептококк (2%) и *Corynebacterium sp.* (1%). Флора окружающей среды встречалась реже: *Shewanella putrefaciens* и *Aeromonas sp.* выявлялись в 2%, а *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Flavobacterium oryzihabitans* и *Comamonas acidovorans* определялись в 1% случаев. Грибковые микроорганизмы в данном исследовании не были выделены [13].

В мета-анализе S. Leroy, основанном на 32 исследованиях, проводилась оценка инфекционных рисков при проведении трансвагинальных и трансректальных УЗИ. Установлено, что после дезинфекции низкого уровня патогенные бактерии определялись на датчиках в 12,9% (95% ДИ: 1,7%-24,3%), а наиболее часто встречающиеся вирусы (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса и цитомегаловирус) – 1,0% (95% ДИ: 0,0%-10,0%) случаев. Инфицирование пациентов после трансректального УЗИ и направленной биопсии составила 3,1% (95% ДИ: 1,6%-4,3%) [25].

Особое значение инфекционная безопасность УЗИ имеет в период пандемии COVID-19. Высокая контагиозность коронавирусной инфекции и необходимость проведения исследования на близкой дистанции «врач-пациент» требуют соблюдения стандартных мер предосторожности [29].

Инфицирование ультразвукового геля

Помимо контаминации датчиков, возможно также загрязнение УЗ геля. Потенциальная роль УЗ геля в распространении инфекций среди пациентов часто упускается из виду. Неоднократно было показано, что УЗ гель, загрязненный бактериями, может приводить к значительным вспышкам инфекций среди пациентов [22, 30].

Несмотря на то, что в настоящее время УЗ гели производятся в соответствии со строгими стандартами, были зарегистрированы многочисленные случаи заражения геля *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Staphylococcus aureus* [16, 31-33].

Большинство УЗ аппаратов высокого и экспертного уровня имеют штатную функцию по-

догрева геля. Использование теплого геля для проведения УЗИ обеспечивает более комфортное состояние пациента во время данного обследования, однако увеличивает риск его бактериального загрязнения. Некоторые нагретые образцы геля были сильно загрязнены, что позволяет предположить, что такой гель способствует росту определенных бактерий [2].

Во время инвазивной процедуры под УЗ контролем для предотвращения инфицирования необходимо использовать стерильный гель [22].

Таким образом, нестерильный УЗ гель является основополагающим фактором риска инфицирования пациентов при выполнении УЗИ.

Длительность персистирования микроорганизмов

При отсутствии обработки УЗ датчиков на их поверхности в течение длительного времени может сохраняться большое количество микроорганизмов. Данный факт указывает на наличие потенциальной опасности бактериальной и вирусной контаминации при проведении УЗИ исследования.

Большинство грамположительных бактерий (*Enterococcus spp.* (включая ванкомицин-резистентные энтерококки), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*) сохраняют свою жизнеспособность на поверхностях в течение нескольких месяцев. *Mycobacterium tuberculosis* и *Clostridium difficile* месяцами выживают на поверхности. Некоторые микроорганизмы (*Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Vibrio cholerae*) определяются только в течение нескольких дней.

Основной нозокомиальный грибок *Candida albicans* может выявляться на поверхности до 4 месяцев.

Вирусы из дыхательных путей (*coronavirus*, *coxsackievirus*, *influenza virus*, *rhinovirus*) остаются жизнеспособными на поверхности УЗ датчика в течение нескольких дней. Вирусы из желудочно-кишечного тракта (*astrovirus*, *HAV*, *poliovirus*, *rotavirus*) сохраняют свою жизнеспособность около 2 месяцев. Вирусы, передаваемые с кровью (HBV, HIV), сохраняются больше недели. Вирусы герпеса 1 и 2 типов определяются до 7 дней [34].

Закключение

Таким образом, многочисленными исследованиями убедительно показано, что УЗИ представляет опасность в плане ятрогенной контаминации пациента бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией.

Литература

1. Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. – Москва : Практ. медицина, 2016. – 415 с.
2. Potential infection control risks associated with ultrasound equipment – a bacterial perspective / S.C. Westerway [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2017 Feb. – Vol. 43, N 2. – P. 421–426.
3. How clean is your probe? Microbiological assessment of ultrasound transducers in routine clinical use, and cost-effective ways to reduce contamination / P. J. Mullaney [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2007 Jul. – Vol. 62, N 7. – P. 694–698.
4. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers by the Australasian society for ultrasound in medicine and the Australasian college for infection prevention and control / Australasian Society for Ultrasound in Medicine // *AJUM.* – 2017 Feb. – Vol. 20, N 1. – P. 30–40.
5. Koibuchi, H. Ultrasound probes as a possible vector of bacterial transmission / H. Koibuchi, K. Kotani, N. Taniguchi // *Med. Ultrason.* – 2013 Mar. – Vol. 15, N 1. – P. 41–44.
6. Whitehead, E. J. Contamination and decontamination of doppler probes / E. J. Whitehead, J. F. Thompson, D. R. Lewis // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2006 Sep. – Vol. 88, N 5. – P. 479–481.
7. Emergency department ultrasonographic probe contamination and experimental model of probe disinfection / B. W. Frazee [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2011 Jul. – Vol. 58, N 1. – P. 56–63.
8. Bacterial contamination and cleanliness of emergency department ultrasound probes / G. E. Sanz [et al.] // *CJEM.* – 2011 Nov. – Vol. 13, N 6. – P. 384–389.
9. An investigation of the microbiological contamination of ultrasound equipment / A. Sykes [et al.] // *Br. J. Infect. Control.* – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 16–20.
10. Bacterial contamination of ultrasound probes in different radiological institutions before and after specific hygiene training: do we have a general hygienical problem? / T. Sartoretti [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2017 Oct. – Vol. 27, N 10. – P. 4181–4187.
11. Outbreak of *Escherichia coli* infections associated with a contaminated transesophageal echocardiography probe / E. A. Bancroft [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2013 Oct. – Vol. 34, N 10. – P. 1121–1123.
12. Paz, A. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with contaminated transrectal ultrasound / A. Paz, H. Bauer, I. Potasman // *J. Hosp. Infect.* – 2001 Oct. – Vol. 49, N 2. – P. 148–149.
13. Persistence of microbial contamination on transvaginal ultrasound probes despite low-level disinfection procedure / F. M'Zali [et al.] // *PLoS One.* – 2014 Apr. – Vol. 9, N 4. – e93368.
14. Evaluation of procedures for decontaminating ultrasound probes / S. Hayashi [et al.] // *J. Med. Ultrason.* – 2012 Jan. – Vol. 39, N 1. – P. 11–14.
15. Evaluation of the role of ultrasound machines as a source of nosocomial and cross-infection / Y. M. Karadeniz [et al.] // *Invest. Radiol.* – 2001 Sep. – Vol. 36, N 9. – P. 554–558.
16. An outbreak of pyoderma among neonates caused by ultrasound gel contaminated with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* / K. Weist [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2000 Dec. – Vol. 21, N 12. – P. 761–764.
17. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel / O. Gaillot [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998 May. – Vol. 36, N 5. – P. 1357–1360.
18. Evaluation of ultraviolet C for disinfection of endocavitary ultrasound transducers persistently contaminated despite probe covers / G. Kac [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2010 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 165–170.
19. Risk of infections associated with improperly reprocessed transrectal ultrasound-guided prostate biopsy equipment / F. Lessa [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2008 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 289–293.
20. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / J. L. Gillespie [et al.] // *Urology.* – 2007 May. – Vol. 69, N 5. – P. 912–914.
21. Organ, M. *Burkholderia cepacia* infection of the prostate caused by inoculation of contaminated ultrasound gel during transrectal biopsy of the prostate / M. Organ, J. Grantmyre, J. Hutchinson // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010 Jun. – Vol. 4, N 3. – P. E58–E60.
22. An outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* associated with ultrasound gel during transrectal ultrasound guided prostate biopsy / K. Olshtain-Pops [et al.] // *J. Urol.* – 2011 Jan. – Vol. 185, N 1. – P. 144–147.
23. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli* / D. A. Williamson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013 Jul. – Vol. 57, N 2. – P. 267–274.
24. A case of hepatitis C virus possible transmission following a transrectal ultrasound guided prostate biopsy / K. Ferhi [et al.] // *Prog. Urol.* – 2013 Mar. – Vol. 23, N 3. – P. 222–224.
25. Leroy, S. Infectious risk of endovaginal and transrectal ultrasonography: systematic review and meta-analysis / S. Leroy // *J. Hosp. Infect.* – 2013 Feb. – Vol. 83, N 2. – P. 99–106.
26. Assessment of condoms as probe covers for transvaginal sonography / S. Amis [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2000 Jul-Aug. – Vol. 28, N 6. – P. 295–298.
27. Combs, C. A. A proposal to reduce the risk of transmission of human papilloma virus via transvaginal ultrasound / C. A. Combs, A. Fishman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Jul. – Vol. 215, N 1. – P. 63–67.
28. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? / J. Casalegno [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 10. – e48137.
29. World federation for ultrasound in medicine and biology position statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19 / J. S. Abramowicz [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2020 Jul. – Vol. 46, N 7. – P. 1821–1826.

30. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections in cardiovascular surgery associated with contaminated ultrasound gel used for transesophageal echocardiography – Michigan, December 2011-January 2012 / Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2012. – Vol. 61. – P. 262–264.
31. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections associated with intrinsically contaminated ultrasound transmission gel / P. Chittick [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2013 Aug. – Vol. 34, N 8. – P. 850–853.
32. Infections associated with use of ultrasound transmission gel: proposed guidelines to minimize risk / S. C. Oleszkowicz [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2012 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 1235–1237.
33. Sustained endemicity of *Burkholderia cepacia* complex in a pediatric institution, associated with contaminated ultrasound gel / M. Jacobson [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2006 Apr. – Vol. 27, N 4. – P. 362–366.
34. Kramer, A. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review / A. Kramer, I. Schwebke, G. Kampf // *BMC Infect. Dis.* – 2006 Aug. – Vol. 6. – P. 130.

Поступила 07.09.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Pimanov SI. Ultrasound diagnostics in gastroenterology. Moscow, RF: Prakt meditsina; 2016. 415 p. (In Russ.)
2. Westerway SC, Basseal JM, Brockway A, Hyett JA, Carter DA. Potential infection control risks associated with ultrasound equipment – a bacterial perspective. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Feb;43(2):421-426. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.004
3. Mullaney PJ, Munthali P, Vlachou P, Jenkins D, Rathod A, Entwisle J. How clean is your probe? Microbiological assessment of ultrasound transducers in routine clinical use, and cost-effective ways to reduce contamination. *Clin Radiol.* 2007 Jul;62(7):694-8. doi: 10.1016/j.crad.2007.01.002
4. Australasian Society for Ultrasound in Medicine. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers by the australasian society for ultrasound in medicine and the australasian college for infection prevention and control. *AJUM.* 2017 Feb;20(1):30-40. doi: org/10.1002/ajum.12042
5. Koibuchi H, Kotani K, Taniguchi N. Ultrasound probes as a possible vector of bacterial transmission. *Med Ultrason.* 2013 Mar;15(1):41-4. doi: 10.11152/mu.2013.2066.151.hk1upp2
6. Whitehead EJ, Thompson JF, Lewis DR. Contamination and decontamination of doppler probes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006 Sep;88(5):479-81. doi: 10.1308/003588406X114866
7. Frazee BW, Fahimi J, Lambert L, Nagdev A. Emergency department ultrasonographic probe contamination and experimental model of probe disinfection. *Ann Emerg Med.* 2011 Jul;58(1):56-63. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.12.015
8. Sanz GE, Theoret J, Liao MM, Erickson C, Kendall JL. Bacterial contamination and cleanliness of emergency department ultrasound probes. *CJEM.* 2011 Nov;13(6):384-9. doi: 10.2310/8000.2011.110409
9. Sykes A, Appleby M, Perry J, Gould K. An investigation of the microbiological contamination of ultrasound equipment. *Br J Infect Control.* 2006;7(4):16-20. doi: 10.1177/14690446060070040501
10. Sartoretti T, Sartoretti E, Bucher C, Doert A, Binkert C, Hergan K, et al. Bacterial contamination of ultrasound probes in different radiological institutions before and after specific hygiene training: do we have a general hygienical problem? *Eur Radiol.* 2017 Oct;27(10):4181-4187. doi: 10.1007/s00330-017-4812-1
11. Bancroft EA, English L, Terashita D, Yasuda L. Outbreak of *Escherichia coli* infections associated with a contaminated transesophageal echocardiography probe. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Oct;34(10):1121-3. doi: 10.1086/673160
12. Paz A, Bauer H, Potasman I. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with contaminated transrectal ultrasound. *J Hosp Infect.* 2001 Oct;49(2):148-9. doi: 10.1053/jhin.2001.1056
13. M'Zali F, Bounizra C, Leroy S, Mekki Y, Quentin-Noury C, Kann M. Persistence of microbial contamination on transvaginal ultrasound probes despite low-level disinfection procedure. *PLoS One.* 2014 Apr 2;9(4):e93368. doi: 10.1371/journal.pone.0093368
14. Hayashi S, Koibuchi H, Taniguchi N, Hirai Y. Evaluation of procedures for decontaminating ultrasound probes. *J Med Ultrason.* 2012 Jan;39(1):11-4. doi: 10.1007/s10396-011-0332-9
15. Karadeniz YM, Kiliç D, Altan SK, Altınok D, Güney S. Evaluation of the role of ultrasound machines as a source of nosocomial and cross-infection. *Invest Radiol.* 2001 Sep;36(9):554-8. doi: 10.1097/00004424-200109000-00009
16. Weist K, Wendt C, Petersen LR, Versmold H, Rüden H. An outbreak of pyoderma among neonates caused by ultrasound gel contaminated with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Dec;21(12):761-4. doi: 10.1086/501729
17. Gaillot O, Maruéjols C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel. *J Clin Microbiol.* 1998 May;36(5):1357-60. doi: 10.1128/JCM.36.5.1357-1360.1998
18. Kac G, Podglajen I, Si-Mohamed A, Rodi A, Grataloup C, Meyer G. Evaluation of ultraviolet C for disinfection of endocavitary ultrasound transducers persistently contaminated despite probe covers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Feb;31(2):165-70. doi: 10.1086/649794
19. Lessa F, Tak S, Devader SR, Goswami R, Anderson M, Williams I, et al. Risk of infections associated with improperly reprocessed transrectal ultrasound-guided prostate biopsy equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Apr;29(4):289-93. doi: 10.1086/533546
20. Gillespie JL, Arnold KE, Noble-Wang J, Jensen B, Arduino M, Hageman J, et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections after transrectal ultrasound-guided prostate biops. *Urology.* 2007 May;69(5):912-4. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.047
21. Organ M, Grantmyre J, Hutchinson J. *Burkholderia*

- cepecia infection of the prostate caused by inoculation of contaminated ultrasound gel during transrectal biopsy of the prostate. *Can Urol Assoc J.* 2010 Jun;4(3):E58-60. doi: 10.5489/cuaj.857
22. Olshatkin-Pops K, Block C, Temper V, Hidalgo-Grass C, Gross I, Moses AE, et al. An outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* associated with ultrasound gel during transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):144-7. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.093
 23. Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, Freeman JT, Hadway P, Paterson DL. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(2):267-74. doi: 10.1093/cid/cit193
 24. Ferhi K, Haertig A, Mozer P, de la Taille A, Roupert M, Van Glabeke E, et al. A case of hepatitis C virus possible transmission following a transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Prog Urol.* 2013 Mar;23(3):222-4. doi: 10.1016/j.purol.2013.01.002
 25. Leroy S. Infectious risk of endovaginal and transrectal ultrasonography: systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2013 Feb;83(2):99-106. doi: 10.1016/j.jhin.2012.07.014
 26. Amis S, Ruddy M, Kibbler CC, Economides DL, MacLean AB. Assessment of condoms as probe covers for transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound.* 2000 Jul-Aug;28(6):295-8. doi: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<295::aid-jcu5>3.0.co;2-g
 27. Combs CA, Fishman A. A proposal to reduce the risk of transmission of human papilloma virus via transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jul;215(1):63-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.014
 28. Casalegno J, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron M-L, Lamblin G, Jacquemoud H, et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012;7(10):e48137. doi: 10.1371/journal.pone.0048137
 29. Abramowicz JS, Akiyama I, Evans D, Fowlkes JB, Marsal K, Sayeed Y, ter Haar G, et al. World federation for ultrasound in medicine and biology position statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Jul;46(7):1821-1826. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.033
 30. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections in cardiovascular surgery associated with contaminated ultrasound gel used for transesophageal echocardiography – Michigan, December 2011–January 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Apr;61:262-4.
 31. Chittick P, Russo V, Sims M, Robinson-Dunn B, Oleszkowicz S, Sawarynski K, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections associated with intrinsically contaminated ultrasound transmission gel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Aug;34(8):850-3. doi: 10.1086/671268
 32. Oleszkowicz SC, Chittick P, Russo V, Keller P, Sims M, Band J. Infections associated with use of ultrasound transmission gel: proposed guidelines to minimize risk. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Dec;33(12):1235-7. doi: 10.1086/668430
 33. Jacobson M, Wray R, Kovach D, Henry D, Speert D, Matlow A. Sustained endemicity of *Burkholderia cepacia* complex in a pediatric institution, associated with contaminated ultrasound gel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Apr;27(4):362-6. doi: 10.1086/503343
 34. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006 Aug;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130

Submitted 07.09.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics 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 внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Elena A. Dikareva.

2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ГИДРОБРОМИД ПРЕДУПРЕЖДАЕТ СНИЖЕНИЕ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ЛАЗУКО С.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 23-33.

2-ETHYLTHIOBENZIMIDAZOLE HYDROBROMIDE PREVENTS A DECREASE IN CORONARY VASCULAR TONE AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

LAZUKO S.S.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(5):23-33.

Резюме.

Цель исследования – оценить возможность предупреждения нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, вызванные сахарным диабетом, с помощью 2-этилтиобензимидазола гидробромида. Материал и методы. Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда исследовали на изолированных по методу Лангендорфа сердцах. Блокаду iNOS осуществляли S-метилизотиомочевинной (S-MT, 10^{-6} М). Сахарный диабет у крыс моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения стрептозоцина (50 мг/кг). 2-этилтиобензимидазола гидробромид (2-ЭТГ) вводили внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг.

Концентрацию стабильных продуктов деградации NO ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$), супероксиддисмутазы, каталазы, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида определяли спектрофотометрическим методом. Содержание индуцибельной и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), интерлейкина 1 β , С-реактивного белка определяли иммуноферментным методом.

Результаты. В сердцах животных группы «2-ЭТГ+Сахарный диабет» не наблюдалось изменения коронарного перфузионного давления и развиваемого внутрижелудочкового давления до и после использования высокоселективного блокатора iNOS S-MT. В сыворотке крови этих животных наблюдалось увеличение концентрации eNOS, на фоне снижения iNOS, определялось снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов на фоне увеличения активности антиоксидантной системы и уменьшения системного воспаления.

Заключение. Внутрибрюшинное введение 2-этилтиобензимидазола гидробромида предотвращает снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, вызванное гиперпродукцией монооксида азота индуцибельной NO-синтазы при сахарном диабете. Этот эффект 2-этилтиобензимидазола гидробромида ассоциирован: с ограничением развития окислительного стресса; с ограничением нитрозативного стресса и со снижением концентрации маркеров воспаления.

Ключевые слова: 2-этилтиобензимидазола гидробромид, индуцибельная NO-синтаза, сахарный диабет, тонус коронарных сосудов.

Abstract.

Objectives. To assess the possibility of preventing the disturbances of coronary vascular tone and myocardial contractile function caused by diabetes mellitus with the help of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide.

Material and methods. Coronary vascular tone and myocardial contractile function were studied on preparations of

rat hearts isolated by the Langendorff method. The iNOS blockade was carried out with S-methylisothiourea (S-MT, 10^{-6} M). Diabetes mellitus in rats was modelled by means of a single intraperitoneal injection of streptozocin (50 mg / kg). 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide (2-ETG) was injected intraperitoneally at a dose of 3 mg / kg. The concentration of stable degradation products of NO ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$), superoxide dismutase, catalase, diene conjugates and malondialdehyde in the left ventricular homogenate was determined by spectrophotometric method. The content of inducible and endothelial NO-synthases (eNOS), interleukin 1β , C-reactive protein in the blood serum of experimental animals was determined by enzyme immunoassay.

Results. In the hearts of «2-ETG + Diabetes mellitus» animal group no changes in the coronary perfusion pressure and developed intraventricular pressure were observed before and after the use of the highly selective iNOS blocker S-methylisothiourea. In the blood serum of these animals group, an increase in the concentration of eNOS was observed, against the background of a decrease in the accumulation of iNOS, a decrease in the concentration of lipid peroxidation products was determined against the background of an increase in the activity of the antioxidant system and a decrease of systemic inflammation.

Conclusions. Intraperitoneal injection of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide prevents a decrease in coronary vascular tone and myocardial contractile function caused by hyperproduction of nitrogen monoxide of inducible NO-synthase in diabetes mellitus. This effect of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide is associated with: limiting the formation of oxidative stress; limiting the nitrosative stress; the decrease in the concentration of inflammatory markers.

Key words: 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide, inducible NO-synthase, diabetes mellitus, coronary vascular tone.

По данным Всемирной организации здравоохранения число страдающих диабетом в мире за последние 40 лет выросло в четыре раза. Это единственное серьезное неинфекционное заболевание, при котором риск преждевременной смерти не снижается, а возрастает. Преждевременная смертность, вызванная сахарным диабетом, ассоциирована с «катастрофами» сердечно-сосудистой системы. Патогенез развития сосудистых осложнений, способы их профилактики и лечения активно изучаются. Известно, что при сахарном диабете прогрессирует окислительный и нитрозилирующий стресс, нарушается биодоступность монооксида азота, усиливается образование провоспалительных агентов [1], что неизбежно приводит к развитию дисфункции эндотелия. В частности, она характеризуется снижением экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) при увеличении индуцибельной NO-синтазы (iNOS) во многих типах клеток, в том числе в кардиомиоцитах [2], гладких миоцитах [3] и эндотелии кровеносных сосудов [3].

В последнее десятилетие с целью профилактики диабетических сосудистых осложнений используются новые классы препаратов с плеiotропным действием. Помимо традиционно используемых вазоактивных веществ, в поле зрения находятся производные бензимидазола. Производные бензимидазола представляют собой универсальные азотсодержащие гетероциклические соединения, которые давно известны как перспективный класс биологически активных со-

единений, обладающих широким спектром биологической и фармакологической активностью, такой как антиоксидантная, противовоспалительная, антидиабетическая и др. [4, 5]. В то же время, сведений о регуляции тонуса коронарных сосудов при сахарном диабете, развивающемся на фоне использования производных бензимидазола, не достаточно. В связи с этим цель исследования – оценить возможность предупреждения нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, вызванные сахарным диабетом, с помощью 2-этилтиобензимидазола гидробромида.

Материал и методы

Исследование проводили на неимбредных белых крысах-самках (*Rattus Muridae*) массой 180 - 240 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом и водно-солевом режиме, в соответствии с требованиями Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS и International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990). Протокол проведения экспериментов был утвержден Комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Экспериментальных животных распределяли в группы: 1-ая группа – интактные животные (животные, с которыми не проводили манипуля-

ций) (n=8); 2-ая группа – контрольные животные, которым в течение 17 дней внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл – «Контроль» (n=10); 3-я – группа «Сахарный диабет» (n=8); 4-ая животные, которым в течение 17 дней внутрибрюшинно вводили 2-этилтиобензимидазола гидробромид в дозе 3 мг/кг массы тела животного в эквивалентном объеме – «2-ЭТГ» (n=10); 5-ая – группа животных, которым за три дня до моделирования и в течение моделирования 14-дневного стрептозоцин-индуцированного сахарного диабета внутрибрюшинно вводили 2-этилтиобензимидазола гидробромид 3 мг/кг, содержащийся в 0,2 мл физиологического раствора – «2-ЭТГ+Сахарный диабет» (n=9). Сахарный диабет у крыс моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения стрептозоцина (50 мг/кг), разведенного в цитратном буфере (рН 4,5). Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены определяли при помощи глюкометра Finetest (Корея); концентрацию глюкозы в моче – Глюко-Альбу-рН-Уротестом УП «Унитехпром БГУ». Через 14 дней после введения стрептозоцина крыс с уровнем глюкозы в крови выше 20 ммоль/л и глюкозурией брали в эксперимент. Протокол-дизайн эксперимента

представлен на рисунке 1.

Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах сердец крыс, изолированных по методу Лангендорфа. Сердце помещали в установку для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИИ-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ), оборудованную датчиками для измерения аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (Isotec pressure transducer). Датчики были соединены с модулями для измерения давления ТАМ-А, HSE-НА. Компьютерную регистрацию и обработку измеряемых показателей осуществляли с помощью программы ACAD (HSE, ФРГ). Сокращающееся в изометрическом режиме сердце перфузировали раствором Кребса-Хензелята стандартного состава в условиях постоянного потока при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 6, 8, 10, 15 мл/мин. При каждой величине коронарного потока регистрировали коронарное перфузионное давление (КПД). Развиваемое внутрижелудочковое давление (РВД) регистрировали при помощи латексного баллончика постоянного объема, находящегося в левом желудочке. Вклад iNOS в механизмы регуляции тонуса сосудов сердца и его сократи-

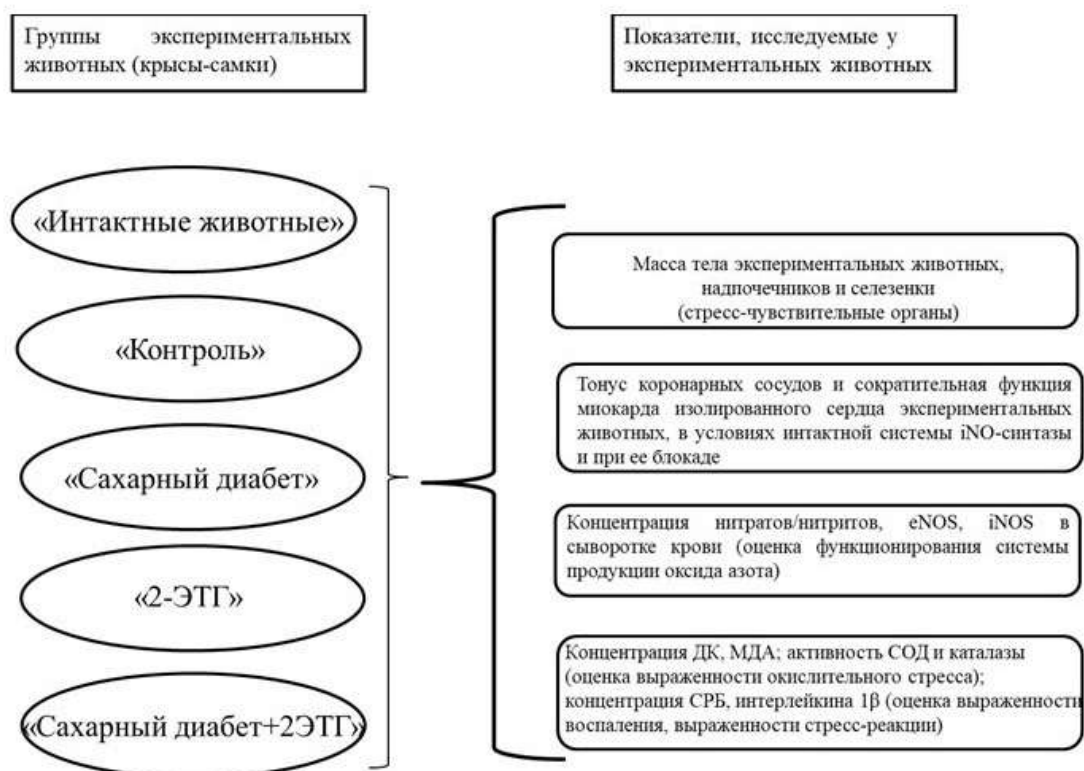


Рисунок 1 – Протокол-дизайн эксперимента.

тельной активности изучали, используя высокоселективный ингибитор индуцибельной NO-синтазы S-метилизотиомочевину (S-MT, Sigma, USA) так, чтобы его конечная концентрация в перфузионном растворе составляла 10^{-6} M. Вещества, добавляемые в раствор Кребса-Хензелята при перфузии изолированного сердца представлены в таблице 1.

У наркотизированных уретаном животных извлекали надпочечники и селезенку. Далее органы помещали на титровальную бумагу и аккуратно освобождали от окружающих тканей. Взвешивание органов проводили на торсионных весах (Techniprot WT 400 mg, Польша). Относительную массу органов рассчитывали как отношение абсолютной массы органа на 100 г массы животного и выражали в мг/100 г.

Концентрацию ферментов iNOS и eNOS и интерлейкина 1β (ИЛ- 1β) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы (табл. 2).

Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом при использовании диагностического набора C-Reactive Protein (CRP), BioSystems (Испания) по инструкции производителя. Содержание С-реактивного белка выражали в мг/л. Концентрацию стабильных продуктов деградации NO ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм [6]. Об активации перекисного окисления

липидов в миокарде судили по накоплению в нем диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [7-9]. Об антиоксидантной активности (АОА) (супероксиддисмутаза и каталаза) косвенно судили по их концентрации в гомогенатах левого желудочка, методики описаны ранее [10].

Содержание гликированного гемоглобина в крови определяли методом быстрого разделения гемолизата на ионообменной смоле при помощи набора реагентов для определения гликированного гемоглобина «Анализ плюс».

При изучении тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда в группах «Интактные животные» и «Контроль» показатели коронарного перфузионного давления, развиваемого внутрижелудочкового давления, а также скорость сокращения и расслабления левого желудочка между группами не различались. Поскольку различий в изучаемых показателях между группами «Интактные животные» и «Контроль» не наблюдалось, сравнение будем проводить с группой контрольных животных.

Сравнение показателей между группами осуществляли, используя пакет статистических программ «STATISTICA 10.0» и «MS Excel». Количественные показатели выражали как медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%]. Статистически достоверными различиями в сравнении с контрольной группой считали по критерию Манна-Уитни (U) (для несвязанных выборок) и Уилкоксона (W) (для связанных выборок) при $p \leq 0,05$.

Таблица 1 – Вещества, добавляемые в раствор Кребса-Хензелята при перфузии изолированного сердца

Группа животных	Вещества, добавляемые в раствор Кребса-Хензелята	
	Без блокатора	С блокатором
Контроль (n=10)	–	S-метилизотиомочевина
Сахарный диабет (n=8)	–	S-метилизотиомочевина
2-ЭТГ (n=10)	–	S-метилизотиомочевина
2-ЭТГ+сахарный диабет (n=9)	–	S-метилизотиомочевина

Таблица 2 – Характеристика исследуемых наборов для ИФА

Определяемое вещество	Производитель, наименование набора	Минимальная определяемая концентрация
eNOS	Cloud-Clone Corp. USA, Uscn, Life Science Inc., Lot L141013209	0,65 пг/мл
iNOS	Uscn, Life Science Inc. China, Lot L130827587	0,78 пг/мл
ИЛ- 1β	Thermo Scientific, USA, Lot LD145322	≤ 1 пг/мл

Результаты

В группе животных «Сахарный диабет» определялось увеличение относительной массы надпочечников на 70%, и снижение относительной массы селезенки на 23% ($p < 0,05$, для сравнения в контрольной группе животных относительная масса надпочечников составляла 20,79 мг, селезенки – 553,75 мг на 100 г массы тела животного). В группе животных «2-ЭТГ» как относительная масса надпочечников, так и относительная масса селезенки не отличались от контрольных показателей. Относительная масса надпочечников в группе животных «2-ЭТГ+Сахарный диабет» не отличалась от контрольных значений и составляла 22,3 мг/100 г, а относительная масса селезенки снижалась на 25% ($p < 0,05$, в сравнении с контрольными значениями). Таким образом, предварительное использование 2-ЭТГ частично предупреждало вызванное стойкой гипергликемией увеличение относительной массы стресс-реагирующих органов, в частности надпочечников.

В крови животных группы «Сахарный диабет» уровень глюкозы крови составлял более 20 ммоль/л, наблюдались глюкозурия и кетонурия (для сравнения, уровень глюкозы крови контрольных животных – 5,7 (5,8;5,0) ммоль/л). Концентрация глюкозы в крови животных группы «2-ЭТГ» статистически достоверно не отличалась от показателей контрольной группы животных и составляла 5,0 (4,8;5,1) ммоль/л. В группе животных с сахарным диабетом, развивающимся на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ, уровень глюкозы крови составлял 12,3 (12,5;10,2) ммоль/л ($p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль» и с группой «Сахарный диабет»), определялась глюкозурия. В группах «Сахарный диабет» и «2-ЭТГ+Сахарный диабет» выявлялось снижение массы тела крыс на 19% ($p < 0,05$, в сравнении с контролем) и 10% ($p < 0,05$, в сравнении с группой «Контроль» и «Сахарный диабет») соответственно. Выживаемость животных с экспериментальным сахарным диабетом и с сахарным диабетом, воспроизводимым на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ, составляла 70 и 100%, соответственно.

При сахарном диабете в крови экспериментальных животных определялось повышение содержания гликированного гемоглобина до 5,4% ($p < 0,05$, в контрольной группе животных этот показатель составлял 2,6%). В крови животных

группы «2-ЭТГ» уровень гликированного гемоглобина не отличался от контрольных значений и составлял 2,2%. При экспериментальном сахарном диабете, воспроизводимым на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ, уровень гликированного гемоглобина крови составлял 4% ($p < 0,05$, сравнение с контролем, а также статистически значимо не отличался от значений гликированного гемоглобина группы «Сахарный диабет»). Обнаруженная нами тенденция к снижению содержания гликированного гемоглобина в крови животных группы «2-ЭТГ+Сахарный диабет» может быть обусловлена способностью производных бензимидазола ингибировать образование конечных продуктов гликирования [11].

В сердцах контрольных животных ступенчатое повышение ОСКП приводило к закономерному увеличению коронарного перфузионного давления на 35% – при увеличении ОСКП от 6 до 8 мл/мин, на 42% – при ее увеличении от 8 до 10 мл/мин, и на 68% при увеличении ОСКП от 10 до 15 мл/мин, что свидетельствует о повышении тонуса сосудов сердца (табл. 3).

В сердцах, изолированных из организмов крыс с сахарным диабетом, наблюдалось снижение коронарного перфузионного давления при ОСКП, равной 8, 10 и 15 мл/мин на 12, 16 и 21% соответственно ($p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль», табл. 3). При этом развиваемое внутрижелудочковое давление при всех уровнях ОСКП снижалось в среднем на 26% ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой животных), наряду со снижением первой производной $+dP/dt$ в среднем на 34%, и $-dP/dt$ в среднем на 29% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем) [12]. Эти данные указывают на снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда у крыс с сахарным диабетом.

В изолированных сердцах, выделенных из организмов крыс, которым внутрибрюшинно вводили 2-ЭТГ, наблюдалось увеличение коронарного перфузионного давления в диапазоне ОСКП от 6 до 15 мл/мин в среднем на 49%, данные были сопоставимы со значениями контрольной группы животных (табл. 3). Развиваемое внутрижелудочковое давление, так же, как и скорость сокращения и расслабления миокарда, не отличались от контрольных показателей.

В изолированных сердцах, выделенных из организмов животных с экспериментальным сахарным диабетом, воспроизводимым на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ, ступенчатое

Таблица 3 – Изменение коронарного перфузионного давления (КПД) у крыс с сахарным диабетом и диабетом, развивающимся на фоне внутрибрюшинного введения 2- этилтиобензимидазола гидробромида (2-ЭТГ)

Группы экспериментальных животных	Показатель	Объемная скорость коронарного потока, мл/мин			
		6 мл/мин	8 мл/мин	10 мл/мин	15 мл/мин
Интактные (n=8)	Медиана, %	36,5	55,0	70,0	130,0
	Размах (Min-Max), %	33,0-54,0	47,0-60,0	55,0-120,0	81,0-166,0
	95% ДИ для медианы, %	35,0-40,0	47,0-56,0	59,0-73,0	114,0-136,0
	25-75 процентиль, %	33,0;43,0	47,0;62,0	68,0;80,0	155,0;130,0
Контроль (n=10)	Медиана, %	41,0	56,0	74,0	125,0
	Размах (Min-Max), %	33,0-54,0	46,0-66,0	65,0-85,0	110,0-135,0
	95% ДИ для медианы, %	36,0-41,0	47,0-56,0	57,0-74,0	118,0-131,0
	25-75 процентиль, %	35,0;44,0	48,0;61,0	68,0;79,0	120,0;130,0
Сахарный диабет (n=8)	Медиана, %	38,0	49,0	62,0	98,0
	Размах (Min-Max), %	20,0-41,0	23,0-56,0	33,0-67,0	55,0-109,0
	95% ДИ для медианы, %	31,0-46,0	50,0-58,0	52,0-72,0	81,0-114,0
	25-75 процентиль, %	31,0;40,0	42,0;53,0	56,0;65,0	81,0;101,0
	p		p=0,003	p=0,005	p=0,004
2-ЭТГ (n=10)	Медиана, %	35,0	64,5	81,5	113,5
	Размах (Min-Max), %	30,0-40,0	52,0-87,0	76,0-90,0	110,0-120,0
	95% ДИ для медианы, %	32,3-37,6	55,3-73,6	77,1-85,0	110,0-116,0
	25-75 процентиль, %	34,7;37,2	56,7;69,0	78,7;87,5	110,0;116,2
2-ЭТГ + Сахарный диабет (n=9)	Медиана, %	32,0	59,0	77,0	120,0
	Размах (Min-Max), %	29,0-35,0	52,0-65,0	75,0-89,0	110,0-130,0
	95% ДИ для медианы, %	30,0-33,0	55,7-62,2	73,0-80,9	114,4-125,5
	25-75 процентиль, %	30,0;34,0	56,0;62,0	77,0;80,0	110,0;124,0

Примечание: p – по сравнению с группой «Контроль».

повышение ОСКП от 6 до 15 мл/мин увеличивало коронарное перфузионное давление в среднем на 56%. Развиваемое внутрижелудочковое давление, так же, как и скорость сокращения и расслабления миокарда, были сопоставимы с контрольными значениями. Таким образом, внутрибрюшинное введение 2-ЭТГ предупреждало характерное для сахарного диабета снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции сердца.

Введение в перфузионный раствор высокоселективного блокатора индуцибельной NO-синтазы S-метилизотиомочевинины не сопровождалось изменением тонуса коронарных сосудов (табл. 4) и сократительной функции сердца контрольных крыс.

При подавлении активности iNOS в изолированных сердцах крыс группы «Сахарный диабет» величины коронарного перфузионного

давления и развиваемого внутрижелудочкового давления не отличались от таковых в контроле (табл. 4). Однако в группе «Сахарный диабет» показатели первой производной (dP/dt) все же оставались сниженными при ОСКП, составлявшей 8, 10 и 15 мл/мин. ($+dP/dt$ на 17, 18 и 29% соответственно, $-dP/dt$ на 15, 21, 26% соответственно, $p<0,05$, по сравнению с контролем). Этот факт позволяет предположить, что важнейшим механизмом ослабления миогенного тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при стрептозоцин-индуцированном сахарном диабете является гиперпродукция оксида азота индуцибельной NO-синтазы.

Добавление в раствор для перфузии сердец, выделенных из организмов животных группы «2-ЭТГ», S-метилизотиомочевинины не оказывало влияния, как и в контрольной группе животных,

Таблица 4 – Изменение коронарного перфузионного давления (КПД) у крыс с сахарным диабетом и диабетом, развивающимся на фоне внутрибрюшинного введения 2-этилтиобензимидазола гидробромида (2-ЭТГ), в условиях блокированной системы iNO-синтазы

Группы экспериментальных животных	Показатель	Объемная скорость коронарного потока, мл/мин			
		6 мл/мин	8 мл/мин	10 мл/мин	15 мл/мин
Контроль + S-MT (n=10)	Медиана, %	43,0	62,0	90,0	126,0
	Размах (Min-Max), %	36,0-53,0	45,0-80,0	63,0-100,0	110,0-150,0
	95% ДИ для медианы, %	39,0-47,0	52,0-71,0	80,0-100,0	118,0-134,0
	25-75 процентиль, %	38,0;47,0	53,0;75,0	79,0;100,0	123,0;134,0
Сахарный диабет + S-MT (n=8)	Медиана, %	39,0	55,0	90,0	128,0
	Размах (Min-Max), %	34,0-49,0	50,0-85,0	70,0-109,0	100,0-152,0
	95% ДИ для медианы, %	34,0-44,0	42,0-68,0	76,0-104,0	113,0-143,0
	25-75 процентиль, %	37,0;44,0	51,0;70,0	78,0;103,0	120,0;135,0
ЭТГ + S-MT (n=10)	Медиана, %	38,0	57,5	82,5	126,0
	Размах (Min-Max), %	30,0-45,0	45,0-76,0	63,0-96,0	110,0-150,0
	95% ДИ для медианы, %	34,8-41,1	50,9-64,1	75,0-89,9	118,0-133,9
	25-75 процентиль, %	36,2;42,2	50,0;62,2	76,2;89,2	123,0;133,7
2-ЭТГ + Сахарный диабет + S-MT (n=9)	Медиана, %	34,5	64,5	79,5	115,0
	Размах (Min-Max), %	30,0-37,0	52,0-69,0	76,0-89,0	110,0-120,0
	95% ДИ для медианы, %	30,2-33,7	55,7-62,2	73,0-80,9	114,0-125,5
	25-75 процентиль, %	32,7;35,0	56,7;66,7	78,7;82,5	115,0;120,0

на показатели коронарного перфузионного давления (табл. 4) и развиваемого внутрижелудочкового давления при всех уровнях объемной скорости коронарного потока. Вероятно, при использовании 2-ЭТГ, так же, как и в сердцах контрольной группы животных, образование индуцибельной NO-синтазы либо не происходит, либо синтезируется в незначительных концентрациях.

Подавление активности индуцибельной NO-синтазы в группе «2-ЭТГ+Сахарный диабет» животных не сопровождалось изменениями как тонуса коронарных сосудов (табл. 4), так и сократительной функции сердца. Вероятно, использование 2-ЭТГ ограничивало образование гиперпродукции оксида азота индуцибельной NO-синтазы, наблюдаемое при сахарном диабете.

В сыворотке крови животных с сахарным диабетом определялось увеличение продуктов деградации монооксида азота на 89%, содержание iNOS увеличивалось в 2,8 раза на фоне снижения концентрации eNOS на 73% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, табл. 5). В гомогенате левого желудочка животных с сахарным диабетом концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида увеличивалась на 98 и 64%

соответственно. При этом снижалась активность супероксиддисмутазы и каталазы на 50 и 56% соответственно ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, табл. 5), а также определялись признаки системного воспаления низкой интенсивности (увеличение содержания С-реактивного белка и ИЛ-1 β в сыворотке экспериментальных животных) ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, табл. 5).

В сыворотке крови животных группы «2-ЭТГ» содержание $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, концентрации eNOS и iNOS статистически достоверно не отличались от контрольных показателей (табл. 5). Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в миокарде левого желудочка группы «2-ЭТГ» была сопоставима со значениями группы «Контроль». Обращает на себя внимание и тот факт, что, хотя между показателями активности каталазы и супероксиддисмутазы в крови животных групп «Контроль» и «2-ЭТГ» отсутствовали статистически значимые изменения, все же тенденция к увеличению их активности в группе «2-ЭТГ» очевидна (табл. 5). В сыворотке крови крыс группы «2-ЭТГ» маркеры воспаления (интерлейкин 1 β , С-реактивный белок) не определялись.

В группе животных с сахарным диабетом,

воспроизведенным на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ, концентрация продуктов деградации монооксида азота в сыворотке крови животных увеличивалась на 19% на фоне двукратного увеличения содержания iNOS и снижения eNOS на 53% ($p<0,05$, по сравнению с контролем и группой «Сахарный диабет», табл. 5). Содержание диеновых конъюгатов не отличалось от контрольных показателей, а концентрация малонового диальдегида увеличивалась на 26% ($p<0,05$, по сравнению с контролем и группой «Сахарный диабет», табл. 5). В гомогенате левого желудочка животных группы «2-ЭТГ+сахарный диабет» определялось снижение концентрации супероксиддисмутазы на 14% ($p<0,05$, по сравнению с контролем и группой «Сахарный диабет», табл. 5), при этом активность каталазы не изменялась (табл. 5). В сыворотке животных группы «2-ЭТГ+сахарный диабет» определялось увели-

чение концентрации интерлейкина 1β , однако содержание С-реактивного белка статистически не отличалось от показателей контрольной группы животных.

Обсуждение

Обнаруженное нами снижение миогенного тонуса коронарных сосудов, нарушение сократительной функции миокарда при экспериментальном сахарном диабете в значительной мере были обусловлены гиперпродукцией оксида азота индуцибельной NO-синтазы. Так, использование высокоселективного блокатора iNOS приводило к повышению ослабленного тонуса коронарных сосудов, увеличению сниженного внутрижелудочкового давления в группе животных «Сахарный диабет». Продолжительная гипергликемия сопровождалась гиперпродукцией NO, продуци-

Таблица 5 – Концентрации индуцибельной (iNOS), эндотелиальной (eNOS) NO-синтаз, ИЛ- 1β , С-реактивного белка (СРБ), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в сыворотке крови; продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты (ДК); малоновый диальдегид (МДА) и антиоксидантной активности (супероксиддисмутаза (СОД); каталаза (КАТ) в гомогенате миокарда различных групп экспериментальных животных

Группы	Концентрация eNOS, пг/мл в сыворотке крови	Концентрация iNOS, нг/мл в сыворотке крови	Концентрация $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ мкМ в миокарде	Концентрация ДК, нМ/г липидов в миокарде	Концентрация МДА, нМ/г белка в миокарде	Концентрация СОД с учетом коэф. разведения в 41 раз ЕД/г миокарда	Концентрация КАТ мкМ/г миокарда	Концентрация С-РБ, мг/л в сыворотке крови	Концентрация ИЛ- 1β , пг/мл в сыворотке крови
Контроль (n=9)	47,20 (41,6; 63,3)	2,66 (2,39; 2,93)	24,30 (23,0; 24,5)	100,44 (76,0; 128,1)	77,66 (74,3; 93,1)	70,27 (66,2; 77,8)	68,12 (37,7; 80,9)	$p\leq 0,001$	$p\leq 0,001$
Сахарный диабет (n=8)	12,50 (10,6; 14,8) $p_1=0,003$	10,10 (10,0; 11,5) $p_1=0,0004$	43,06 (39,3; 54,9) $p_1=0,002$	199,00 (180,3; 274,7) $p_1=0,003$	128,57 (118,3; 258,3) $p_1=0,004$	34,59 (29,5; 39,4) $p_1=0,0001$	29,86 (28,9; 33,8) $p_1=0,0007$	0,34 (0,25; 0,37) $p_1=0,003$	31,46 (28,35; 33,23) $p_1=0,002$
2-ЭТГ (n=10)	28,70 (27,0; 35,0) $p_3=0,001$	3,30 (2,9; 5,8) $p_3=0,003$	23,80 (21,6; 24,3) $p_3=0,006$	106,10 (101,0; 118,0) $p_3=0,003$	74,40 (54,5; 97,8) $p_3=0,0001$	100,30 (97,2; 103,7) $p_1=0,005$ $p_3=0,003$	81,00 (73,8; 90,5) $p_3=0,007$	$p\leq 0,001$ $p_3=0,003$	$p\leq 0,001$ $p_3=0,002$
2-ЭТГ + Сахарный диабет (n=9)	22,00 (16,0; 22,0) $p_1=0,003$ $p_3=0,003$	8,00 (5,2; 8,6) $p_1=0,0004$ $p_2=0,001$ $p_3=0,0013$	29,0 (27,2; 30,5) $p_1=0,0007$ $p_2=0,001$ $p_3=0,003$	132,1 (128,7; 138,4) $p_3=0,003$	98,4 (95,7; 100,6) $p_1=0,0001$ $p_2=0,003$ $p_3=0,002$	59,9 (58,1; 65,5) $p_1=0,0007$ $p_2=0,001$ $p_3=0,005$	44,1 (41,7; 47,0) $p_2=0,034$ $p_3=0,003$	$p\leq 0,001$ $p_3=0,001$	8,0 (6,5; 9,5) $p_1=0,002$ $p_2=0,001$ $p_3=0,0002$

Примечание: p_1 – по сравнению с группой «Контроль»; p_2 – по сравнению с группой «2-ЭТГ»; p_3 – по сравнению с группой «Сахарный диабет»; n – количество животных в группе.

руемого iNOS, о чем свидетельствует существенное повышение концентрации продуктов деградации NO и увеличение концентрации iNOS в крови экспериментальных животных. Пусковым механизмом повышенного образования iNOS может быть как стойкая гипергликемия, так и обнаруженное увеличение концентрации маркеров воспаления низкой интенсивности – ИЛ-1 β и СРБ. Вероятно, в то же время повышается образование супероксидного радикала, о чем косвенно свидетельствует увеличение концентрации продуктов ПОЛ в миокарде животных группы «Сахарный диабет». Ранее Zhu M. и соавт. при инкубации культуры эндотелиоцитов, полученных из пупочной вены, в среде с высоким содержанием в ней глюкозы, доказали факт увеличения образования в этих клетках супероксидного радикала [13]. Высокие концентрации активных форм кислорода способны подавлять активность гена eNOS с последующим снижением содержания этого фермента в крови, что было обнаружено в нашем исследовании.

Внутрибрюшинное введение 2-ЭТГ не сопровождалось изменением тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда до и после использования высокоселективного блокатора iNOS S-метилизотиомочевина. Ранее нами было установлено, что предварительное использование производного бензимидазола 2-ЭТГ сопровождалось увеличением уровня экспрессии гена iNOS, но умеренным накоплением этого фермента в гладкомышечных клетках коронарных сосудов [14]. Этот факт был расценен нами как «подготовительный этап» сосудов сердца и миокарда к последующим неблагоприятным воздействиям, биологическая целесообразность которого заключается в ограничении возможной вазоконстрикции.

При моделировании сахарного диабета на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ было установлено, что величины коронарного перфузионного давления и развиваемого внутрижелудочкового давления не отличались от контрольных значений. Недавние исследования Z. Zhang и соав. при использовании производных бензимидазола перед и во время моделирования гипоксии обнаружили, что исследуемое вещество предупреждает нарушения тонуса коронарных сосудов мышей и человека, вызванные гипоксией/реоксигенацией [15]. Возможно, механизмы ограничения нарушения тонуса коронарных сосудов при использовании производных бензимидазола при

различных формах патологии сходны, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Добавление в раствор, которым перфузировали сердца, выделенные из организмов животных группы «2-ЭТГ+Сахарный диабет» S-MT, не оказывало влияния на величины коронарного перфузионного давления и давления, развиваемого левым желудочком. Таким образом, использование 2-ЭТГ ограничило гиперпродукцию NO индуцибельной NO-синтазы, характерную для сахарного диабета. В пользу этого вывода свидетельствуют как статистически достоверное увеличение концентрации eNOS, так и снижение накопления iNOS в сыворотке крови животных группы «2-ЭТГ+Сахарный диабет», в сравнении с группой «Сахарный диабет». Не наблюдалось и столь массивной гиперпродукции NO, о чем косвенно свидетельствует существенно меньшее содержание нитратов/нитритов в сыворотке крыс с сахарным диабетом, воспроизведенным на фоне внутрибрюшинного введения 2-ЭТГ (сравнение с группой «Сахарный диабет»). Недавние исследования Richa Minhas и соав. *in vitro* показали, что производные бензимидазола способны ингибировать продукцию NO и iNOS [16], что продемонстрировано и в нашем исследовании. Кроме того, использование 2-ЭТГ ограничило не только нитрозирующий, но и окислительный стресс, характерный для сахарного диабета. В пользу этого заключения свидетельствует и тот факт, что при использовании 2-ЭТГ в условиях диабета наблюдалось снижение концентрации продуктов ПОЛ на фоне увеличения активности антиоксидантной системы и уменьшения воспаления низкой интенсивности (отсутствия белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка), по сравнению с соответствующими показателями группы «Сахарный диабет». Наши экспериментальные данные согласуются с данными, полученными другими исследователями, которые показали, что производные бензимидазола обладают антиоксидантной активностью, а также способны ограничить развитие окислительного стресса и воспаления в сосудистой стенке при других формах патологии [4].

Заключение

Внутрибрюшинное введение 2-этилтиобензимидазола гидробромида предотвращает снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, вызванное гипер-

продукцией монооксида азота индуцибельной NO-синтазы при сахарном диабете. Этот эффект 2-этилтиобензимидазола гидробромида ассоциирован: с ограничением развития окислительного стресса (снижение диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на фоне увеличения активности супероксиддисмутазы и каталазы); с ограничением нитрозативного стресса (увеличение концентрации эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение содержания индуцибельной); со снижением концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и интерлейкина 1 β).

Литература

1. Sun, J. Reactive oxygen and nitrogen species regulate inducible nitric oxide synthase function shifting the balance of nitric oxide and superoxide production / J. Sun, L. J. Druhan, J. L. Zweier // Arch. Biochem. Biophys. – 2010 Feb. – Vol. 494, N 2. – P. 130–137.
2. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat / A. Ceriello [et al.] // Diabetes. – 2002 Apr. – Vol. 51, N 4. – P. 1076–1082.
3. Increased expression of iNOS is associated with endothelial dysfunction and impaired pressor responsiveness in streptozotocin-induced diabetes / P. R. Nagareddy [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005 Nov. – Vol. 289, N 5. – P. H2144–H2152.
4. Novel coumarin-benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents / R. K. Arora [et al.] // Acta Pharm. Sin. B. – 2014 Oct. – Vol. 4, N 5. – P. 368–375.
5. Potential antidiabetic activity and molecular docking studies of novel synthesized 3,6-dimethyl-5-oxo-pyrido[3,4-f][1,2,4] triazepino[2,3-a]benzimidazole and 10-amino-2-methyl-4-oxo pyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives / Y. E. Bakri [et al.] // J. Mol. Model. – 2018 Jun. – Vol. 24, N 7. – P. 179.
6. Восстановление NO₃ в NO₂ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей [и др.] // 40 лет фармацевтическому факультету : сб. науч. тр. / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Н. Косинца. – Витебск, 1999. – С. 274–276.
7. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.
8. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте тиобарбитуровой кислоты / Л. И. Андреева, В. А. Кожемякин // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 41–43.
9. Стальной, М. Д. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / М. Д. Стальной, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.
10. Методы биохимических исследований, основанные на применении специализированного оборудования : метод. рекомендации для выполнения лаб. работ / Е. О. Данченко [и др.]. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2018. – 51 с.
11. Towards multi-target antidiabetic agents: Discovery of biphenyl-benzimidazole conjugates as AMPK activators / D. A. Babkov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2019 Sep. – Vol. 29, N 17. – P. 2443–2447.
12. Лазуко, С. С. Особая роль индуцированной NO-синтазы в механизмах регуляции тонуса коронарных сосудов крыс при иммобилизационном стрессе, развивающемся на фоне сахарного диабета / С. С. Лазуко, Л. Е. Беляева, А. П. Солодков // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 4. – С. 433–444.
13. Propofol protects against high glucose-induced endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells / M. Zhu [et al.] // Anesth Analg. – 2012 Feb. – Vol. 114, N 2. – P. 303–309.
14. Лазуко, С. С. Механизмы регуляции тонуса сосудов сердца: роль iNOS и калиевых каналов : монография / С. С. Лазуко. – Витебск : ВГМУ, 2019. – 215 с.
15. Coronary endothelial dysfunction prevented by small-conductance calcium-activated potassium channel activator in mice and patients with diabetes / Z. Zhang [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2020 Dec. – Vol. 160, N 6. – P. e263–e268.
16. Minhas, R. Inhibition of iNOS by Benzimidazole Derivatives: Synthesis, Docking, and Biological Evaluations / M. Richa, Y. Bansal // Med. Chem. – 2021 Sep.

Поступила 10.09.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Sun J, Druhan LJ, Zweier JL. Reactive oxygen and nitrogen species regulate inducible nitric oxide synthase function shifting the balance of nitric oxide and superoxide production. Arch Biochem Biophys. 2010 Feb;494(2):130-7. doi: 10.1016/j.abb.2009.11.019
2. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. Diabetes. 2002 Apr;51(4):1076-82. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1076
3. Nagareddy PR, Xia Z, McNeill JH, MacLeod KM. Increased expression of iNOS is associated with endothelial dysfunction and impaired pressor responsiveness in streptozotocin-induced diabetes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Nov;289(5):H2144-52. doi: 10.1152/ajpheart.00591.2005
4. Arora RK, Kaur N, Bansal Y, Bansal G. Novel coumarin-benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents. Acta Pharm Sin B. 2014 Oct;4(5):368-75. doi: 10.1016/j.apsb.2014.07.001
5. Bakri YE, Anouar EH, Marmouzi I, Sayah K, Ramli Y, Faouzi MEA, et al. Potential antidiabetic activity and molecular docking studies of novel synthesized 3,6-dimethyl-5-oxo-pyrido[3,4-f][1,2,4]triazepino[2,3-a]benzimidazole and 10-amino-2-methyl-4-oxo pyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives. Mol Model. 2018 Jun;24(7):179. doi: 10.1007/

- s00894-018-3705-9
6. Veremei IS, Solodkov AP, Deiun GV, Golman VI. Reduction of NO₃ to NO₂ by zinc dust in the presence of ammonia complex of copper sulfate. V: Viteb gos med un-t; Kosinets AN, red. 40 let farmatsevticheskemu fakul'tetu: sb nauch tr. Vitebsk, RB; 1999. P. 274-6. (In Russ.)
 7. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Measurement of diene conjugates in plasma by ultraviolet absorption of heptane and isopropyl extracts. Lab Delo. 1988;(2):60-4. (In Russ.)
 8. Andreeva LI, Kozhemiakin VA. Modification of the method for the determination of lipid peroxides in the thiobarbituric acid test. Lab Delo. 1988;(1):41-3. (In Russ.)
 9. Stalnoi MD, Garishvili TG. Method for determination of malonic aldehyde with thiobarbituric acid. V: Orekhovich VN, red. Sovremennye metody v biokhimii. Moscow, RF: Meditsina; 1977. P. 66-8. (In Russ.)
 10. Danchenko EO, Chirkin AA, Balaeva-Tikhomirova OM, Tolkacheva TA. Methods of biochemical research based on the use of specialized equipment: metod rekomendatsii dlia vypolneniia lab rabot. Vitebsk, RB: VGU im PM Masherova; 2018. 51 p. (In Russ.)
 11. Babkov DA, Zhukovskaya ON, Borisov AV, Babkova VA, Sokolova EV, Brigadirova AA, et al. Towards multi-target antidiabetic agents: Discovery of biphenyl-benzimidazole conjugates as AMPK activators. Bioorg Med Chem Lett. 2019 Sep;29(17):2443-2447. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.07.035
 12. Lazuko SS, Beliaeva LE, Solodkov AP. Specific role of induced NO synthase in the mechanisms of regulation of coronary vascular tone in rats under immobilization stress developing against the background of diabetes mellitus. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2014;100(4):433-44. (In Russ.)
 13. Zhu M, Chen J, Tan Z, Wang J. Propofol protects against high glucose-induced endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells. Anesth Analg. 2012 Feb;114(2):303-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823f0c42
 14. Lazuko SS. Mechanisms of cardiac vascular tone regulation: role of iNOS and potassium channels: monografiia. Vitebsk, RB: VGMU; 2019. 215 p. (In Russ.)
 15. Zhang Z, Shi G, Liu Y, Xing H, Kabakov AY, Zhao AS, Agbortoko V. Coronary endothelial dysfunction prevented by small-conductance calcium-activated potassium channel activator in mice and patients with diabetes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Dec;160(6):e263-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.078
 16. Minhas R, Bansal Y. Inhibition of iNOS by Benzimidazole Derivatives: Synthesis, Docking, and Biological Evaluations. Med Chem. 2021 Sep. doi: 10.2174/1573406417666210927123137

Submitted 10.09.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Лазуко С.С. – доцент, кандидат биологических наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal 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 нормальной физиологии. E-mail: Lazuko71@mail.ru – Лазуко Светлана Степановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: Lazuko71@mail.ru – Svetlana S. Lazuko.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* К ПОЛИМИКСИНАМ И АНТИБИОТИКАМ ДРУГИХ ГРУПП ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ПЕТРОВСКАЯ Т.А.¹, КАРПОВА Е.В.¹, ТАПАЛЬСКИЙ Д.В.¹, МОЖАРОВСКАЯ Л.В.²,
БАРАНОВ О.Ю.²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Институт леса Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 34-41.

MOLECULAR MECHANISMS OF RESISTANCE OF NOSOCOMIAL STRAINS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* TO POLYMYXINS AND ANTIBIOTICS OF OTHER GROUPS ACCORDING TO WHOLE GENOME SEQUENCING DATA

PETROVSKAYA T.A.¹, KARPOVA E.V.¹, TAPALSKI D.V.¹, MOZHAROVSKAYA L.V.², BARANOV O.Y.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):34-41.

Резюме.

Выявление многочисленных механизмов резистентности к колистину и другим антибиотикам возможно при помощи метода полногеномного секвенирования.

Цель исследования – оценить молекулярно-генетические механизмы устойчивости к полимиксинам и антибиотикам других групп у нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*.

Материал и методы. Для 13 штаммов *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам выполнено полупроводниковое секвенирование в геномном секвенаторе Ion PGM System (Thermo Fisher Scientific, США). Проведена сборка геномных последовательностей и их аннотация. Для прогнозирования влияния нуклеотидных замен на структуру аминокислотных последовательностей и функциональную активность белков использовали программный инструмент PROVEAN. Идентификация генов антибиотикорезистентности и поиск механизмов эффлюкса осуществлялись с помощью веб-ресурсов ResFinder v4.1. и CARD.

Результаты. У всех штаммов были обнаружены гены β-лактамаз одновременно нескольких типов, а также гены устойчивости к фосфомицину. Гены устойчивости к аминогликозидам выявлены у 11 штаммов, к хлорамфениколу – у 10, к рифампицину – у 5, к макролидам – у 4. Гены фосфоэтаноламинтрансферазы *mcr* отсутствовали у всех штаммов. При сопоставлении исследуемых образцов с референсным штаммом *K. pneumoniae* ATCC 700603 выявлены функционально значимые замены в гене *pmrB* (D150Y, T157P, G207S). Также обнаружены изменения гена *mgrB* у колистинорезистентных штаммов (замена W20R, инсерционная инактивация гена транспозонами семейств IS1, IS4 и IS5).

Заключение. Результаты полногеномного секвенирования отражают значительную устойчивость нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* к большинству антибиотиков, включая β-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, фосфомицин, хлорамфеникол, полимиксины. Выявлены генетические детерминанты устойчивости к колистину (инсерционная инактивация и делеция гена *mgrB*, замены D150Y, T157P и G207S в гене *pmrB*) у штаммов с МПК колистина 64-128 мг/л и их отсутствие у колистиночувствительных штаммов.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, колистин, антибиотикорезистентность, полногеномное секвенирование.

Abstract.

Identification of numerous mechanisms of resistance to colistin and other antibiotics is possible using whole genome sequencing.

Objectives. To assess the molecular-genetic mechanisms of resistance to polymyxins and antibiotics of other groups in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains.

Material and methods. For 13 multidrug- and extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains semiconductor sequencing was performed in the Ion PGM System genomic sequencer (Thermo Fisher Scientific, USA). The assembly of genomic sequences and their annotation were carried out. The PROVEAN software tool was used to predict the influence of nucleotide replacements on the structure of amino acid sequences and functional activity of proteins. The identification of antibiotic resistance genes and the search for efflux mechanisms were performed by the ResFinder v.4.1 and CARD web resources.

Results. Several types of β -lactamase genes were detected simultaneously in all strains, as well as genes of resistance to fosfomycin. Genes of resistance to aminoglycosides were identified in 11 strains, to chloramphenicol – in 10, to rifampicin – in 5, to macrolides – in 4. The mcr phosphoethanolamine transferase genes were absent in all strains. Functionally significant substitutions were revealed in the pmrB gene (D150Y, T157P, G207S) comparing the studied samples with the reference *K. pneumoniae* strain ATCC 700603. Changes in the mgrB gene were also found in colistin-resistant strains (W20R replacement, insertional inactivation of the gene by transposons of the IS1, IS4 and IS5 families).

Conclusions. The results of whole genome sequencing represent the significant resistance of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains to the majority of antibiotics including β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, fosfomycin, chloramphenicol, polymyxins. Genetic determinants of colistin resistance were revealed (insertional inactivation and deletion of the mgrB gene; D150Y, T157P and G207S substitutions in the pmrB gene) in strains with colistin MIC 64-128 mg/l and their absence in colistin-susceptible strains.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, colistin, antibiotic resistance, whole genome sequencing.

Вынужденное широкое использование полимиксинов в качестве антибиотиков «последнего резерва» для лечения тяжелых нозокомиальных бактериальных инфекций привело к появлению резистентных к ним штаммов *Klebsiella pneumoniae* [1]. Известно, что использование колистина (полимиксина Е) является независимым фактором риска возникновения резистентности к нему у грамотрицательных бактерий в клинических условиях. Показано, что колонизация или инфицирование устойчивыми к колистину штаммами *K. pneumoniae* связаны с предыдущим употреблением колистина [2].

Устойчивость *K. pneumoniae* к полимиксинам может быть связана с несколькими механизмами. Основным механизмом является модификация мишени, регулируемая комплексом генов, получившим общее название «система модификации ЛПС». Модификация ЛПС обеспечивается мутациями в нескольких генах, обеспечивающих созревание липида А (*lpxM* и его регулятор *gamA*), а также включением в состав липида А аминокислот (гены *pbpG*, *pmrE*), фосфотаноламина (*pmrC*) или пальмитата (*pagP*). Дополнительными механизмами устойчивости к полимиксинам является маскировка заряженных молекул в составе наружной мембраны клеточной стенки капсуль-

ными полисахаридами, а также гиперактивация эффлюксных насосов AcrAB-TolC и KpnEF [3].

Устойчивость к полимиксинам у *K. pneumoniae* также может быть вызвана изменениями в двухкомпонентных регуляторных системах PhoPQ и PmrAB, а также инактивацией гена *mgrB*. Сенсорная киназа PhoQ представляет собой трансмембранный белок, периплазматический домен которого участвует в обнаружении сигнала. Он активируется низким уровнем внеклеточного магния (Mg^{2+}), низкими значениями pH (pH 5,5) или присутствием катионных антимикробных пептидов. При активации PhoQ он активирует PhoP путем фосфорилирования. После этого PhoP активирует экспрессию PmrHFIJKLM, связываясь с его промотором. Оперон *pmrHFIJKLM* кодирует синтез ферментов, отвечающих за синтез и перенос 4-амино-4-дезоксид-арабинозы (L-Ara4N), обладающей катионными свойствами. Добавление L-Ara4N к липиду А приводит к устойчивости к полимиксинам за счет модификации липополисахаридной мишени [3].

MgrB, небольшой регуляторный трансмембранный белок из 47 аминокислот, продуцируется при активации сигнальной системы PhoPQ. Благодаря взаимодействиям между белком MgrB и периплазматическим доменом PhoQ, MgrB не-

гativamente регулирует систему PhoP / PhoQ. MgrB подавляет фосфорилирование PhoP путем ингибирования активности киназы PhoQ либо стимуляции активности фосфатазы. Фосфорилирование PhoP увеличивает транскрипцию гена *mgrB*. Следовательно, MgrB является частью цепи отрицательной обратной связи в сигнальной цепи PhoQ / PhoP. Показано, что инсерционная инактивация гена *mgrB* часто является причиной приобретенной устойчивости к колистину у *K. pneumoniae*. Инактивация *mgrB* устраняет негативную регуляцию и активирует систему PhoPQ, что приводит к накоплению LАra4N, модификации ЛПС и, в конечном итоге, устойчивости к колистину [3].

Плазмидно-опосредованная устойчивость к полимиксидам впервые описана в Китае в 2016 г. Кодированная плазмидным геном *mcr-1* фосфотаноламинтрансфераза модифицирует липид А, присоединяя к нему фосфотаноламин (активность аналогична хромосомному гену *pmrC*) [4]. В настоящее время широкое распространение *mcr-1* среди энтеробактерий отмечается во многих странах и регионах мира [5]. Представляют значительный научный и практический интерес данные о наличии и распространенности плазмидно-опосредованной устойчивости к полимиксидам у экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий, циркулирующих в Беларуси.

Цель работы – оценить молекулярно-генетические механизмы устойчивости к полимиксидам и антибиотикам других групп у нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* с использованием метода полногеномного секвенирования.

Материал и методы

Из рабочей коллекции отобрано 13 штаммов *K. pneumoniae* с множественной (MDR – multidrug resistance) или экстремальной (XDR – extensively drug resistance) устойчивостью к антибиотикам. Штаммы были выделены от госпитализированных пациентов в 2016–2020 гг. в ходе многоцентровых исследований в организациях здравоохранения Гомеля (4 штамма), районных центров Гомельской области (3 штамма), а также Витебска (4 штамма) и Минска (2 штамма).

Определение чувствительности к колистину и меропенему выполнено методом последовательных микроразведений. Двукратные последовательные разведения антибиотиков готовили в МХБ («BD», США). Тестирование проводили в

стерильных 96-луночных полистироловых планшетах («Sarstedt», Германия) в соответствии с ISO 20776-1:2006 [6]. Категории чувствительности изолятов к антибиотикам (R, I и S) определяли на основании пограничных значений МПК, установленных Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам EUCAST [7]. Качество исследований контролировали с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Для проведения полногеномного секвенирования культуры микроорганизмов выращивали на питательном агаре (Nutrient agar, HiMedia, Индия) в течение 24 ч при 35°C. Одну 2 мкл пластиковую петлю выделенной культуры вносили в 1 мл деионизированной воды, суспендировали, отмытые клетки осаждали центрифугированием 5 мин при 10 000 об./мин, удаляли супернатант. Выделение ДНК из бактериальных культур проводили с использованием коммерческого набора (NucleoSpin Microbial DNA, «Macherey-Nagel») в соответствии с инструкцией производителя.

Для определения качественных и количественных характеристик полученной ДНК проводили предварительный спектрофотометрический анализ с помощью спектрофотометра ND-1000, («NanoDrop Technologies», США). Для дальнейшего анализа использовали образцы с соотношением экстинкций $A_{260}/A_{280} \geq 1,67$, $A_{260}/A_{230} \geq 1,90$, $A_{320} \rightarrow 0$. Проводилась очистка препаратов бактериальной ДНК от содержания примесей РНК с использованием фермента РНКазы А («ThermoFisher Scientific», США) и набора Agencourt AMPure XP («Beckman Coulter», США).

Создание библиотек ДНК-фрагментов (ожидаемый размер рида ≈ 200 п.н.) выполняли с использованием набора Ion Plus Fragment Library Kit (ThermoFisher Scientific, США). Качество библиотек фрагментов проверяли с применением методов электрофоретического фракционирования, спектрофотометрии и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Полученные ДНК-библиотеки в дальнейшем использовались в качестве матрицы для проведения эмульсионной ПЦР (эПЦР). Применялись адаптеры со штрих-кодом Ion Xpress Barcode Adapters 1-16 Kit (баркодирование) для объединения ДНК-библиотек перед эмульсионной ПЦР. Реакционная смесь для эПЦР приготавливалась с использованием набора Ion PGM Hi-Q OT2 Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Эмульсионную ПЦР выполняли в мо-

дуле-амплификаторе Ion OneTouch 2 Instrument системы Ion OneTouch (Thermo Fisher Scientific, США). Автоматическое обогащение микросфер Ion Sphere проводилось на основе использования модуля автоматической пробоподготовки Ion OneTouch ES с применением наборов Ion PGM Hi-Q OT2 Solutions и Ion PGM Enrichment Beads (Thermo Fisher Scientific, США). Полупроводниковое секвенирование проводилось в геномном секвенаторе Ion PGM System (Thermo Fisher Scientific, США) на основе использования микрочипов Ion 314 Chip v2, Ion 318 Chip v2 и набора Ion PGM Hi-Q Sequencing 200 Kit.

Первоначальная обработка данных, поступающих от геномного секвенатора, в том числе и предварительное выравнивание, осуществлялась в автоматическом режиме на основе программного обеспечения Ion Torrent Suite v. 4.1 (Thermo Fisher Scientific, США) с представлением выходных данных в формате BAM. Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли с помощью программного пакета Unipro UGENE v.1.29.0. Инсерционные элементы идентифицировали в базе NCBI с помощью ресурса Nucleotide BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi/>). Трансляция нуклеотидных последовательностей в аминокислотные выполнялась с помощью программного обеспечения CLC Sequence Viewer v.8.0 (QIAGEN). Сравнения исследуемых аминокислотных последовательностей продуктов трансляции осуществляли с помощью ресурса Protein BLAST. Для моделирования структуры полипептидов использовали онлайн-ресурс Protein 3D structure SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>). Функциональная аннотация транслируемых полипептидов производилась в базе данных консервативных доменов NCBI CD (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cdd.shtml>). Для прогнозирования влияния нуклеотидных замен на структуру аминокислотных последовательностей и функциональную активность белков использовали программный инструмент PROVEAN.

Для идентификации генов антибиотикорезистентности и поиска механизмов эффлюкса ассемблированные последовательности были проанализированы с помощью веб-ресурса ResFinder v4.1. Значение минимального порога идентичности последовательностей было установлено на уровне 98%, при степени перекрытия не менее 80%. Последовательности также были проанализированы на предмет точных совпадений с помощью инструментов, доступных в комплекс-

ной базе данных по исследованиям антибиотиков (Comprehensive Antibiotic Research Database, CARD), с идентичностью >96%.

Результаты

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости *K.pneumoniae* к полимиксинам

По результатам анализа, выполненного в системах поиска генетических детерминант антибиотикорезистентности ResFinder и CARD, гены плазмидно-опосредованных фосфоэтаноламинотрансфераз *mcr* отсутствовали у всех штаммов.

В ходе сопоставления последовательностей генов *pmrA*, *pmrB*, *phoP* и *phoQ* исследованных образцов с референсным штаммом *K.pneumoniae* ATCC 700603 было выявлено наличие ряда несинонимичных однонуклеотидных замен (SNP), не приводящих к изменению функциональной активности продуктов трансляции. Так, в гене *phoP* всех штаммов присутствовал полиморфизм, приводящий к замене лизина на аргинин в 34-й позиции (K34R). Ген *pmrA* всех исследуемых штаммов отличался от референсной последовательности пятью несинонимичными нуклеотидными заменами, приводящими к заменам аминокислот A64S, D131N, Q140L, D199E, H219N. Только замена Q140L была маркирована программой PROVEAN как влияющая на функциональную активность белка, однако она присутствовала как у колистинчувствительных (БК-104, БК-148, 420, 9068), так и у колистинрезистентных штаммов (табл. 1). В гене *phoQ* всех штаммов присутствовали одинаковые замены, не влияющие на функциональную активность белка: K64R, K92Q, T106A, D112E, V139I, F163L, I196V, S372T, P424Q, L482Q, E487Q.

Выявлен ряд функционально значимых замен в гене *pmrB*, присутствующих только у колистинрезистентных штаммов: D150Y у штамма *K.pneumoniae* БК-167 с (МПК колистина 64 мг/л), T157P у штамма *K.pneumoniae* 37999 (МПК колистина 64 мг/л), G207S у штаммов *K.pneumoniae* МК-07 (МПК колистина 64 мг/л) и *K.pneumoniae* БК-045 (МПК колистина 64 мг/л). Замена R256G в гене *pmrB* также была маркирована программным обеспечением PROVEAN как функционально значимая, однако она присутствовала как у колистинрезистентных (у 8 из 9), так и у колистинчувствительных (у 3 из 4) штаммов.

Последовательности гена *mgtB* всех колистинчувствительных штаммов не отличались от референсных. У колистинрезистентного штамма

Таблица 1 – Минимальные подавляющие концентрации колистина для клинических изолятов *K. pneumoniae* и несинонимичные мутации в генах устойчивости к колистину, приводящие к изменению функциональной активности

Штамм	Город	МПК колистина, мг/л	<i>mgrB</i>	<i>pmrA</i>	<i>pmrB</i>	<i>phoP</i>	<i>phoQ</i>
БК-104	Гомель	1	WT	Q140L	R256G		
БК-148	Гомель	1	WT	Q140L			
420	Витебск	2	WT	Q140L	R256G		G360R
9068	Витебск	1	WT	Q140L	R256G		
БК-045	Рогачев	64	инсерционная инактивация гена транспозоном семейства IS4	Q140L	G207S R256G		
БК-167	Гомель	64	WT	Q140L	D150Y R256G		
БК-168	Гомель	128	W20R	Q140L	R256G		
БК-170	Речица	128	WT	Q140L	R256G		
БК-171	Светло- горск	128	WT	Q140L	R256G		
МК-07	Минск	64	инсерционная инактивация гена транспозоном семейства IS5	Q140L	G207S R256G		
2564	Витебск	128	инсерционная инактивация гена транспозоном семейства IS1	Q140L	R256G		
3125	Витебск	128	инсерционная инактивация гена транспозоном семейства IS5	Q140L			
37999	Минск	64	WT	Q140L	T157P R256G		

K. pneumoniae БК-168 (МПК колистина 128 мг/л) в *mgrB* присутствовала функционально значимая замена W20R. Еще у 4 штаммов устойчивость к колистину была вызвана инсерционной инактивацией генов *K. pneumoniae* транспозонами семейств IS1, IS4 и IS5. Указанные штаммы (*K. pneumoniae* МК-07, *K. pneumoniae* БК-045, *K. pneumoniae* 3125, *K. pneumoniae* 2564) имели МПК колистина 64-128 мг/л. У двух колистинорезистентных штаммов (*K. pneumoniae* БК-170, *K. pneumoniae* БК-171) не удалось выявить значимые механизмы устойчивости в анализируемых генах.

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам разных групп

У всех штаммов, для которых выполнялось полногеномное секвенирование, были обнаруже-

ны гены β -лактамаз одновременно нескольких типов. У большинства штаммов отмечено присутствие β -лактамаз SHV-типа: SHV-1, SHV-11, SHV-31, SHV-33, SHV-67, SHV-107, SHV-182. У 9 из 13 штаммов отмечено присутствие ферментов CTX-M (β -лактамазы расширенного спектра, БЛРС). Присутствие β -лактамаз TEM-типа выявлено у 7 штаммов, OXA-типа (без карбапенемазной активности – OXA-1, OXA-9) – у 8 штаммов. У всех штаммов выявлены гены карбапенемаз – β -лактамаз, способных гидролизовать карбапенемы, а также большинство других β -лактамных антибиотиков [8]. Присутствие *bla*_{OXA-48} выявлено у 6 штаммов, *bla*_{KPC} – у 2 штаммов, *bla*_{NDM} – у 2 штамма. Еще для 3 штаммов отмечена копродукция карбапенемаз одновременно двух типов (*bla*_{OXA-48} и *bla*_{NDM} – у 2 штаммов, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{KPC} – у 1 штамма). У выделенного в Витеб-

ске штамма *K.pneumoniae* 2564 выявлена ко-продукция двух сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС. Все штаммы с выявленными генами карбапенемаз были устойчивы к карбапенемам (МПК меропенема ≥ 8 мг/л).

Гены устойчивости к аминогликозидам выявлены у 11 из 13 штаммов, наиболее распространенными были *aac(6'0)Ib-cr* и *aac(6'0)Ib-Hangzhou*, кодирующие производные аминогликозидацетилтрансферазы, их присутствие отмечено у 11 из 13 штаммов. Все штаммы имели генетические детерминанты устойчивости к фторхинолонам (мутации в *gyrA* и *parC* – у 1 штамма, *qnr* – у 12 штаммов).

Ген *FosA*, отвечающий за устойчивость к фосфомицину, выявлен у всех 13 изолятов. Таким образом, данный антибиотик не может эмпирически использоваться в качестве препарата резерва для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *K.pneumoniae* [9]. Гены хлорамфеникол ацетилтрансферазы (*catA1*, *catB3*, *catI*) выявлены у 10 из 13 штаммов, в том числе у всех представителей ST395. Детерминанты устойчивости к рифампицину (*arr2*, *arr3*) выявлены у 5 штаммов, к макролидам (*mphA*, *msrE*) – у 4 штаммов. У всех штаммов отмечено присутствие различных систем активного выведения антибиотиков из микробной клетки.

Обсуждение

Замена R256G в гене *pmrB* маркирована как функционально значимая, однако она присутствовала как у колистинорезистентных (у 8 из 9), так и у колистиночувствительных (у 3 из 4) штаммов. В работе X. Wang et al. было показано, что замена R256G не связана с устойчивостью к колистину. В частности, она была обнаружена как у колистинорезистентных (13 из 17), так и у чувствительных (10 из 20) штаммов *K.pneumoniae* [10]. Значение замены T157P в гене *pmrB* в формировании устойчивости к колистину ранее было обнаружено в работе S. Lomonaco et al. Указанная замена была выявлена у трех колистинорезистентных штаммов *K.pneumoniae* с интактным геном *mgrB* [11]. Функционально значимая замена W20R в гене *mgrB*, выявленная у колистинорезистентного штамма *K.pneumoniae* БК-168, ранее обнаруживалась у штаммов *K.pneumoniae* с МПК колистина 16 мг/л [12].

Обнаруженная у штамма *K.pneumoniae* 2564 ко-продукция двух сериновых карбапене-

маз ОХА-48 и КРС является крайне редким явлением и, по данным ресурса AMR Map, ранее не встречалась в Беларуси и России [13]. Выявление и дифференцировка карбапенемаз важны для эффективного применения новых ингибиторозащитных β -лактамов – цефтазидима / авибактама, азтреонама/авибактама, меропенема / ваборбактама, имипенема/релебактама, активных только в отношении карбапенемаз определенных типов [14].

Выявленные гены *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* кодируют белки группы пентапептидных повторов, которые защищают ДНК-гиразу и топоизомеразу IV от ингибирования фторхинолонами, как правило, имеют плазмидную локализацию и, как следствие, способность к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях [15].

Заключение

Результаты полногеномного секвенирования отражают значительную устойчивость нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* к большинству антибиотиков, включая β -лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, фосфомицин, хлорамфеникол, полимиксины. Показано наличие генов карбапенемаз (*bla*_{ОХА-48}, *bla*_{КРС}, *bla*_{NDM}) у всех штаммов. Выявлены генетические механизмы устойчивости к колистину (инсерционная инактивация и делеция гена *mgrB*, замены D150Y, T157P и G207S в гене *pmrB*) у штаммов с МПК колистина 64-128 мг/л и их отсутствие у колистиночувствительных штаммов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках задания «Изучение биологических и молекулярно-генетических механизмов формирования устойчивости к полимиксинам у экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий и обоснование комбинированной антибиотикотерапии вызываемых ими инфекций» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицина», 2016-2020 гг.

Funding sources. This study was performed as a part of the task «Study of biological and molecular genetic mechanisms of the formation of resistance to polymyxins in extensively drug-resistant gram-negative bacteria and the rationale for combined antibiotic therapy of infections caused by them» SPSI «Basic and applied sciences – medicine», 2016-2020.

Литература

1. Тапальский, Д. В. Бактерицидная активность комбинаций антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* с устойчивостью к колистину / Д. В. Тапальский, Т. А. Петровская // Мед. новости. – 2020. – № 2. – С. 63–66.
2. Ah, Y. M. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* / Y. M. Ah, A. J. Kim, J. Y. Lee // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2014 Jul. – Vol. 44, N 1. – P. 8–15.
3. Colistin and polymyxin B susceptibility testing for carbapenem-resistant and mcr-positive Enterobacteriaceae: comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with broth microdilution / K. L. Chew [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2017 Sep. – Vol. 55, N 9. – P. 2609–2616.
4. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study / Y-Y. Liu [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2016 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 161–168.
5. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene / M. R. Mulvey [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2016 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 289–290.
6. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.iso.org/standard/41630.html> http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/. – Date of access: 28.09.2021.
7. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/. – Date of access: 28.09.2021.
8. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge / R. A. Bonomo [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018 Apr. – Vol. 66, N 8. – P. 1290–1297.
9. Silver, L. L. Fosfomycin: mechanism and resistance / L. L. Silver // Cold Spring Harb. Perspect Med. – 2017 Feb. – Vol. 7, N 2. – Art. a025262.
10. Molecular epidemiology of colistin-resistant Enterobacteriaceae in inpatient and avian isolates from China: high prevalence of mcr-negative *Klebsiella pneumoniae* / X. Wang [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2017 Oct. – Vol. 50, N 4. – P. 536–541.
11. Resistome of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates / S. Lomonaco [et al.] // PLoS One. – 2018 Jun. – Vol. 13, N 6. – Art. e0198526.
12. Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli / A. Jayol [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2018 May. – Vol. 73, N 5. – P. 1272–1278.
13. AMRmap: an interactive web platform for analysis of antimicrobial resistance surveillance data in Russia / A. Y. Kuzmenkov [et al.] // Front Microbiol. – 2021 Mar. – Vol. 12. – Art. 620002.
14. Shirley, M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections / M. Shirley // Drugs. – 2018 Apr. – Vol. 78, N 6. – P. 675–692.
15. Jacoby, G. A. Plasmid-mediated quinolone resistance / G. A. Jacoby, J. Strahilevitz, D. C. Hooper // Microbiol. Spectr. – 2014 Oct. – Vol. 2, N 5. – Art. 10.1128.

Поступила 08.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Tapalskii DV, Petrovskaia TA. Bactericidal activity of antibiotic combinations against colistin-resistant extreme antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. Med Novosti. 2020;(2):63-6. (In Russ.)
2. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2014 Jul;44(1):8-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02.016
3. Chew KL, La M-V, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and polymyxin B susceptibility testing for carbapenem-resistant and mcr-positive Enterobacteriaceae: comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with broth microdilution. J Clin Microbiol. 2017 Sep;55(9):2609-2616. doi: 10.1128/JCM.00268-17
4. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016 Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
5. Mulvey MR, Mataseje LF, Robertson J, Nash JHE, Boerlin P, Toye B, et al. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. Lancet Infect Dis. 2016 Mar;16(3):289-90. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00067-0
6. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Available from: <https://www.iso.org/standard/41630.html> http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/. [Accessed 28th September 2021].
7. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/. [Accessed 24th September 2021].
8. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poiriel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. Clin Infect Dis. 2018 Apr;66(8):1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893
9. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Feb;7(2):a025262. doi: 10.1101/cshperspect.a025262
10. Wang X, Liu Y, Qi X, Wang R, Jin L, Zhao M, et al. Molecular epidemiology of colistin-resistant Enterobacteriaceae in inpatient and avian isolates from China: high prevalence of mcr-negative *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2017 Oct;50(4):536-541. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.009
11. Lomonaco Sara, Crawford M, Lascols C, Timme RE, Anderson K, Hodge DR, et al. Resistome of carbapenem-

- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. PLoS One. 2018 Jun;13(6):e0198526. doi: 10.1371/journal.pone.0198526
12. Jayol A, Nordmann P, André C, Poirel L, Dubois V. Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother. 2018 May;73(5):1272-1278. doi: 10.1093/jac/dky012
 13. Kuzmenkov AY, Trushin IV, Vinogradova AG, Avramenko AA, Sukhorukova MV, Malhotra-Kumar S, et al. AMRmap: an interactive web platform for analysis of antimicrobial resistance surveillance data in Russia. Front Microbiol. 2021 Mar;12:620002. doi: 10.3389/fmicb.2021.620002
 14. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs. 2018 Apr;78(6):675-692. doi: 10.1007/s40265-018-0902-x
 15. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr. 2014 Oct;2(5):10.1128. doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013

Submitted 08.07.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Петровская Т.А. – старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6580-3603>;
Карпова Е.В. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>;
Тапальский Д.В. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>;
Можаровская Л.В. – научный сотрудник лаборатории геномных исследований и биоинформатики, Институт леса НАН Беларуси,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9106-1877>;
Баранов О.Ю. – д.б.н., доцент, заведующий лабораторией геномных исследований и биоинформатики, Институт леса НАН Беларуси,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-0093>.

Information about authors:

Petrovskaya T.A. – senior lecturer of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6580-3603>;
Karpova E.V. – lecturer of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>;
Tapalski D.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>;
Mozharovskaya L.V. – researcher of the Laboratory of Genomic Research and Bioinformatics, Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9106-1877>;
Baranov O.Y. – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Laboratory of Genomic Research and Bioinformatics, Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-0093>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Тапальский Дмитрий Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246050, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Dmitry V. Tapalski.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТАРНОЙ МАССЫ И СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ

СТАРОВОЙТОВ А.Г.¹, ЛИПНИЦКИЙ А.Л.^{2,3}, МАРОЧКОВ А.В.^{2,3}

¹Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Республика Беларусь

²Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 42-48.

PLATELET AGGREGATION IN DONORS OF PLATELET MASS AND FRESH FROZEN PLASMA

STAROVOITOV A.G.¹, LIPNITSKI A.L.^{2,3}, MAROCHKOV A.V.^{2,3}

¹Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Republic of Belarus

²Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

³Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):42-48.

Резюме.

На данный момент самым распространенным в клинической практике способом, который позволяет определить функциональное состояние тромбоцитов, является метод агрегации тромбоцитов.

Целью настоящего исследования является изучение агрегации тромбоцитов у доноров тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

Материал и методы. В исследование был включен 31 донор свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Минск, Республика Беларусь) с индуктором: АДФ (применяли концентрацию 0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл), адреналин (применяли концентрацию 2,5 мкМ и 5,0 мкМ), коллаген – 2 мг/мл.

Результаты. Было проведено 33 анализа агрегации тромбоцитов у доноров перед забором тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Только в 10 случаях (30,3%) у доноров имелась нормальная агрегация тромбоцитов, гипоагрегация была выявлена в 15 случаях (45,5%) и гиперагрегация – в 8 исследованиях (24,2%). Нарушение агрегации тромбоцитов было выявлено у всех доноров, у которых имелась в анамнезе перенесенная инфекция COVID-19 (у 5 – гипоагрегация, у 4 – гиперагрегация). У доноров, не имеющих в анамнезе данную инфекцию, встречаемость нарушений агрегации тромбоцитов была статистически значимо ниже – 63,6% (у 10 – гипоагрегация, у 4 – гиперагрегация), $p=0,04$. Наличие в анамнезе у донора перенесенной COVID-19 инфекции является независимым предиктором нарушения агрегации тромбоцитов (Хи-квадрат=7,24, $p=0,007$).

Заключение. Исследование агрегации тромбоцитов должно быть обязательным перед забором тромбоцитарной массы у всех доноров.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, тромбоциты, тромбоцитарная масса, тромбоконцентрат, свежезамороженная плазма, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Abstract.

Currently, the most common method in clinical practice, that enables the determination of the functional state of platelets, is the method of platelet aggregation.

Objectives. To study the aggregation of platelets in donors of platelet mass and fresh frozen plasma.

Material and methods. The study included 31 donors of fresh frozen plasma and platelet mass. The study of platelet aggregation was carried out by the turbidimetric measurement technique on the AP2110 analyzer (ZAO «SOLAR», Minsk, Republic of Belarus) with an inductor: ADP (concentrations of 0.3 µg/ml, 0.6 µg/ml, 1.25 µg/ml and 2.5 µg/ml).

were used), epinephrine (concentrations of 2.5 μ M and 5.0 μ M were used), collagen (concentration of 2 mg/ml). Results. 33 analysis of platelet aggregation were performed in donors prior to collection of platelet mass and fresh frozen plasma. Only in 10 cases (30.3%) donors had normal platelet aggregation, hypoaggregation was detected in 15 cases (45.5%) and hyperaggregation – in 8 studies (24.2%). Impaired platelet aggregation was detected in all donors who had COVID-19 infection in their anamnesis (in 5 – hypoaggregation, in 4 – hyperaggregation). In donors who didn't have this infection in their anamnesis, the incidence of platelet aggregation disorders was statistically significantly lower – 63.6% (in 10 – hypoaggregation, in 4 – hyperaggregation), $p=0.04$. The presence of COVID-19 infection in the donor's anamnesis is an independent predictor of impaired platelet aggregation (Chi-square=7.24, $p=0.007$). Conclusions. The study of platelet aggregation must be mandatory before collecting platelet mass in all donors. Key words: platelet aggregation, platelets, platelet mass, thromboconcentrate, fresh frozen plasma, new coronavirus infection, COVID-19.

Интенсивная терапия критических состояний у пациентов очень часто требует коррекции нарушений системы гемостаза [1, 2]. Самыми частыми нарушениями, требующими трансфузионной терапии, являются синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбоцитопения. Тромбоцитопения часто встречается у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью и уже давно признана независимым предиктором риска летального исхода и чувствительным маркером тяжести заболевания [3, 4]. Переливание тромбоцитарной массы у данных пациентов используется для предотвращения или лечения кровотечений, при этом риск кровотечения увеличивается с нарастанием степени тромбоцитопении. У пациентов с сепсисом пороговое количество тромбоцитов, обеспечивающее защиту, может быть значительно выше, что отражает тяжесть поражения сосудистого русла [5]. Обычно рекомендуемый порог количества тромбоцитов для переливания тромбоцитарной массы находится в диапазоне $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, в зависимости от клинической ситуации, дополнительного риска кровотечения, наличия центральной тромбоцитопении [6].

В настоящее время основным элементом контроля качества тромбоцитарной массы при ее заготовке на станциях переливания крови является количество тромбоцитов у донора от 180 до $250 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом такие характеристики, как способность тромбоцитов к гипо- или гиперагрегации не учитываются. Основным методом, который показывает нарушение функции тромбоцитов, является изучение агрегационных свойств с применением различных индукторов: аденозиндифосфата (АДФ), адреналина, ристомидина, коллагена и других [7-9]. Информация об агрегации тромбоцитов у доноров может дать информа-

цию для врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-трансфузиологов и других специалистов об особенностях агрегации тромбоцитов в тромбоконцентрате с целью прогнозирования клинического эффекта от данного лекарственного средства у пациента в критическом состоянии.

В связи с этим целью настоящего исследования является изучение агрегации тромбоцитов у доноров тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

Материал и методы

Нами было проведено проспективное клиническое исследование, на которое было получено разрешение комитета по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». В исследование был включен 31 донор компонентов крови (свежзамороженной плазмы (СЗП) и тромбоцитарной массы). Общая характеристика доноров: мужчин – 18 (58,1%) и женщин – 13 (41,9%), возраст 42 (34; 47) года, рост 179 (167; 185,5) см, масса тела 88,5 (74; 95) кг, индекс массы тела 27,5 (25,1; 29,8) кг/м². Единственным сопутствующим заболеванием у доноров было ожирение 1 степени (7 доноров (22,6%)). Также 9 доноров имели в анамнезе перенесенную инфекцию COVID-19 (не ранее 6 месяцев до сдачи компонентов крови), 7 из которых отметили, что принимали во время данной болезни антиагрегантные (аспирин) и/или антикоагулянтные (ривароксабан) лекарственные средства. Группа крови была О(І) у 10 доноров, А(ІІ) – 12 доноров, В(ІІІ) – 9 доноров. Средний стаж донорства был 11 (9; 17) лет. Положительный резус-фактор был у 23 доноров, отрицательный – у 8 доноров.

Перед началом забора компонентов крови донора осматривал врач-терапевт, проводилось

лабораторное исследование (общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов, общий белок, уровень АЛТ). У 16 доноров после взятия анализа крови на агрегацию тромбоцитов проводился забор тромбоцитомассы, у 13 доноров – СЗП, также у 2 доноров проводился забор СЗП и тромбоцитомассы с разницей между сдачами более 1 месяца. Среднее число сдач компонентов крови за 2020 г. для доноров тромбоцитомассы было 5 (3; 9) случаев, для доноров СЗП – 14 (10; 20) случаев.

С целью изучения агрегации тромбоцитов у донора перед сдачей компонентов крови проводили забор 5 мл венозной крови в пробирку с цитратом. Обогащенную тромбоцитами плазму получали с помощью центрифугирования на скорости 1000 об/мин на центрифуге FENOX MC-24 (ООО «АнализМедПром», Республика Беларусь). Исследование агрегации проводилось на автоматическом анализаторе AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь). Данный метод основан на проведении оптической трансмиссионной агрегатометрии: изучение процесса агрегации, который индуцируется добавлением к обогащенной тромбоцитами плазме определенного количества индуктора агрегации, регистрируемый фотометрически по изменению оптической плотности [7].

Каждый анализ включал исследование со следующими наиболее часто применяющимися индукторами агрегации тромбоцитов: АДФ (применяли концентрацию 0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл), адреналин (применяли концентрацию 2,5 мкМ и 5,0 мкМ), коллаген – 2 мг/мл. Агрегация тромбоцитов изучалась с каждой дозой индуктора в течение 600 секунд. По результатам анализа для каждой дозы индуктора выстраивалась агрегатограмма и вычислялись количественные параметры агрегации: степень агрегации (%) – самый максимальный показатель светопропускания плазмы от добавления индуктора; время агрегации (с) – время, которое соответствовало максимальной степени агрегации; скорость агрегации (%/мин) – изменение светопропускания плазмы после добавления индуктора, которое определяется на отрезке длиной 30 с от точки минимального светопропускания во время латентного периода агрегации. Всего было проведено 33 исследования агрегации тромбоцитов.

На основании количественных данных (значения степени, скорости и времени агрегации) и качественных характеристик агрегатограммы (наличие реакции высвобождения, наличие и степень дезагрегации, регистрация второй

волны агрегации) врачом-лабораторной диагностики делалось заключение об агрегационной активности тромбоцитов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). В случае нормального распределения полученные данные представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Если нормальное распределение не подтверждалось, то данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). Для оценки значимости отличий в трех группах применяли критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Для оценки значимости отличий качественных признаков применяли критерий χ^2 (Chi-square test). Для прогнозирования вероятности наличия нарушения агрегации применяли метод бинарной логистической регрессии.

Полученные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Значения основных параметров агрегации у доноров тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы и сравнение их с референтными значениями представлены в таблице 1. Как следует из данной таблицы, среднее время агрегации тромбоцитов у доноров было ниже референтных значений при применении АДФ со всеми концентрациями, а также с адреналином в дозе 2,5 мкМ. Степень агрегации была ниже нормы при применении АДФ в дозе 0,6 мкг/мл. С индуктором АДФ в дозе 1,25 и 2,5 мкг/мл и коллагеном средняя скорость агрегации тромбоцитов была выше референтных значений.

Все результаты исследования были разделены на 3 группы в зависимости от выданного заключения об агрегационной активности тромбоцитов: с нормальной агрегацией (группа 1, $n=10$ (30,3%)), с гипоагрегацией (группа 2, $n=15$ (45,5%)) и гиперагрегацией (группа 3, $n=8$ (24,2%)) (табл. 2). Таким образом, в 23 (69,7%) случаях у доноров были выявлены нарушения агрегации тромбоцитов. При сравнении показателей всех трех групп между собой были получены достоверные отличия для всех показателей агрегации с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл (для степени, времени и скорости). При применении

Таблица 1 – Показатели агрегации тромбоцитов у доноров

Индуктор	Степень агрегации, %; референтные значения*	Время агрегации, с; референтные значения*	Скорость агрегации, %/мин; референтные значения*
АДФ, 0,3 мкг/мл	21,2 (14,1; 29,6); 13-26	63 (56; 78); 66-102	23,8 (17,6; 36,8); 13-24
АДФ, 0,6 мкг/мл	33,5 (25,7; 44,7); 53-64	90 (71; 342); 360-540	29,6 (25,4; 40,8); 26-43
АДФ, 1,25 мкг/мл	65,7 (50,6; 73,8); 56-74	326 (122; 357); 420-540	50 (37,2; 60); 28-46
АДФ, 2,5 мкг/мл	74,2 (65,1; 79,7); 56-80	261 (185; 334); 480-540	59,8 (51,8; 64,4); 30-48
Адреналин, 2,5 мкМ	64,8 (29,6; 72,7); 52,3-68,2	437 (353; 547); 498-552	18,2 (12,4; 24,2); 8,6-18,6
Адреналин, 5,0 мкМ	71 (32,7; 77,8); 54-76	480 (394; 545); 480-600	18,6 (14; 24); 8,9-21
Коллаген, 2 мг/мл	84 (78,5; 89,3); 70-90	341 (314; 417); 300-570	12,4 (9,9; 18); 2-9

Примечание: * – референтные значения для данного метода агрегации тромбоцитов приведены согласно источнику [7].

Таблица 2 – Значения показателей агрегации тромбоцитов у доноров в группе 1, 2 и 3

	Пара- метры агрегации	АДФ, 0,3 мкг/мл	АДФ, 0,6 мкг/мл	АДФ, 1,25 мкг/мл	АДФ, 2,5 мкг/мл	Адрена- лин, 2,5 мкМ	Адрена- лин, 5,0 мкМ	Коллаген, 2 мг/мл
Группа 1	Степень, %	18,5 (14,1; 24)*	35 (30; 44,7)*	67,2 (63,2; 69,3)*	76,6 (71,6; 79,7)*	71,2 (64,8; 76,6)*	73,4 (73,2; 81,3)*	86,5 (82,5; 90,4)
	Время, с	62,5 (56; 72)*	96,5 (79; 421)*	377 (347; 466)*	321 (265; 399)*	555 (437; 589)*	534 (428; 563)	316,5 (305; 339)*
	Скорость, %/мин	20,3 (15,8; 35,2)*	28,4 (18,8; 31)	44,3 (31,6; 53,6)	58 (51,8; 64,2)	17,2 (13; 20,2)*	17,3 (13,8; 21)*	11,7 (10; 17,8)
Группа 2	Степень, %	16,2 (10,5; 24,4)	25,7 (19,9; 37)	49,1 (40,4; 65,7)	65,1 (53,2; 75,1)	29,3 (17,1; 33,9)	30,7 (22,7; 40,8)	79,6 (76,6; 90,1)
	Время, с	61 (53; 66)	70 (62; 89)	118 (108; 130)	184 (152; 193)	346 (97; 480)	324 (99; 497)	341 (300; 462)
	Скорость, %/мин	19,6 (15,8; 27,4)	28,4 (22,2; 40,8)	43,6 (36,2; 62)	54,4 (41,4; 67,4)	12,4 (7,2; 19,4)	14,6 (12; 18,8)	11,4 (6,8; 14,6)
Группа 3	Степень, %	43,1 (30,2; 63)	61,6 (45,8; 69)	76,5 (74,1; 77,9)	77,5 (74,1; 81,1)	73 (71,9; 82,2)	80,7 (75,6; 83,8)	83,8 (81,8; 85,4)
	Время, с	354 (133; 446,5)	379,5 (293; 447)	347 (333; 383,5)	314,5 (287,5; 362)	453,5 (394,5; 493,5)	452,5 (408; 509)	412,5 (353; 471,5)
	Скорость, %/мин	39,2 (29,3; 44,3)	40,7 (34,2; 49,5)	56,4 (55,5; 63,7)	61,2 (57,2; 64)	27,4 (23,8; 30,7)	24,9 (23,2; 27,5)	18,5 (14,1; 22,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между всеми группами (Kruskal-Wallis test).

АДФ в дозах 0,6, 1,25 и 2,5 мкг/мл не было получено значимых отличий между группами только для показателя скорость агрегации ($p > 0,05$). При добавлении индуктора адреналина в обеих

концентрациях были получены достоверные отличия со всеми показателями агрегации в указанных группах, за исключением показателя «время агрегации» с концентрацией 5 мкМ. Показатели

«степень» и «скорость» при применении коллагена в концентрации 2 мг/мл не отличались между собой в указанных группах.

Частота встречаемости нарушений агрегации тромбоцитов (гипо- или гиперагрегация) была у доноров, перенесших инфекцию COVID-19, в 100% случаев (у 5 – гипоагрегация, у 4 – гиперагрегация). У доноров без данной инфекции в анамнезе частота встречаемости нарушений агрегации тромбоцитов была статистически значимо ниже – 63,6% (у 10 – гипоагрегация, у 4 – гиперагрегация), $p=0,04$.

Для прогнозирования вероятности наличия у донора свежезамороженной плазмы или тромбоцитарной массы нарушения агрегации тромбоцитов был проведен логистический регрессионный анализ. Исследуемыми признаками были: пол донора, возраст, масса тела, рост, ИМТ, наличие ожирения, группа крови, стаж донорства, число донаций за последний год, перенесенная COVID-19 инфекция в анамнезе. Независимым предиктором нарушения агрегации тромбоцитов у донора было только наличие в анамнезе перенесенной COVID-19 инфекции ($\chi^2=7,24$, $p=0,007$).

Обсуждение

В настоящее время метод агрегации тромбоцитов наиболее часто применяется в клинической практике для исследования эффективности назначения различных лекарственных препаратов, влияющих на тромбоциты. Также имеются доказательства, что данный метод может применяться и для определения прогноза заболевания у пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом на тромбоцитарное звено гемостаза [9].

В медицинских базах данных имеются только единичные научные работы, в которых исследовалась бы агрегация тромбоцитов у доноров компонентов крови [10]. В данных исследованиях метод агрегации тромбоцитов применялся как способ контроля качества тромбоцитарной массы в процессе ее хранения. Известно, что метаболическая активность тромбоцитов продолжается на протяжении всего их хранения, при этом ряд факторов, связанных с хранением тромбоконцентрата и метаболизмом тромбоцитов в нем, влияет не только на количество клеток, но и на их функциональную целостность. В связи с этим исследование агрегации тромбоцитов в тромбоконцентрате также может применяться как контрольный метод, показывающий качество и эффективность

хранения данного препарата крови [11, 12].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что у доноров компонентов крови в 69,7% случаев были выявлены нарушения агрегации тромбоцитов. При этом если наличие гипоагрегации у данных доноров (5 случаев) могло быть связано с продолжающимся приемом антиагрегантных лекарственных средств, то наличие гиперагрегации (4 случая) может объясняться непосредственным действием вируса SARS-CoV-2 на тромбоциты. Ранее нами было показано, что пациенты с инфекцией COVID-19, даже несмотря на назначение им антиагрегантных и антикоагулянтных лекарственных средств, имели гиперагрегацию с низкими дозами индуктора АДФ [2, 13]. Однако на данный момент не установлен возможный механизм гиперагрегации тромбоцитов у пациентов, переболевших инфекцией COVID-19.

Таким образом, изучение функции тромбоцитов у доноров может дать достоверную диагностическую информацию для принятия решения о целесообразности проведения забора тромбоцитарной массы у донора. Необходимы дальнейшие исследования по изучению агрегации тромбоцитов не только у доноров компонентов крови, но и в полученной тромбоцитарной массе с целью прогнозирования клинического эффекта при ее применении.

Заключение

1. Учитывая высокую распространенность инфекции COVID-19, наличие случаев повторных заболеваний, возможность развития стертых, субклинических форм у вакцинированных пациентов, исследование агрегации тромбоцитов должно быть обязательным перед забором тромбоцитарной массы у всех доноров.

2. Для контроля агрегации тромбоцитов у доноров достаточно проводить исследование агрегации с индуктором АДФ в дозе 0,3 мкг/кг и адреналином в дозе 2,5 мкМ.

Литература

1. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba [et al.] // Crit. Care. – 2020 Jun. – Vol. 24, N 1. – P. 360.
2. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты / А. В. Марочков [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 558–564.
3. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new

- therapeutic prospect in critically ill patients? / A. Dewitte [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2017 Dec. – Vol. 7, N 1. – P. 115.
4. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome / C. Venkata [et al.] // *J. Intensive Care*. – 2013 Dec. – Vol. 1, N 1. – P. 9.
 5. Greinacher, A. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient / A. Greinacher, K. Selleng // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 135–143.
 6. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia / L. Lieberman [et al.] // *Blood*. – 2014 Feb. – Vol. 123, N 8. – P. 1146–1151.
 7. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике : пособие для врачей / Е. Т. Зубовская [и др.]. – Минск : ПроняПлюс, 2018. – 69 с.
 8. Агрегация тромбоцитов и их размеры при ожоговой болезни у детей / Г. Я. Левин [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 462–470.
 9. Мирзаев, К. Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К. Б. Мирзаев, Д. А. Андреев, Д. А. Сычев // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 85–91.
 10. Platelet aggregation and quality control of platelet concentrates produced in the Amazon Blood Bank / M. J. D. Coêlho [et al.] // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2011. – Vol. 33, N 2. – P. 110–114.
 11. Tynngård, N. Preparation, storage and quality control of platelet concentrates / N. Tynngård // *Transfus. Apher. Sci.* – 2009 Oct. – Vol. 41, N 2. – P. 97–104.
 12. Decreased platelet aggregation of platelet concentrate during storage recovers in the body after transfusion / R. Miyaji [et al.] // *Transfusion*. – 2004 Jun. – Vol. 44, N 6. – P. 891–899.
 13. Выбор и определение оптимальной концентрации индуктора агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с COVID-19 инфекцией / А. В. Марочков [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 16–24.

Поступила 03.09.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
2. Marochkov AV, Lipnitskii AL, Tcopolov DS, Kupreeva IA, Dozortceva OV. Peculiarities of platelet aggregation in patients with COVID-19 infection. Preliminary results. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(5):558-64. (In Russ.)
3. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):115. doi:10.1186/s13613-017-0337-7
4. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013 Dec 30;1(1):9. doi: 10.1186/2052-0492-1-9
5. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135-43. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.135
6. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2014 Feb 20;123(8):1146-51. doi: 10.1182/blood-2013-02-435693
7. Zubovskaia ET, Vilchuk KU, Kurlovich IV, Dvornikov SS, Komiak DI. Platelet aggregometry in clinical practice: posobie dlia vrachei. Minsk, RB: ProniaPlus; 2018. 69 p. (In Russ.)
8. Levin GI, Popovicheva AN, Sosnina LN, Sheremetev IA. Platelet aggregation and platelet size in pediatric burn disease. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2019;64(4):462-70. (In Russ.)
9. Mirzaev KB, Andreev DA, Sychev DA. Assessment of platelet aggregation in clinical practice. *Ratsion. Farmakoterapiia v Kardiologii*. 2015;11(1):85-91. (In Russ.)
10. Coêlho MJ, Monteiro Tde C, Vasquez FG, Silva KL, Dos Santos KS, de Oliveira VM, et al. Platelet aggregation and quality control of platelet concentrates produced in the Amazon Blood Bank. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):110-4. doi: 10.5581/1516-8484.20110030
11. Tynngård N. Preparation, storage and quality control of platelet concentrates. *Transfus Apher Sci*. 2009 Oct;41(2):97-104. doi: 10.1016/j.transci.2009.07.001
12. Miyaji R, Sakai M, Urano H, Nakata K, Sakamoto H, Shirahata A. Decreased platelet aggregation of platelet concentrate during storage recovers in the body after transfusion. *Transfusion*. 2004 Jun;44(6):891-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03214.x
13. Marochkov AV, Lipnitski AL, Starovoitov AG, Dazortsava VU, Livinskaya VA. Selection and determination of the optimal concentration of the platelet aggregation inducer in intensive therapy of patients with COVID-19 infection. *Vestn VGMU*. 2021;20(3):16-24. (In Russ.)

Submitted 03.09.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Старовойтов А.Г. – врач-валеолог, Могилевская областная станция переливания крови,
<https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>;

Липницкий А.Л. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница; ассистент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
<https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
<https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

*Starovoitov A.G. – valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>;*

*Lipnitski A.L. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital; lecturer of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;*

*Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.*

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12, Могилевская областная клиническая больница, отделение по координации забора органов и тканей для трансплантации. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Липницкий Артур Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212016, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Clinical Hospital, the department for taking organs and tissues for transplantation. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Artur L. Lipnitski.

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

ВАРИКАШ Д.В.¹, ДОРОХ Н.Н.¹, БОГДАН В.Г.²

¹4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь

²Военно-медицинский институт УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 49-57.

EATING DISORDERS IN MORBID OBESITY PATIENTS

VARIKASH D.V.¹, DOROKH N.N.¹, BOGDAN V.G.²

¹The 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus

²Military Medical Institute at Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):49-57.

Резюме.

Цель – определить распространённость и типологию, а также установить факторы, влияющие на изменение пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением.

Материал и методы. Методом сплошной выборки проведен анализ встречаемости типов нарушения пищевого поведения у 154 пациентов с морбидным ожирением, проходивших плановое хирургическое лечение по поводу ожирения на базе Центра герниологии и бариатрической хирургии УЗ «4 ГКБ им. Н.Е. Савченко» за период 2016-2017 гг. Дополнительно было проведено анкетирование типа нарушения пищевого поведения у 81 пациента с морбидным ожирением в до- и послеоперационном периоде после выполнения бариатрического лечения.

Результаты. Проведено изучение распространённости, типологии расстройств ПП, ассоциированных с морбидным ожирением, оценка наличия корреляционной зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и пороговым значением нарушения пищевого поведения, оценка изменения пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением в послеоперационном периоде.

Заключение. Девиантные формы пищевого поведения являются специфическим критерием морбидного ожирения с доминирующим эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения при индексе массы тела более 60 кг/м². Выполнение у пациентов с ограничительным типом нарушения пищевого поведения рестриктивной либо комбинированной бариатрической операции полностью нивелирует имеющееся нарушение пищевого поведения спустя 12 месяцев после операции с сохранением положительного результата в отдаленном периоде.

Ключевые слова: морбидное ожирение, бариатрическая операция, нарушение пищевого поведения, выбор бариатрической операции, метаболический синдром, опросник пищевого поведения.

Abstract.

Objectives. To determine the prevalence and typology, as well as to establish the factors influencing the change of eating behavior in patients with morbid obesity.

Material and methods. The method of continuous sampling was used to analyze the incidence of eating disorders types in 154 patients with morbid obesity who underwent planned surgical treatment for obesity at the Center for Herniology and Bariatric Surgery of the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko during the period from 2016 to 2017. Additionally, a survey on the type of eating disorders was carried out in 81 patients with morbid obesity in the pre- and postoperative period after providing bariatric treatment.

Results. The prevalence, typology of eating disorders associated with morbid obesity were studied, the assessment of the presence of correlation between body mass index (BMI) and the threshold value of eating disorders, as well as the assessment of changes of eating behavior in patients with morbid obesity in the postoperative period were made.

Conclusions. Deviant forms of eating behavior are a specific criterion for morbid obesity with a dominant emociogenic

type of eating disorder with a body mass index of more than 60 kg / m². Performing restrictive or combined bariatric surgery in patients with a restrictive type of eating disorder completely eliminates the existing eating disorder in 12 months after the operation, while maintaining a positive result in the long-term period.

Key words: morbid obesity, bariatric surgery, eating disorder, choice of bariatric surgery, metabolic syndrome, eating behavior questionnaire.

На сегодняшний день бариатрическая хирургия является достоверно лучшим методом лечения ожирения с точки зрения потери веса и контроля этой потери. Хотя бариатрические вмешательства эффективны, 20-30% пациентов в течение 24 месяцев после операции начинают набирать вес. «Эмоциональное» переедание – модель поведения, которая обуславливает прогноз неблагоприятного исхода [1].

В целом, современные исследования по-прежнему противоречивы, но результаты показывают, что предоперационные когнитивные функции, личностные особенности, психическое здоровье, комплекс психологических переменных и переедание могут предсказать послеоперационную потерю веса, поскольку эти факторы влияют на послеоперационное пищевое поведение (ПП) [2].

Существуют различные классификации расстройств ПП. S.C. Grunert (1989) предлагает выделять внешне обусловленное ПП – употребление пищи под действием внешних факторов (вид пищи, запах и т.д.) при игнорировании внутренних сигналов; ограничительное – ограничение в пище независимо от чувства насыщения; эмоциональное – увеличение аппетита под действием эмоциональных факторов [3].

На наш взгляд, наиболее приемлемой в практике врача является классификация нарушений ПП, рекомендованная Т.Г. Вознесенской, в работе которой суммированы и дополнены критерии диагностики различных типов ПП [4]. Согласно этой классификации, выделяют три типа нарушений ПП: экстернальное, эмоциогенное и ограничительное. Выделение этих типов нарушений ПП поддержано и другими авторами [5-8].

Экстернальное ПП проявляется повышенной реакцией пациента не на внутренние стимулы (уровень глюкозы и жирных кислот в крови, наполненность желудка и его моторика), а на внешние (вид еды, реклама пищевых продуктов и т.д.). Люди с экстернальным ПП едят независимо от того, когда они последний раз принимали пищу [9-11]. Эти пациенты переедают «за компа-

нию», при приеме пищи в гостях, при перекусах на улице, покупают излишнее количество продуктов в супермаркетах [11].

Эмоциогенное ПП проявляется тем, что при эмоциональном напряжении, волнении, тревожности или сразу после окончания действия фактора, вызвавшего стресс, у человека резко усиливается аппетит и возникает желание есть. Основным проявлением эмоциогенного ПП является эмоциональное переедание на стресс. Герберт Шелтон образно называл этот вид переедания «пищевым пьянством» [12].

Третий тип нарушения ПП – ограничительное ПП. Под ним понимают избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты, к которым периодически прибегают больные ОЖ. Периоды ограничительного ПП зачастую сменяются периодами булимии с набором веса. Эмоциональная нестабильность, возникающая во время применения диет, получила название диетической депрессии: повышенные раздражительность и утомляемость, чувство внутреннего напряжения и постоянной усталости, агрессивность и враждебность, тревожность, сниженное настроение, удрученность и т.д. Диетическая депрессия приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты. После таких эпизодов у пациентов формируются чувство вины, снижение самооценки и неверие в возможность излечения [4]. Необходимо подчеркнуть, что ограничительный тип нарушений ПП, несмотря на свою безобидность, способствует ОЖ, так как за периодами строгих, но бессистемных пищевых ограничений следуют периоды переедания [13].

Значительное внимание исследователей привлекают как частота нарушений ПП при ожирении (ОЖ), так и структура этих нарушений. У лиц с избыточной массой тела (МТ) и ОЖ по сравнению с лицами, имеющими нормальную МТ, отмечается повышенная частота нарушений ПП. Явные нарушения ПП регистрируются у 60% пациентов с ОЖ [5, 14], у остальных могут выявляться нарушения питания, протекающие скрыто [14]. По данным Л.В. Савельевой (2011), Т.Г. Вознесенской (2004),

нарушения ПП выявляются у подавляющего большинства больных ОЖ [4, 15]. Чем больше период существования ОЖ, тем чаще диагностируются эмоциогенный, экстернальный типы ПП и уменьшается частота встречаемости ограничительного типа ПП. По данным Т.Г. Вознесенской, практически у всех пациентов с ОЖ в той или иной степени выражено экстернальное ПП [4].

Для оптимизации процесса диагностики нарушений ПП, выявления целевых симптомов и особенностей поведения пациента созданы различные опросники, которые могут использоваться в клинической практике как в качестве скринингового метода для первичной идентификации особенностей ПП, так и дополнительно при проведении диагностического интервью, а также в исследовательских целях. К основным опросникам можно отнести [16]:

1. Шкала оценки пищевого поведения (Eating Disorder Inventory, EDI) предназначена для оценки ПП и психологических особенностей, связанных с питанием, служит для выявления расстройств приема пищи, в первую очередь нервной анорексии и нервной булимии. «Исследование нарушений пищевого поведения» (Eating Disorder Examination, EDE) – структурированный опросник, состоящий из 4 шкал: направленное пищевое поведение (ограничение питания), психологическая озабоченность едой, озабоченность массой тела и озабоченность по поводу фигуры.

2. Для экспресс-оценки ПП можно использовать короткий и простой опросник SCOFF (Sick, Control, One stone, Fat, Food), включающий 5 вопросов, касающихся основных особенностей поведения при нервной анорексии и нервной булимии.

3. Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) был создан для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального ПП. Данный опросник наиболее широко применяется при проведении клинических научных исследований.

4. Часто в клинической практике используют 3-фазный опросник (Three-Factor Eating Questionnaire, TFEQ), или опросник Стункарда, созданный для оценки когнитивных и поведенческих аспектов питания: ограничение (склонность ограничивать потребление пищи для контроля массы и размеров тела), растормаживание (эпизоды потери контроля над ПП) и восприимчивость к голоду (внутреннее ощущение силы чувства голода и тяги к еде).

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению роли нарушения пищевого поведения в патогенезе ожирения, вопросы, касающиеся особенностей патологической пищевой аддикции у пациентов с морбидным ожирением, остаются мало исследованными и в настоящее время.

Цель исследования – определить распространенность и типологию, а также установить факторы, влияющие на изменение пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением.

Материал и методы

Дизайн исследования: проспективное, однокцентровое, открытое.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента морбидного ожирения с индексом массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²; согласие пациента на заполнение опросника по определению типа нарушения пищевого поведения (ТНПП).

Критерии исключения: обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; беременность; онкологические заболевания; психические расстройства; злоупотребление психоактивными веществами; некоторые виды расстройств личности (психопатий), нервная булимия; необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (ХСН III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность и др.).

Методом сплошной выборки проведен анализ встречаемости типов нарушения пищевого поведения у 154 пациентов с морбидным ожирением, проходивших плановое хирургическое лечение по поводу ожирения на базе Центра герниологии и бариатрической хирургии УЗ «4 ГКБ им. Н.Е. Савченко» за период 2016-2017 гг., среди них 51 мужчина (33,12%) и 103 женщины (66,88%) в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст 41,72±7,62 лет) с ИМТ от 40 кг/м² до 76 кг/м² (средний ИМТ 50,63±6,20 кг/м²).

В зависимости от ИМТ все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 133 пациента с ИМТ 40-60 кг/м², во вторую группу – 21 пациент с ИМТ более 60 кг/м².

В первую группу были включены 133 пациента: 42 мужчины (31,58%) и 91 женщина (68,42%), в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст составил 41,74±7,93 года), с ростом от 150 до 196 см (средний рост составил 171,83±7,38 см), с весом от 100 до 200 кг (средний вес со-

ставил $143,51 \pm 18,97$ кг), с ИМТ от 40 до 60 кг/м² (средний ИМТ составил $48,44 \pm 4,59$ кг/м²).

Во вторую группу вошел 21 пациент, 9 мужчин (42,86%) и 12 женщин (57,14%), в возрасте от 27 до 57 лет (средний возраст составил $41,60 \pm 5,66$ года), с ростом от 154 до 190 см (средний рост составил $169,0 \pm 7,81$ см), с весом от 145 до 270 кг (средний вес составил $184,81 \pm 17,91$ кг), с ИМТ от 61 до 76 кг/м² (средний ИМТ составил $64,48 \pm 3,36$ кг/м²).

С целью установления возможного влияния хирургического лечения на изменение характера пищевого поведения дополнительно было проведено анкетирование исходно и в сроки 3, 6, 12 и 24 месяца после выполнения различных вариантов бариатрических операций 81 пациента с морбидным ожирением, которые проходили плановое оперативное лечение в городском центре герниологии и бариатрической хирургии на базе УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период с 2014 по 2017 гг.

Тип нарушения пищевого поведения пациента с морбидным ожирением определяли на основании количественных результатов Голландского опросника пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ), который состоит из 33 вопросов [17].

На каждый вопрос пациент самостоятельно оценивал в отношении себя как: «Никогда» (1 балл), «Редко» (2 балла), «Иногда» (3 балла), «Часто» (4 балла) и «Очень часто» (5 баллов), 31-ый вопрос анализировался в противоположных значениях. Вопросы 1-10 составляют шкалу ограничительного пищевого поведения (10 вопросов), вопросы 11-23 – шкалу эмоциогенного (13 вопросов), вопросы 24-33 – шкалу экстернального (10 вопросов). Количественное значение по шкале равно среднему арифметическому значению баллов по этой шкале (сумма всех баллов по каждой шкале деленная на количество вопросов в шкале). За нормативные данные для экстернального типа

нарушения пищевого поведения принимали 2,68 балла, для эмоциогенного – 2,03 и для ограничительного – 2,43. Тип нарушения пищевого поведения устанавливали в случае если по какой-либо из шкал набрано количество баллов, превышающее пороговое значение. При наличии набранных баллов по двум и более шкалам преобладающий тип нарушения пищевого поведения выставляли по шкале с наибольшим значением баллов [17].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением прикладного программного пакета «STATISTICA» (Version 10-Portable, StatSoft Inc.). При сравнении групп использовался критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, Краскела-Уоллиса, медианный тест, корреляционный анализ Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ результатов опросников DEBQ позволил установить наличие нарушений пищевого поведения у всех 154 пациентов (100%) с морбидным ожирением.

В первой исследуемой группе (ИМТ 40-60 кг/м²) отмечено незначительное преобладание экстернального ТНПП (58 пациентов (43,61%)), у 43 пациентов выявлен эмоциогенный ТНПП (32,33%), ограничительный ТНПП присутствовал у 32 пациентов (24,06%) (табл. 1).

Доминирующим ТНПП для пациентов второй группы (ИМТ более 60 кг/м²) определен эмоциогенный ТНПП (11 пациентов (52,38%)), экстернальный и ограничительный ТНПП встречались в равной степени (у 5 пациентов (23,81%), соответственно).

Достоверных различий по частоте встречаемости основных ТНПП между группами установлено не было.

При анализе зависимости между полом и ТНПП в группе пациентов с ИМТ 40-60 кг/м²

Таблица 1 – Частота встречаемости основных типов нарушения пищевого поведения в исследуемых группах

Тип нарушения пищевого поведения	Группа 1 Индекс массы тела 40-60 кг/м ² (n=133)	Группа 2 Индекс массы тела более 60 кг/м ² (n=21)
Эмоциогенный	43 (32,33%)	11 (52,38%)
Экстернальный	58 (43,61%)	5 (23,81%)
Ограничительный	32 (24,06%)	5 (23,81%)

были получены следующие результаты (табл. 2).

По данным анализа в первой группе пациентов статистически значимой зависимости между полом и ТНПП не выявлено ($p>0,05$), в то же время все ТНПП преобладали у женщин.

В группе пациентов с ИМТ >60 кг/м² статистически значимой зависимости между полом и ТНПП не выявлено ($p>0,05$), однако установлена статистически значимая зависимость между эмоциональным и ограничительным ТНПП по полу ($p<0,05$), при этом эмоциональный ТНПП преобладал у женщин, другие ТНПП не преобладали ни у мужчин, ни у женщин (табл. 3).

По данным анализа в группе пациентов с 40-60 кг/м² статически значимой зависимости между возрастом и ТНПП не выявлено ($p>0,05$). Ограничительный и экстернальный ТНПП преобладали в возрастной группе 31-50 лет, эмоциональный ТНПП доминировал в возрастной группе

31-40 лет (табл. 4).

Статически значимой зависимости во второй группе пациентов с ИМТ >60 кг/м² между возрастом и ТНПП не выявлено ($p>0,05$), однако имелись статистически значимые отличия между ограничительным и экстернальным ТНПП ($p<0,05$). Ограничительный ТНПП преобладал в возрастной группе 41-50 лет, другие ТНПП не преобладали ни в одной из возрастных групп (табл. 5).

По результатам проведенного анализа во всех группах пациентов статически значимой зависимости между весом и ТНПП выявлено не было. Вместе с тем в весовых группах 111-120 кг и 141-150 кг преобладал экстернальный ТНПП.

В первой исследуемой группе у 36 пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца и(или) артериальная гипертензия (27,07%), у 15 пациентов сахарный диабет или нарушение толерантно-

Таблица 2 – Анализ зависимости между полом и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела 40-60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Пол женский (%)	Пол мужской (%)
Ограничительный	22 (16,54%)	10 (7,52%)
Экстернальный	35 (26,32%)	23 (17,29%)
Эмоциональный	27 (20,3%)	16 (12,03%)
Всего:	84 (63,16%)	49 (36,84%)
Pearson Chi-square=1,06043/P=0,588480		

Таблица 3 – Анализ зависимости между полом и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела более 60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Пол женский (%)	Пол мужской (%)
Ограничительный*	1 (4,76%)	4 (19,05%)
Экстернальный	2 (9,52%)	3 (14,29%)
Эмоциональный*	9 (42,86%)	2 (9,52%)
Всего:	12 (57,14%)	9 (42,86%)
Pearson Chi-square=6,151152/P=0,046159		
* Pearson Chi-square=5,60485/P=0,017913		

Таблица 4 – Анализ зависимости между возрастом и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела 40-60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Возраст, лет					
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Ограничительный	1 (0,75%)	1 (0,75%)	11 (8,27%)	12 (9,02%)	5 (3,76%)	2 (1,5%)
Экстернальный	1 (0,75%)	10 (7,52%)	21 (15,79%)	19 (14,29%)	6 (4,51%)	1 (0,75%)
Эмоциональный	0	3 (2,26%)	19 (14,29%)	9 (6,77%)	11 (8,27%)	1 (0,75%)
Всего:	2 (1,5%)	14 (10,5%)	51 (38,35%)	40 (30,08%)	22 (16,5%)	4 (3,01%)
Kruskal-Wallis=1,311513/P=0,5190 Chi-square=3,354584/P=0,1869						

Таблица 5 – Анализ зависимости между возрастом и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела более 60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Возраст, лет			
	21-30	31-40	41-50	51-60
Ограничительный*	0	0	5 (23,81%)	0
Экстернальный*	0	3 (14,29%)	1 (4,76%)	1 (4,76%)
Эмоциогенный	2 (9,52%)	3 (14,29%)	5 (23,81%)	1 (4,76%)
Всего:	2 (9,52%)	6 (28,57%)	11 (52,38%)	2 (9,52%)
Kruskal-Wallis=5,359031/P=0,0686 Chi-square=6,858843/P=0,0324 *Kruskal-Wallis=5,714286/P=0,0168, Chi-square=6,666667/P=0,0098				

Таблица 6 – Анализ зависимости между наличием сопутствующей патологии и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела 40-60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Нет сопутствующей патологии	Есть сопутствующая патология
Ограничительный	13 (9,77%)	19 (14,29%)
Экстернальный	27 (20,3%)	31 (23,31%)
Эмоциогенный	21 (15,79%)	22 (16,54%)
Всего:	61 (45,86%)	72 (54,14%)
Pearson Chi-square=0,517886/P=0,771868		

Таблица 7 – Анализ зависимости между наличием сопутствующей патологии и типом нарушения пищевого поведения в группе пациентов с индексом массы тела более 60 кг/м²

Тип нарушения пищевого поведения	Нет сопутствующей патологии	Есть сопутствующая патология
Ограничительный	2 (9,52%)	3 (14,29%)
Экстернальный	0	5 (23,81%)
Эмоциогенный	4 (19,05%)	7 (33,33%)
Всего:	6 (28,57%)	15 (71,43%)
Pearson Chi-square=2,64727/P=0,266170		

сти к глюкозе (11,28%), у 17 пациентов жировой гепатоз (12,78%), у 33 пациентов хроническая гастродуоденопатия (24,81%), у 17 пациентов варикозная болезнь нижних конечностей (12,78%), у 3 пациентов желчнокаменная болезнь (2,26%).

Статически значимой зависимости между наличием либо отсутствием сопутствующей патологии (СП) и ТНПП в группе пациентов с 40-60 кг/м² не выявлено ($p>0,05$) (табл. 6).

По характеру сопутствующей патологии во второй группе у 9 пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца и(или) артериальная гипертензия (42,86%), у 5 пациентов сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе (23,81%), у 1 пациента жировой гепатоз (4,76%), у 7 пациентов хроническая гастродуоденопатия (33,33%), у 2 пациентов варикозная болезнь нижних конечностей (9,52%), у 1 пациента желчнокаменная болезнь (4,76%).

В группе пациентов с ИМТ >60 кг/м² статически значимой зависимости между наличием либо отсутствием сопутствующей патологии и ТНПП не выявлено ($p>0,05$). Экстернальный ТНПП преобладал в группе с наличием СП, а другие ТНПП не преобладают ни в одной из групп (табл. 7).

Также проведен корреляционный анализ между величиной балльной оценки ТНПП по Голландскому опроснику пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) [17] и ИМТ (рис. 1).

В ходе исследования установлено отсутствие корреляционной зависимости между индексом массы тела и суммой баллов, набранных по опросникам всех ТНПП ($p>0,05$).

Результаты анкетирования пациентов с морбидным ожирением исходно, а также после выполнения различных видов бариатрических

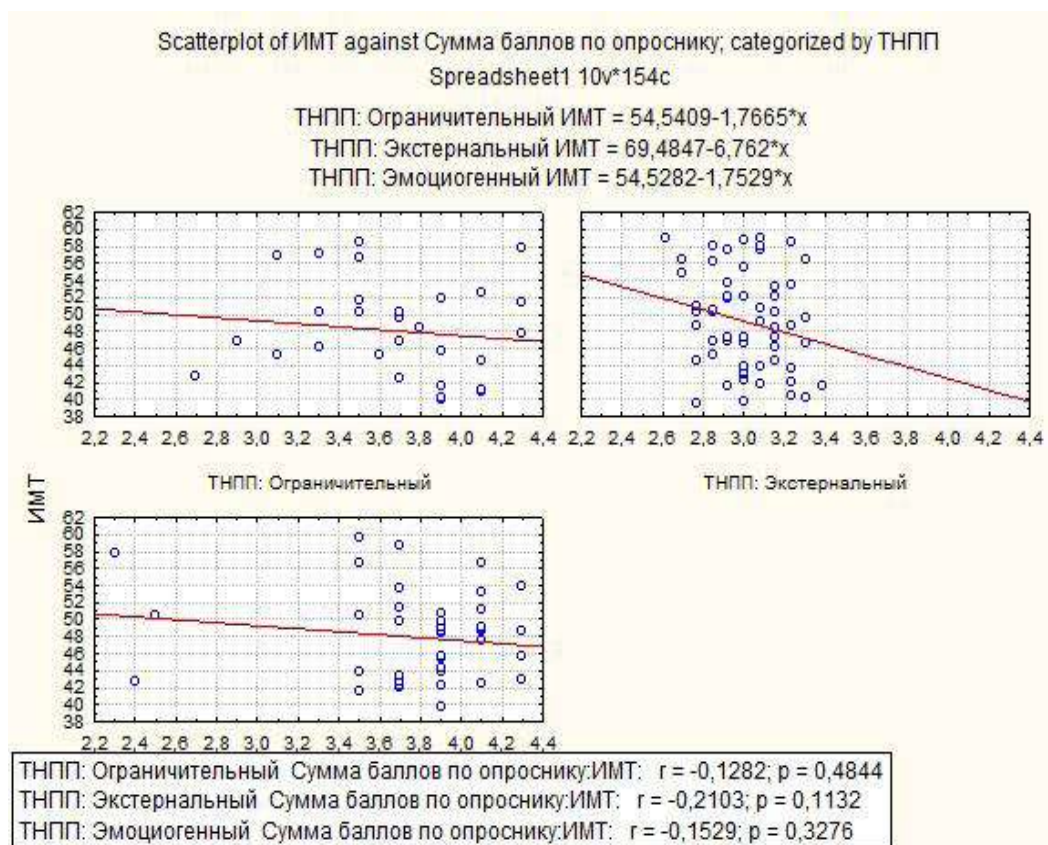


Рисунок 1 – Взаимосвязь между балльной оценкой типа нарушения пищевого поведения и индексом массы тела.

Таблица 8 – Оценка изменения типа нарушения пищевого поведения в до- и послеоперационном периоде после выполнения рестриктивных (Р), шунтирующих (Ш) и комбинированных (К) бариатрических операций

Сроки набл., мес.	Тип нарушения пищевого поведения								
	Экстернальный			Эмоциогенный			Ограничительный		
	Вид операции			Вид операции			Вид операции		
	Р	Ш	К	Р	Ш	К	Р	Ш	К
исходно	5 100%	5 100%	15 100%	6 100%	19 100%	6 100%	15 100%	5 100%	5 100%
3 мес.	5 100%	5 100%	15 100%	6 100%	19 100%	6 100%	15 100%	5 100%	5 100%
6 мес.	5 100%	5 100%	15 100%	6 100%	19 100%	6 100%	15 100%	5 100%	5 100%
12 мес.	5 100%	5 100%	15 100%	6 100%	19 100%	6 100%	0	5 100%	0
24 мес.	5 100%	5 100%	15 100%	6 100%	19 100%	6 100%	0	5 100%	0

оперативных вмешательств представлены в таблице 8.

Установлено, что выполнение рестриктивной либо комбинированной бариатрической опе-

рации у пациентов, исходно имеющих ограничительный ТНПП, позволяет в сроки 12 и 24 месяца после оперативного лечения в 100% случаях нормализовать стиль питания, тогда как у пациентов

с экстернальным и эмоциогенным типом независимо от вида проведенной операции пищевые нарушения сохранялись в течение всего времени наблюдения.

Заключение

1. Девиантные формы пищевого поведения являются специфическим критерием морбидного ожирения с доминирующим эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения при индексе массы тела более 60 кг/м².

2. В группе пациентов с ИМТ 40-60 кг/м² экстернальный тип нарушения пищевого поведения преобладает у женщин в возрастной группе 31-50 лет и весовой группе 111-120 см, 141-150, эмоциогенный характерен для женщин в возрастной группе 31-40 лет, ограничительный тип преобладает у женщин в возрастной группе 31-50 лет, с отсутствием статистически значимой зависимости между типом нарушения пищевого поведения по полу, возрасту, весу и наличием сопутствующей патологии.

3. У пациентов с индексом массы тела более 60 кг/м² экстернальный тип нарушения пищевого поведения преобладает у пациентов с наличием сопутствующей патологии, эмоциогенный тип превалирует у женщин, ограничительный доминирует в возрастной группе 41-50 лет, а также имеется статистически значимая связь между эмоциогенным и ограничительным типом нарушения пищевого поведения по полу и между ограничительным и экстернальным типом нарушения пищевого поведения по возрасту.

4. Отсутствие взаимосвязи между индексом массы тела и суммой баллов, набранных по Голландскому опроснику пищевого поведения DEBQ у пациентов с индексом массы тела более 40 кг/м² независимо от типа нарушения пищевого поведения, показывает возможность установления типов расстройств пищевого поведения при морбидном ожирении только на основании величины пороговых значений данного опросника. Голландский опросник пищевого поведения не может быть использован для оценки степени нарушения патологических форм пищевого поведения у пациентов с III степенью ожирения.

5. Выполнение у пациентов с ограничительным типом нарушения пищевого поведения рестриктивной либо комбинированной бариатрической операции полностью нивелирует имеющееся нарушение пищевого поведения спустя 12

месяцев после операции с сохранением положительного результата в отдаленном периоде. Установленная возможность влияния хирургического лечения на коррекцию нарушения пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением доказывает патогенетическую обоснованность применения дифференцированного подхода к выбору вида бариатрической операции в зависимости от типа нарушения пищевого поведения.

Литература

1. Hypoxemia and hypoventilation syndrome improvement after laparoscopic bariatric surgery in patients with obesity / F. Lumachi [et al.] // *In Vivo*. – 2010 May-Jun. – Vol. 24, N 3. – P. 329–331.
2. Effects of resident involvement on complication rates after laparoscopic gastric bypass / R. W. Krell [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014 Feb. – Vol. 218, N 2. – P. 253–260.
3. Grunert, S. C. Ein Inventar zur Erhebung von Selbstaussagen zum Ernährungsverhalten / S. C. Grunert // *Diagnostica*. – 1989. – N 2. – P. 167–179.
4. Вознесенская, Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т. Г. Вознесенская // *Ожирение и метаболизм*. – 2004. – № 2. – С. 1–4.
5. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты : рук. для врачей / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : МИА, 2004. – 456 с.
6. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders / K. N. Javaras [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008 Feb. – Vol. 69, N 2. – P. 266–273.
7. Chua, J. L. Negative mood-induced overeating in obese binge eaters: an experimental study / J. L. Chua, S. Touyz, A. J. Hill // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disor.* – 2004 Apr. – Vol. 28, N 4. – P. 606–610.
8. Negative mood induction and unbalanced nutrition style as possible triggers in binge eating disorder / S. Munsch [et al.] // *Eat. Weight Disord.* – 2008 Mar. – Vol. 13, N 1. – P. 22–29.
9. The Eating Disorders / eds. A. J. Giannini, A. E. Slaby. – New York : Springer-Verlag, 1993. – 283 p.
10. Shachter, S. Obesity and eating. Internal and external cues differentially affect the eating behavior of obese and normal subjects / S. Shachter // *Science*. – 1968 Aug. – Vol. 161, N 3843. – P. 751–756.
11. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. Van Strien [et al.] // *Int. J. Eat. Disord.* – 1986. – Vol. 5, N 2. – P. 295–315.
12. Шелтон, Г. Голодание и здоровье / Г. Шелтон. – Пер. с англ. – Москва : Грэгори-Пэйдж, 1998. – 131 с.
13. Вознесенская, Т. Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления / Т. Г. Вознесенская // *Проблемы эндокринологии*. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51–54.
14. Старостина, Е. Г. Ожирение как психосоматическое заболевание / Е. Г. Старостина // *Врач*. – 2005. – № 9. – С. 9–13.
15. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожи-

рения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51–56.

16. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением / М. И. Фадеева [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 54–56.

17. Алгоритм выбора варианта хирургической (бариатрической) операции у пациентов с морбидным ожирением : инструкция по применению № 107-0719 : утв. 06.09.2019 г. / В. Г. Богдан [и др.]. – Минск, 2019. – 6 с.

Поступила 07.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Lumachi F, Marzano B, Fanti G, Basso SMM, Mazza F, Chiara GB. Hypoxemia and hypoventilation syndrome improvement after laparoscopic bariatric surgery in patients with obesity. *In Vivo*. 2010 May-Jun;24(3):329-31.
2. Krell RW, Birkmeyer NJO, Reames BN, Carlin AM, Birkmeyer JD, Finks JF, et al. Effects of resident involvement on complication rates after laparoscopic gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2014 Feb;218(2):253-60. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.014
3. Grunert SC. Ein Inventar zur Erhebung von Selbstaussagen zum Ernährungsverhalten. *Diagnostica*. 1989;(2):167-79.
4. Voznesenskaya TG. Eating disorders in obesity and their correction. *Ozhirenie Metabolizm*. 2004;(2):1-4. (In Russ.)
5. Dedov II, Melnichenko GA, red. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: MIA, 2004. 456 p. (In Russ.)
6. Javaras KN, Pope HG, Lalonde JK, Roberts JL, Nillni YI, Laird NM, et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):266-73. doi: 10.4088/jcp.v69n0213
7. Chua JL, Touyz S, Hill AJ. Negative mood-induced overeating in obese binge eaters: an experimental study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Apr;28(4):606-10. doi: 10.1038/sj.ijo.0802595
8. Munsch S, Michael T, Biedert E, Meyer AH, Margraf J. Negative mood induction and unbalanced nutrition style as possible triggers in binge eating disorder. *Eat Weight Disord*. 2008 Mar;13(1):22-9. doi: 10.1007/BF03327781
9. The Eating Disorders / eds. A. J. Giannini, A. E. Slaby. – New York : Springer-Verlag, 1993. – 283 p.
10. Shachter, S. Obesity and eating. Internal and external cues differentially affect the eating behavior of obese and normal subjects / S. Shachter // *Science*. – 1968 Aug. – Vol. 161, N 3843. – P. 751–756.
11. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. Van Strien [et al.] // *Int. J. Eat. Disord*. – 1986. – Vol. 5, N 2. – P. 295–315.
12. Shelton G. Starvation and Health. *Per s angl*. Moscow, RF: Gregori-Peridzh; 1998. 131 p. (In Russ.)
13. Voznesenskaya TG. Reasons for ineffective treatment of obesity and ways to overcome it. *Problemy Endokrinologii*. 2006;52(6):51-4. (In Russ.)
14. Starostina EG. Obesity as a psychosomatic disease. *Vrach*. 2005;(9):9-13. (In Russ.)
15. Savelieva LV. The modern concept of obesity treatment. *Ozhirenie Metabolizm*. 2011;(1):51-6. (In Russ.)
16. Fadeeva MI, Savelyeva L V, Golubkina Yu, Morozova E V, Matkova SI. Correction of eating disorders in obese patients. *Endokrinologiya Novosti Mneniia Obuchenie*. 2018;7(2):54-6. (In Russ.)
17. Bogdan V G, Varikash DV, Doroh N, Stebunov S, Glinnik A. Algorithm of surgical (bariatric) surgery options in morbidly obese patients: instruktsiia po primeneniiu № 107-0719: utv 06.09.2019 g. Minsk, RB; 2019. 6 p. (In Russ.)

Submitted 07.07.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Варикаш Д.В. – врач-хирург хирургического отделения, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко; Дорох Н.Н. – к.м.н., доцент, заведующий хирургическим отделением, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко;

Богдан В.Г. – д.м.н., профессор, начальник Военно-медицинского института, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Varikash D.V. – surgeon of the surgical department, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko;

Dorokh N.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the surgical department, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko;

Bogdan V.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of Military Medical Institute, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220089, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко. E-mail: black_cavalier@mail.ru – Варикаш Дмитрий Викентьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220089, Minsk, 110 R. Luxemburg str., the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko. E-mail: black_cavalier@mail.ru – Dmitry V. Varikash.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ДОСТУП К ТРЕТЬЕМУ СЕГМЕНТУ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

ТУРЛЮК Д.В.¹, РОГОВОЙ Н.А.^{1,2}, АЛЕКСЕЕВ С.А.², ЯНУШКО В.А.³

¹4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 58-68.

SURGICAL ACCESS TO THE THIRD SEGMENT OF THE VERTEBRAL ARTERY

TURLIUK D.V.¹, ROGOVOY N.A.^{1,2}, ALEXEEV S.A.², YANUSHKO V.A.³

¹The 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Research Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):58-68.

Резюме.

На сегодняшний день V3 – это наиболее редкий и хирургически труднодоступный сегмент позвоночной артерии (ПА). Материал и методы. Для изучения топографо-анатомических характеристик особенностей анатомии ПА в V3 выполнялось секционное исследование у 35 больных, умерших от разных причин.

Техника выполнения доступа к ПА: по внутреннему краю правой кивательной мышцы выполнялся линейный разрез длиной $6,2 \pm 1,5$ см, начинающийся от уровня $2,1 \pm 0,8$ см выше угла нижней челюсти по ходу поднижнечелюстной складки по направлению к «козелку» ушной раковины. Выделялись общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия (ВСА), югулярная вена, наружная сонная артерия до третьего сегмента с отсечением и перевязкой боковых ветвей. Рассечение слюнной железы не проводилось, так как она достаточно подвижна и хорошо отводится ранорасширительными крючками, так же, как и венозное сплетение, нервы, «двубрюшная» мышца

Результаты. Применение предложенного нами оригинального доступа предполагает уменьшить хирургическую травму, а также снизить риск развития повреждения сосудисто-нервных структур в зоне интервенции. При работе на секционном материале определяли расстояние между дистальной порцией ВСА и третьим сегментом ПА. Оно не превышало, по нашим данным, $3,2 \pm 2,1$ мм. Данный факт позволяет при необходимости безопасно формировать анастомоз между ВСА и ПА в V3 сегменте по типу «бок в бок».

Заключение. Предложенный нами доступ к третьему сегменту позвоночной артерии позволяет снизить хирургическую травму за счет уменьшения длины разреза до $6,2 \pm 1,2$ см, а также за счет мобилизации анатомических структур в операционной ране без их пересечения.

При сопутствующей извитости ВСА оптимальным материалом для шунтирования ПА в третьем сегменте ПА служит избыточная часть ВСА.

Ключевые слова: вертебробазиллярная недостаточность, позвоночная артерия, внутренняя сонная артерия, анатомия, хроническая сосудисто-мозговая недостаточность.

Abstract.

Today V3 is the rarest and most difficult to access segment of the vertebral artery (VA).

Material and methods. A sectional study was performed in 35 patients who died from various causes to study the topographic and anatomical characteristics of the VA anatomy in V3.

The technique of access to the VA: along the inner edge of the right sternocleidomastoid muscle, a linear incision 6.2 ± 1.5 cm long was performed, starting from the level of 2.1 ± 0.8 cm above the angle of the lower jaw along the submandibular fold towards the «tragus» auricle. The common carotid artery, the internal carotid artery (ICA), the jugular vein, and the external carotid artery up to the third segment were isolated with excision and ligation of the lateral branches. The

dissection of the salivary gland was not carried out, since it is quite mobile and is well retracted by the retractor hooks, as well as the venous plexus, nerves, «digastric» muscle.

Results. The original approach proposed by us suggests reducing surgical trauma, as well as reducing the risk of developing damage to the neurovascular structures in the intervention zone. When working on the sectional material, the distance between the distal portion of the ICA and the third segment of the VA was determined. It did not exceed, according to our data, 3.2 ± 2.1 mm. This fact allows, if necessary, to safely form an anastomosis between the ICA and the VA in the V3 segment according to the «side-to-side» type.

Conclusions. The proposed access to the third segment of the VA enables the reduction of surgical trauma by reducing the incision length up to 6.2 ± 1.2 cm, as well as by mobilizing anatomical structures in the surgical wound without crossing them (salivary gland, jugular vein, vagus nerve, C2 – a portion of the brachial plexus, digastric muscle, internal carotid artery).

With concomitant tortuosity of the ICA, the excess part of the ICA is the optimal material for bypassing the VA in the third segment of the VA. A variant of surgical correction in this situation is the formation of «trifurcation» of the carotid artery.

Key words: *vertebrobasilar insufficiency, vertebral artery, internal carotid artery, anatomy, chronic cerebrovascular insufficiency.*

Одной из важных проблем в неврологии, нейрохирургии и сосудистой хирургии, привлекающих внимание исследователей и практических врачей, являются гемодинамические нарушения в задней черепной ямке при дегенеративных поражениях шейного отдела позвоночника, bow hunter синдроме и др. Экстравазальная компрессия позвоночной артерии (ПА) приводит к развитию «синдрома позвоночной артерии». Синдром ПА – комплекс симптомов, развивающихся в результате механического сдавливания артерии или ирритации симпатического сплетения. При появлении частых drop attacks – метод выбора лечения – хирургическая коррекция нарушения кровотока [1, 2].

В связи с необходимостью выполнения обходного шунтирования при позиционных нарушениях кровообращения в V2-V3 на сегодняшний день не утрачивают своей актуальности поиски оптимального доступа к V3 ПА [3].

Целью данного исследования являлось разработка доступа к третьему сегменту ПА.

Материал и методы

Для изучения топографо-анатомических характеристик особенностей анатомии ПА в V3 ПА выполнялось секционное исследование у 35 больных, умерших от разных причин (табл. 1). Доступ отрабатывался на обеих позвоночных артериях. Всего проведено 70 исследований. Исследования проводились с согласия родственников (при наличии таковых) и этического комитета Республиканского научно-практического центра «Кардиология».

Всем пациентам выделялась ПА от устья, до входа в затылочное отверстие. На секционном материале с обеих сторон шеи в дорзальном положении головы изучались наружный диаметр и длина ПА в промежутках между поперечными отростками C1 - C2 и C1 – край затылочного отверстия, диаметр позвоночного канала в области C1, наличие спинномозговых ветвей, расстояние между поперечными отростками C1 - C2, а также расстояние C1 – вход в череп по методике F. Cacciola с соавт. [4]. В данной области на поперечных срезах толщиной 4 мм определяли длину ПА и толщину ее оболочек (интима, средняя оболочка, адвентиция) [5]. Результаты, полученные нами в процессе изучения анатомических особенностей ПА в V3, опубликованы в периодической печати [6].

Для снижения травматичности существующих доступов проведено сопоставление существующих антеролатерального ограниченного (доступ В на рис. 1) и переднего доступа (доступ С на рис. 1) с предложенным нами передним доступом (рис. 2).

Антеролатеральный доступ не изучался в связи с изначально высокой травматичностью по данным литературы. Изучение проводилось на секционном материале с выделением V3 сегмента с обеих сторон. Всего проведен анализ 70 доступов (35 слева и 35 справа).

Техника выполнения доступа к ПА: по внутреннему краю правой кивательной мышцы выполнялся линейный разрез длиной $6,2 \pm 1,5$ см, начинающийся от уровня $2,1 \pm 0,8$ см выше угла нижней челюсти по ходу поднижнечелюстной

Таблица 1 – Характеристика причин смерти у лиц, которым проводилось секционное исследование

Количество случаев	Возраст (годы)	Пол	Причина летального исхода
13	48, 54 и 61	м	Алкогольное опьянение, общее переохлаждение
12	68 и 62	м	Декомпенсированный цирроз печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
2	51 и 62	ж	Инфаркт миокарда
2	58, 64	ж	Сердечная недостаточность
3	45, 52 и 59	м	Разрыв аневризмы аорты
3	54, 57 и 60	ж	Тромбоз легочной артерии

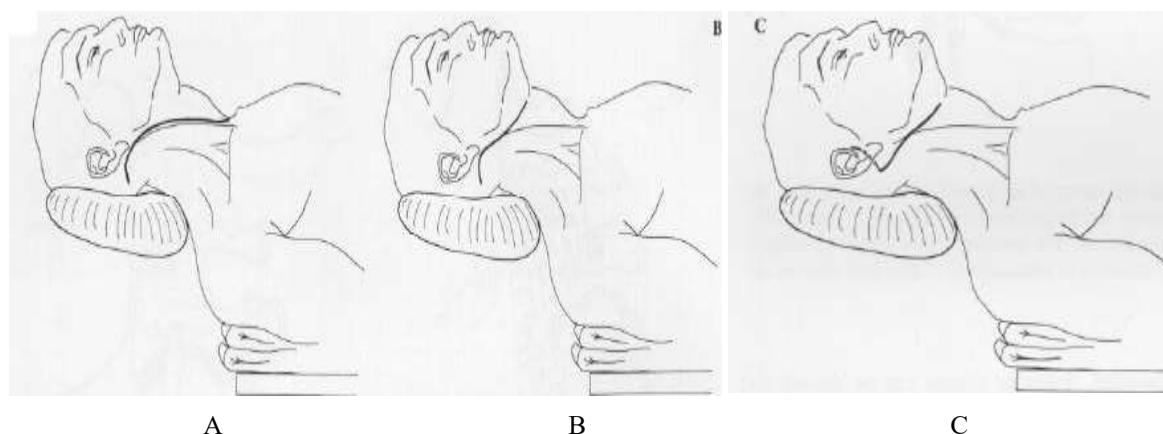


Рисунок 1 – Виды доступов к дистальным сегментам позвоночной артерии:
А – антеролатеральный; В – антеролатеральный ограниченный; С – передний.

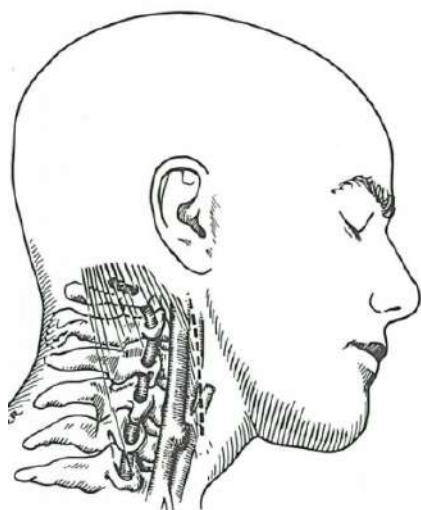


Рисунок 2 – Пунктирной линией обозначен оригинальный доступ к 3-му сегменту позвоночной артерии.

складки по направлению к «козелку» ушной раковины. Выделялись общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия (ВСА), югулярная вена, наружная сонная артерия до третьего сегмента с

отсечением и перевязкой боковых ветвей. Рассечение слюнной железы не проводилось, так как она достаточно подвижна и хорошо отводится ретромандибулярными крючками, так же, как и венозное сплетение, нервы, «двубрюшная» мышца [7]. Данная статья демонстрирует преимущества запатентованного ранее метода, в сравнении с ранее известными. Согласно правилам Республики Беларусь о подаче документов на получение патента, публикация в научных журналах заранее делает невозможным получение «приоритета» по предмету патентования.

Статистическая обработка: в связи с малым количеством случаев в группах сравнения мы вычисляли значение статистик W. Ансари-Бредли (Ansari-Bradly) и К. Клотца (Klotz), которые являются концептуальными аналогами статистик Вилкоксона и Ван дер Вардена. Для каждой исходной статистики вычисляется нормальная аппроксимация (Z-статистика) и уровень значимости Р нулевой гипотезы об отсутствии различий в разбросе значений двух выборок. Если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза может быть принята.

Таблица 2 – Сравнительные характеристики доступов к V3 сегменту позвоночной артерии

Доступ/показатель	Антеролатеральный ограниченный (13 случаев)	Передний (12 случаев)	Оригинальный (10 случаев)	p<0,05
Длина разреза (см)	13,3±1,2	9,4±0,5	6,2± 1,5	*
Переход разреза на позадишную область n (%)	13	8	0	* **2
Отсечение головки двубрюшной мышцы n (%)	13	6	2	*
Пересечение слюнных желез n (%)	13	11	0	* **2

Примечание: * – по сравнению оригинального с антеролатеральным доступом; **2 – по сравнению оригинального с передним доступом.

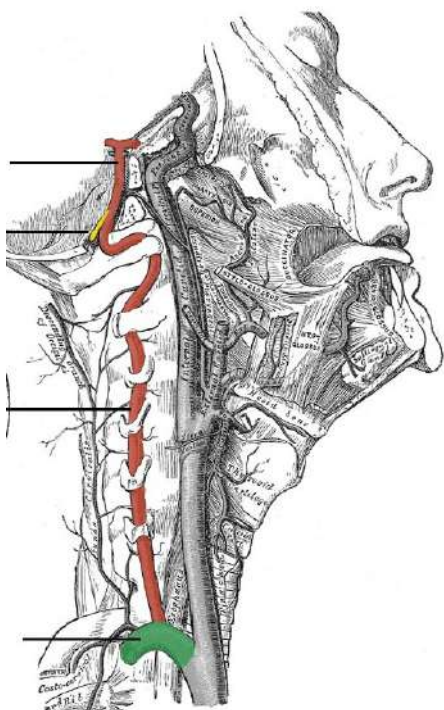


Рисунок 3 – Топографо-анатомическая близость третьего сегмента позвоночной артерии и внутренней сонной артерии (внутри красного круга, источник: Häggström, M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014 / M. Häggström // Wikiversity J. Med. – 2014. – Vol. 1, N 2).

Результаты

Применение предложенного нами оригинального доступа предполагает уменьшить хирургическую травму, а также снизить риск развития повреждения сосудисто-нервных структур в зоне интервенции. Характеристика доступов представлена в таблице 2.

Предлагаемый нами доступ позволяет сни-

зить травмирования V3 за счет выделения поднижнечелюстных структур (слюнная железа, двубрюшная мышца, югулярная вена, ветви шейного сплетения и блуждающий нерв) таким образом, мобилизуя их. Это придает подвижность данным структурам и позволяет атравматично смещать их ретрактором при манипуляциях в зоне интереса. При разработке доступа мы учитывали топографическую близость V3 сегмента и дистального отдела ВСА, доступ к которой нами используется при субкраниальных петлеобразованиях ВСА (рис. 3).

При работе на секционном материале определяли расстояние между дистальной порцией ВСА и третьим сегментом ПА. Оно не превышало, по нашим данным, 3,2±2,1 мм. Данный факт позволяет при необходимости безопасно формировать анастомоз между ВСА и ПА в V3 сегменте по типу «бок в бок». При наличии сопутствующей извитости ВСА пациентам с показаниями к шунтированию ПА нами разработана методика формирования трифуркации в области сонной артерии [8], когда проксимальный конец отсеченной ВСА вшивается в V3 сегмент ПА. Дистальный конец ВСА низводится в зону ампулы ВСА и вшивается по типу «конец в бок». Таким образом, формируется «трифуркация», когда общая сонная артерия делится естественным путем на наружную и внутреннюю, далее внутренняя направляется в позвоночную и «новую» ВСА, перемещенную хирургически в ампулу (рис. 4).

Из всего вышесказанного следует, что пластическим материалом для шунтирования ПА в третьем сегменте может служить избыток ВСА, вызванный избыточной длиной последней. Одномоментно происходит коррекция двух патологических состояний, приводящих к нарушению ин-

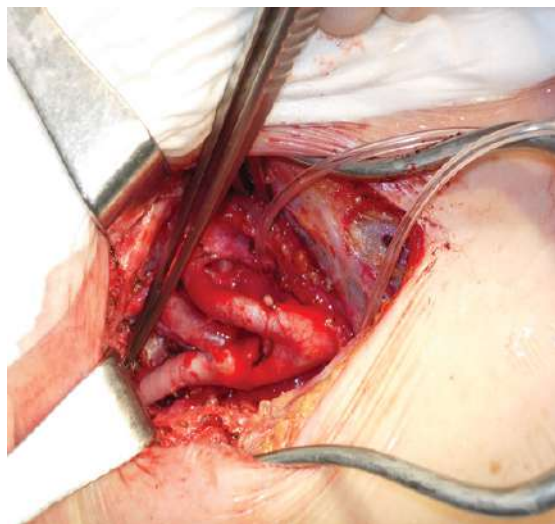


Рисунок 4 – Формирование «трифуркации» сонной артерии за счет извитости внутренней сонной артерии (ВСА) при шунтировании позвоночной артерии (ПА) в третьем сегменте (анастомоз ВСА с ПА по типу «конец в бок»).

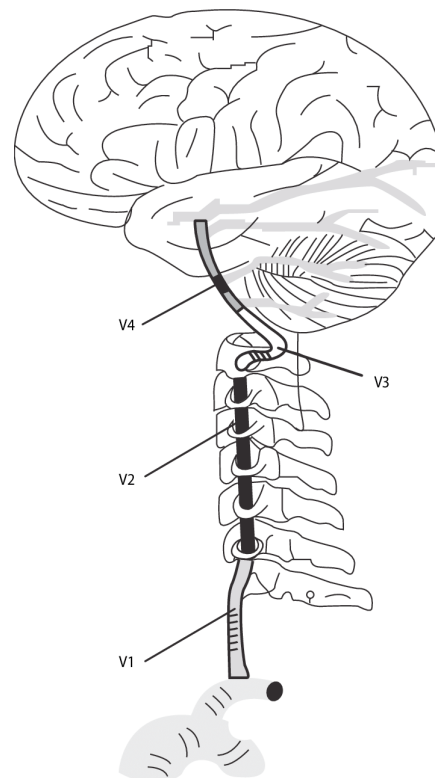


Рисунок 5 – Хирургическая анатомия позвоночной артерии (описание в тексте, источник: The relation between the spatial distribution of vertebral artery compromise and exposure to cervical manipulation / G. N. Kawchuk [et al.] // J. Neurol. – 2008 Mar. – Vol. 255, N 3. – P. 371–377.).

тракраниальной гемодинамики. При операциях такого вида нет необходимости в использовании большой подкожной вены или наружной сонной артерии в качестве шунта. Это снижает время операции и приводит к уменьшению хирургической травмы, исключая процесс поиска материала для шунтирования. Последнее предположение носит предположительный характер, поскольку изначально перед нами не стояла задача в сравнении времени выделения ПА в третьем сегменте при различных методиках, доказать данный постулат не предоставляется возможным.

Обсуждение

Позвоночные артерии (ПА) – это ветви подключичных артерий, которые проходят вдоль шейного отдела позвоночника и заканчиваются интрадурально, формируя базилярный ствол. Анатомически ПА подразделяются на четыре сегмента: сегмент V1 (устьевой сегмент) от подключичной артерии до C6; сегмент V2 (поперечный сегмент): от C6 до C2; сегмент V3 (субзатылочный сегмент): от C2 до твердой мозговой оболочки большого затылочного отверстия (форамен магнум (ФМ)) и V4 сегмент (интрадуральный сегмент): от твердой мозговой оболочки ФМ до вертебробазилярного перехода (рис. 5).

Существует много вариаций и аномалий хода ПА. Среди них наиболее частыми являются

атретическая или гипопластическая ПА (диаметр 2,5 мм и менее), аномальный уровень входа в поперечный канал (C7, C5, C4 или C3 вместо C6), петли, дупликация, интрадуральное течение, экстракраниальное отхождение задне-нижней мозжечковой артерии (ЗНМА) и передней спинномозговой артерии [9].

Нарушение кровотока по ПА приводит к синдрому вертебробазилярной недостаточности (ВБН), состоящему из нескольких симптомокомплексов, проявляющихся в результате дефицита кровотока в задней черепной ямке. Вестибулярный, кохлеарный, атактический, зрительный синдромы и их сочетания, а также интенсивность их клинического проявления характеризуют степень нарушения функции органов в данном сосудистом бассейне [1]. Принято различать внутренние и внешние причины нарушения кровотока в вертебробазилярном бассейне. Внутренние включают в себя атеросклеротический стеноз и/или окклюзию ПА, аневризмы и артериовенозные фистулы. В настоящее время чаще всего пред-

почтение отдается эндоваскулярным методам лечения, которые продемонстрировали большую целесообразность и меньшую травматичность [2, 10]. Однако в некоторых случаях бывает необходима открытая хирургическая реваскуляризация. Она может быть осуществлена либо путем реимплантации ПА в сонную или подключичную артерию, либо путем обходного анастомоза с использованием большой подкожной вены [3]. Критериями для проведения открытого оперативного вмешательства должны быть, во-первых, клиническая картина с высокой степенью ВБН, а во-вторых, техническая невозможность проведения эндоваскулярной коррекции патологии ПА.

Внешние причины, приводящими к ВБН, – это различные варианты компрессии ПА окружающими тканями. Постоянная компрессия наблюдается в случае опухолей, но она никогда не бывает симптоматической, поскольку медленный рост опухоли дает время для развития коллатералей даже в случае окклюзии ПА, как, кстати, и атеросклеротическая окклюзия ПА. Даже при окклюзии подключичной артерии с формированием стилл-синдрома редко сопровождается выраженными клиническими проявлениями [11]. И наоборот, непродолжительная, прерывистая компрессия ПА приводит к так называемым *drop-атакам*, вызванным декомпенсацией кровообращения в результате острого уменьшения кровотока в задней черепной ямке. Этот феномен наблюдается как при остеохондрозе шейного отдела позвоночника с образованием остеофитов (уровни C4 – C5 и C5 – C6), фиброзных полос (рис. 3) на входе в ПА в поперечный канал и на уровне V3, так и костной мальформации краниоцервикального соединения (МКС) (рис. 6) [8, 12].

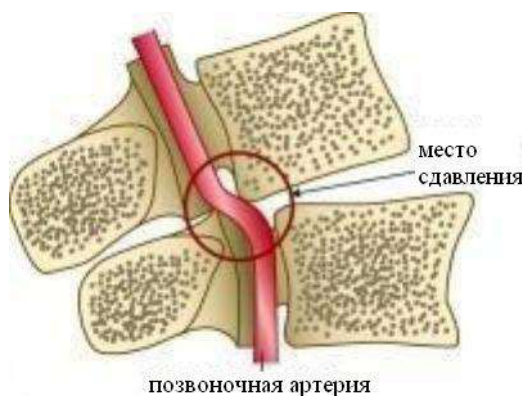


Рисунок 6 – Экстравазальная компрессия позвоночной артерии в поперечных отростках позвонков.

Фактически симптомы всегда возникают во время одного и того же конкретного движения головы и шеи, это движение вызывает позиционную окклюзию или значимый стеноз ПА. Для объективизации патологии используют различные методы визуализации: доплерографию, позиционную компьютерную томографию с контрастированием (КТА), магнитно-резонансную ангиографию (МРА) и/или катетерную ангиографию (рис.7).

Эти прерывистые компрессии обычно наблюдаются на уровнях, где адвентиция ПА прикреплена к надкостнице или твердой мозговой оболочке: как правило, на входе в канал поперечных отростков позвонков и особенно в случаях аномального уровня входа, а также на уровне V3 (*bow hunter syndrome* – BHS). При BHS компрессия ПА происходит за счет нижнего края C2 позвонка. Артерия пережимается при определенном положении головы тотчас после выхода из поперечного отверстия (ротационный механизм). При данной патологии для лечения наиболее часто используется хирургическая декомпрессия. Она позволяет освободить ПА от костных и фиброзных сжимающих элементов с открытием проксимального и дистального поперечных отверстий. Тем не менее, данное хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском травмы ПА в

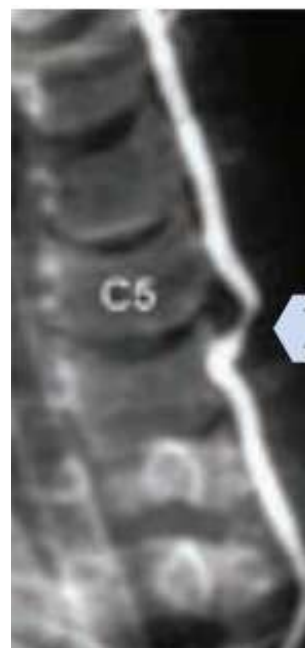


Рисунок 7 – Фиброзная полоса в зоне C5 с экстравазальной компрессией позвоночной артерии на магнитно-резонансной ангиографии.

костном канале с фатальным кровотечением из-за невозможности контроля кровопотери в условиях костного «футляра» поперечных позвонков. Выделение ПА на уровне 1-2 шейных позвонков еще более непредсказуем, так как анатомически это соответствует V3 сегменту, который имеет сложный ход вокруг суставов C0–C1 (затылочные мышечки – латеральная масса атланта) и C1–C2. При множественных компрессиях ПА в V1–V2 сегментах задача хирургической декомпрессии крайне осложнена большой травмой при резекции поперечных отростков и высоким риском осложнений [9, 13].

Реконструкцию ПА в V3 в 1978 году впервые выполнили Carney A.L. и Anderson E.M. из Иллинойского университета [14]. Профессору Carney A.L. принадлежат основополагающие труды по хирургии в области V3 ПА. На сегодняшний день V3 – это наиболее редкий и хирургически труднодоступный сегмент ПА [11]. Сложность доступа обусловлена короткой протяженностью хода артерии между поперечными отростками позвонков C1–C2, ее малым диаметром, глубиной операционной раны, узким операционным полем, острым углом работы инструментов [14]. Кроме того, не существует четкого анатомического представления о вариантах прохождения артерии в V3 сегменте и особенностях отхождения ее спинномозговых ветвей в данной области шеи [4]. В то же время, для успешной хирургической коррекции патологических изменений ПА необходимо определение взаимосвязи диаметра отверстия поперечного отростка C1 и диаметра артерии, расстояний между C1 и краем затылочного отверстия, C2 и C1 в сопоставлении с длиной самой артерии [4].

В связи с вышеизложенным сохраняется актуальность изучения анатомических особенностей прохождения ПА в промежутке от C2 до входа в полость черепа. Для оперативного лечения патологии ПА в литературе предлагается несколько видов доступа к V3 сегменту (рис. 1) [14].

Антеролатеральный (А) – от грудино-ключичного соединения до processus mastoideus с отделением от него кивательной мышцы; Антеролатеральный ограниченный (В) – сопровождается пересечением кивательной мышцы и выходит на переднюю поверхность шеи вплоть до подъязычной кости; Передний (С) – пересекается позадишная слюнная железа, кивательная мышца при этом разрез продлевается на переднюю впередишную область.

Доступ «А» позволяет полностью выделить V2 – V4 сегменты позвоночной артерии при этом наносится значительная травматизация мышцам шеи и сосудисто-нервному пучку в связи с высоким риском интраоперационного контакта с последними. Доступ «В» предназначен для выделения только дистальной части позвоночной артерии, имеет лучший косметический эффект, так как проходит по шейно-поднижнечелюстной складке. Тем не менее, происходит отделение мышцы от мастоидного отростка и сохраняется большая длина разреза. Доступ «С» – наиболее удобный для экспозиции артерии, но травматичность его значительно увеличивается из-за дополнительного пересечения слюнной железы и продления разреза на впередишную область. При этом не принимается во внимание его косметичность. Технические трудности связаны прежде всего с большой глубиной раны, узким операционным полем, острым углом работы инструмента, диаметром артерии (2,5–4 мм) и длиной межотросткового промежутка C1–C2, составляющего в среднем 1,5 см. Это приводит к частому повреждению нервных стволов: возвратного (с параличом голосовой связки и осиплостью голоса), подъязычного (с нарушениями глотания, жевания), лицевого (с асимметрией лица), болевого синдрома и косметическим проблемам. Основная проблема при непосредственном контакте с ПА – это перивертебральное венозное сплетение и, как следствие, неконтролируемое венозное кровотечение. Сохранение этих вен вместе с ПА в окружающей их надкостничной оболочке – надежный способ избежать осложнений с кровотечением. Но данное утверждение касается исключительно хирургии опухолей, когда контакт с ПА нежелателен. При наложении сосудистого анастомоза в промежутке C1–C2 взятие на держалку ПА – неотъемлемая часть методики наложения шунта, а значит, контакт с венозным сплетением неизбежен. Одним из маневров, позволяющих справиться с вышеуказанной задачей, является тщательная обработка венозного сплетения биполярной коагуляцией. Но и этого бывает недостаточно. Часто приходится использовать современные виды фибриносодержащих материалов для временной тампонады зоны анастомоза.

Выбор доступа к третьему сегменту ПА зависит от хирургических задач, которые стоят перед оператором. Опухолевый процесс или аневризма позвоночной артерии требуют использования заднего доступа. Последний на много

более травматичен, чем любой из передних, в т.ч. предложенный нами [16]. Использование заднего доступа с послойным рассечением огромного массива мышц (*sternocleidomastoideus*, *trapezius*, *splenius capitis*, *semispinalis capitis*, *longissimus capitis*, *rectus capitis posterior (major and minor)*) приводит к длительной реабилитации и хроническому болевому синдрому в послеоперационном периоде. Тем не менее, этот доступ имеет право на существование при необходимости выполнять экстра-интракраниальный анастомоз между V3 и интракраниальными артериями при недостаточности кровообращения в задней черепной ямке [16]. Использование V3 сегмента в качестве донорского настолько редко, что даже самое большое количество случаев в специализированных нейрохирургических центрах не превышает пяти за 20-летний период [3]. Это говорит о технических трудностях при работе в этой зоне, количестве осложнений, большой хирургической травме и, непосредственно, о тяжести самой патологии [9].

При BHS, когда компрессия ПА происходит в канале поперечных отростков позвонков на уровне C6–C2 и тотчас после выхода артерии из отростка C2, чаще всего применяется декомпрессия ПА путем резекции дужек поперечных отростков [17]. Успех хирургии зависит от отсутствия интраоперационного «контакта» с ПА и её окружающим венозным сплетением. Развитие кровотечения из этой зоны приводит к необходимости выполнить неполноценную декомпрессию и может привести в лучшем случае к отсутствию эффекта от оперативного вмешательства, а в худшем – к травматизации артерии костными фрагментами, оставшимися после резекции отростков или при контакте с ней во время оперативного вмешательства [13, 18]. Кроме того, симптомы ВБН проявляются не только при полном прекращении кровотока по ПА, вызванного ротационным механизмом. Чаще всего достаточно простого «контакта» ПА с окружающими плотными тканями, чтобы вызвать спазм артерии. В случае, когда спазм происходит с доминантной артерией (у 45% пациентов с ВБН одна из ПА гипоплазирована [19]), кровообращение в вертебробазилярном бассейне падает ниже критического и приводит к drop-атакам. Последние являются клиническим маркером острого нарушения кровообращения в области ствола мозга, таламуса и затылочных долей [1]. Объективизация такого патологического состояния крайне затрудне-

на, т.к. практически невозможно зафиксировать триггерный механизм внутри канала поперечных отростков, если нет прерывания кровотока по ПА при провокационных пробах [10, 12]. При описании случая экстравазальной компрессии ПА с клиникой ВБН и снижением кровотока при транскраниальной доплерографии, Nakamura K. с соавторами демонстрирует ангиографию ПА в V3 сегменте с компрессией не более 50% при ротационной пробе [12]. С точки зрения автора, степень вращения во время церебральной ангиографии, как правило, недостаточна для того, чтобы полностью продемонстрировать компрессию ПА и снижение кровотока на транскраниальном доплере. Возврат клинической картины к норме при возврате головы в естественное положение подтверждает экстравазальную компрессию как этиопатогенетический механизм развития ВБН. Более того, известно, что ПА имеет склонность к спазму. Контакт со стенкой ПА приводит к прекращению кровотока даже при отсутствии механического перекрытия просвета артерии [20, 21].

Парадокс ситуации в том, что в человеческом организме не предусмотрены механизмы компенсации кровообращения при спастическом состоянии сосудистого русла, вызванного нейрорегуляторным спазмом на уровне артерий с диаметром более 0,5 мм [21]. Только на микроциркуляторном русле при снижении pH межклеточного пространства происходит паралич мышечной стенки капилляра с дилатацией определенного участка артериолы. Данный феномен скорее вреден, чем полезен, т.к. артериолярная сеть в результате ишемии, вызванной спазмом, представляет собой цепь из расширенных и спазмированных участков, в которых развивается сладж-синдром, сопровождающийся пропотеванием плазмы в межклеточное пространство и образованием отека ткани [22]. Для мозговой ткани данный феномен наиболее опасен из-за ограниченного интракраниального пространства с отсутствием возможности безопасного изменения объёма там расположенных структур (ткань мозга, ликвор).

Заключение

1. Предложенный нами доступ к третьему сегменту позвоночной артерии позволяет снизить хирургическую травму за счет уменьшения длины разреза до $6,2 \pm 1,2$ см, а также за счет мобилизации анатомических структур в операци-

онной ране без их пересечения (слюнная железа, югулярная вена, блуждающий нерв, С2 – порция плечевого сплетения, двубрюшная мышца, внутренняя сонная артерия).

2. Расстояние в 3,2±2,1 мм между третьим сегментом позвоночной артерии и дистальным отделом ВСА позволяет использовать последнюю в качестве донорской артерии при шунтировании ПА в данной зоне.

3. При сопутствующей извитости ВСА оптимальным материалом для шунтирования ПА в третьем сегменте ПА служит избыточная часть ВСА. Вариантом хирургической коррекции в данной ситуации служит формирование «трифуркации» сонной артерии.

Литература

- Белаш, В. О. Остеопатическая коррекция в комплексной терапии и реабилитации пациентов с синдромом позвоночной артерии / В. О. Белаш, Д. Е. Мохов, Е. С. Трегубова // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* – 2018. – Т. 95, № 6. – С. 34–43.
- Tatlow, W. F. Syndrome of vertebral artery compression / W. F. Tatlow, H. G. Bammer // *Neurology.* – 1957 May. – Vol. 7, N 5. – P. 331–340.
- Vachev, A. N. The operative technique of shunting to the third (V3) segment of the vertebral artery / A. N. Vachev, O. V. Dmitriev // *Angiol. Sosud. Khir.* – 2017. – Vol. 23, N 3. – P. 98–110.
- Cacciola, F. Vertebral artery in relationship to C1-C2 vertebrae: an anatomical study / F. Cacciola, U. Phalke, A. Goel // *Neurol. India.* – 2004 Jun. – Vol. 52, N 2. – P. 178–184.
- Histological study of the normal vertebral artery / T. Sato [et al.] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* – 2004 Dec. – Vol. 44, N 12. – P. 629–636.
- Хирургическая анатомия третьего сегмента позвоночной артерии / Д. В. Турлюк [и др.] // *Материалы XI ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых.* – Москва, 2007. – С. 59.
- Способ выполнения хирургического доступа к третьему сегменту позвоночной артерии : пат. 13484 Респ. Беларусь : МПК А 61В 17/00 / Турлюк Д. В., Янушко В. А. ; заявитель и патентообладатель Гос. учреждение Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» М-ва здравоохранения Респ. Беларусь. – № 2071130 ; заявл. 17.09.07 ; опубл. 30.08.10, Афіц. бюл. № 4. – С. 64.
- Способ шунтирования позвоночной артерии в третьем сегменте при извитости внутренней сонной артерии : пат. 13482 Респ. Беларусь : МПК А 61В 17/03 / Турлюк Д. В. ; заявитель и патентообладатель Гос. учреждение Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» М-ва здравоохранения Респ. Беларусь. – № 2071128 ; заявл. 17.09.07 ; опубл. 30.08.10, Афіц. бюл. № 4. – С. 64.
- de Oliveira, E. Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum / E. de Oliveira, A. L. Rhoton, D. Peace // *Surg. Neurol.* – 1985 Sep. – Vol. 24, N 3. – P. 293–352.
- Weintraub, M. I. Critical neck position as an independent risk factor for posterior circulation stroke. A magnetic resonance angiographic analysis / M. I. Weintraub, A. Khoury // *J. Neuroimaging.* – 1995 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 16–22.
- A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation / S. Osiro [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2012 May. – Vol. 18, N 5. – P. RA57–RA63.
- Sonographic detection of haemodynamic changes in a case of vertebrobasilar insufficiency / K. Nakamura [et al.] // *Neuroradiology.* – 1998 Mar. – Vol. 40, N 3. – P. 164–166.
- Lall, R. A review of complications associated with craniocervical fusion surgery / R. Lall, N. J. Patel, D. K. Resnick // *Neurosurgery.* – 2010 Nov. – Vol. 67, N 5. – P. 1396–1402.
- Advances in neurology. Vol. 30 : Diagnosis and treatment of brain ischemia / ed. A. L. Carney, E. M. Anderson. – New York : Raven press, 1981. – 401 p.
- Kieffer, E. Chirurgie de l'artere vertebrale distale: aspect techniques / E. Kieffer, F. Koskas, A. Bahnini // *Chirurgie de l'artere vertebrale* / ed.: E. Kieffer, G. Rancurel, F. Koskas. – Paris : Aercv, 2001. – P. 301–313.
- Meybodi, A. T. The V3 segment of the vertebral artery as a robust donor for intracranial-to-intracranial interpositional bypasses: technique and application in 5 patients / A. T. Meybodi, A. Benet, M. T. Lawton // *J. Neurosurg.* – 2018 Sep. – Vol. 129, N 3. – P. 691–701.
- Two case presentations and surgical management of Bow Hunter's syndrome associated with bony abnormalities of the C7 vertebra / L. Victoria [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011 May. – Vol. 53, N 5. – P. 1381–1385.
- Wright, N. M. Vertebral artery injury in C1-2 transarticular screw fixation: Results of a survey of the AANS/CNS section on disorders of the spine and peripheral nerves. American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons / N. M. Wright, C. Lauryssen // *J. Neurosurg.* – 1998 Apr. – Vol. 88, N 4. – P. 634–640.
- Vertebral artery hypoplasia: prevalence and reliability of identifying and grading its severity on magnetic resonance imaging scans / C. Peterson [et al.] // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2010 Mar-Apr. – Vol. 33, N 3. – P. 207–211.
- Transcranial Doppler in vertebrobasilar vasospasm after subarachnoid hemorrhage / J. F. Soustiel [et al.] // *Neurosurgery.* – 1998 Aug. – Vol. 43, N 2. – P. 282–291.
- Reversible cerebral vasoconstriction syndrome / H. Yancy [et al.] // *Headache.* – 2013 Mar. – Vol. 53, N 3. – P. 570–576.
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Distinct Clinical Entities with Overlapping Pathophysiology / A. Levitt [et al.] // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2019 Nov. – Vol. 57, N 6. – P. 1133–1146.

Поступила 16.06.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Belash VO, Mokhov DE, Tregubova ES. The use of the osteopathic correction for the combined treatment and rehabilitation of the patients presenting with the vertebral artery syndrome. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2018;95(6):34-43. doi: 10.17116/kurort20189506134
2. Tatlow WF, Bammer HG. Syndrome of vertebral artery compression. *Neurology.* 1957 May;7(5):331-40. doi: 10.1212/wnl.7.5.331
3. Vachev AN, Dmitriev OV. The operative technique of shunting to the third (V3) segment of the vertebral artery. *Angiol Sosud Khir.* 2017;23(3):98-110.
4. Cacciola F, Phalke U, Goel A. Vertebral artery in relationship to C1-C2 vertebrae: an anatomical study. *Neurol India.* 2004 Jun;52(2):178-84.
5. Sato T, Sasaki T, Suzuki K, Matsumoto M, Kodama N, Hiraiwa K. Histological study of the normal vertebral artery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2004 Dec;44(12):629-35; discussion 636. doi: 10.2176/nmc.44.629
6. Turliuk DV, Ianushko VA, Borovkova LV, Seleznev VV. Surgical anatomy of the third segment of the vertebral artery. V: *Materialy XI ezhegodnoi sessii Nauchnogo tsentra serdechno-sosudistoi khirurgii im AN Bakuleva s vserossiiskoi konferentsiei molodykh uchenykh.* Moscow, RF; 2007. P. 59. (In Russ.)
7. Turliuk DV, Ianushko VA; zaiavitel' i patentoobladatel' Gos uchrezhdenie Resp. nauch-prakt tsentr «Kardiologiya» M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'. A method of performing surgical access to the third segment of the vertebral artery: pat 13484 Resp Belarus': MPK A 61V 17/00. № 2071130; zaiavl 17.09.07; opubl 30.08.10, Afits biul № 4. P. 64. (In Russ.)
8. Turliuk DV; zaiavitel' i patentoobladatel' Gos uchrezhdenie Respublikanskogo nauchno-prakt tsentra «Kardiologiya» M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'. Method of vertebral artery bypass grafting in the third segment for tortuosity of the internal carotid artery: pat 13482 Resp Belarus': MPK A 61V 17/03. № 2071128; zaiavl 17.09.07; opubl 30.08.10, Afits biul № 4. P. 64. (In Russ.)
9. de Oliveira E, Rhoton AL, Peace D. Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum. *Surg Neurol.* 1985 Sep;24(3):293-352. doi: 10.1016/0090-3019(85)90042-4
10. Weintraub MI, Khoury A. Critical neck position as an independent risk factor for posterior circulation stroke. A magnetic resonance angiographic analysis. *J Neuroimaging.* 1995 Jan;5(1):16-22. doi: 10.1111/jon19955116
11. Osiro S, Zurada A, Gielecki J, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation. *Med Sci Monit.* 2012 May;18(5):RA57-63. doi: 10.12659/msm.882721
12. Nakamura K, Saku Y, Torigoe R, Ibayashi S, Fujishima M. Sonographic detection of haemodynamic changes in a case of vertebrobasilar insufficiency. *Neuroradiology.* 1998 Mar;40(3):164-6. doi: 10.1007/s002340050560
13. Lall R, Patel NJ, Resnick DK. A review of complications associated with craniocervical fusion surgery. *Neurosurgery.* 2010 Nov;67(5):1396-402. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181f1ec73
14. Carney AL, Anderson EM, ed. *Advances in neurology.* Vol 30: Diagnosis and treatment of brain ischemia. New York: Raven press; 1981. 401 p.
15. Kieffer E, Koskas F, Bahni A. Chirurgie de l'artere vertebrale distale: aspect techniques. In: Kieffer E, Rancurel G, Koskas F, ed. *Chirurgie de l'artere vertebrale.* Paris: Aerev; 2001. P. 301-13.
16. Meybodi AT, Benet A, Lawton MT. The V3 segment of the vertebral artery as a robust donor for intracranial-to-intracranial interpositional bypasses: technique and application in 5 patients. *J Neurosurg.* 2018 Sep;129(3):691-701. doi: 10.3171/2017.4.JNS163195
17. Lee V, Riles TS, Stableford J, Berguer R. Two case presentations and surgical management of Bow Hunter's syndrome associated with bony abnormalities of the C7 vertebra. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1381-5. doi: 10.1016/j.jvs.2010.11.093
18. Wright NM, Lauryssen C. Vertebral artery injury in C1-2 transarticular screw fixation: Results of a survey of the AANS/CNS section on disorders of the spine and peripheral nerves. American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons. *J Neurosurg.* 1998 Apr;88(4):634-40. doi: 10.3171/jns.1998.88.4.0634
19. Peterson C, Phillips L, Linden A, Hsu W. Vertebral artery hypoplasia: prevalence and reliability of identifying and grading its severity on magnetic resonance imaging scans. *J Manipulative Physiol Ther.* 2010 Mar-Apr;33(3):207-11. doi: 10.1016/j.jmpt.2010.01.012
20. Soustiel JF, Bruk B, Shik B, Hadani M, Feinsod M. Transcranial Doppler in vertebrobasilar vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1998 Aug;43(2):282-91; discussion 291-3. doi: 10.1097/00006123-199808000-00061
21. Yancy H, Lee-Iannotti JK, Schwedt TJ, Dodick DW. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache.* 2013 Mar;53(3):570-6. doi: 10.1111/head.12040
22. Levitt A, Zampolin R, Burns J, Bello JA, Slasky SE. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Distinct Clinical Entities with Overlapping Pathophysiology. *Radiol Clin North Am.* 2019 Nov;57(6):1133-1146. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.001

Submitted 16.06.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Турлюк Д.В. – к.м.н., доцент, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург ангиографического кабинета, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко;

Роговой Н.А. – к.м.н., врач-ангиохirurg отделения сосудистой хирургии, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко; ассистент кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет;

Алексеев С.А. – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет;

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

Information about authors:

Turliuk D.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, roentgen endovascular surgeon of the angiographic room, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko;

Rogovoy N.A. – Candidate of Medical Sciences, vascular surgeon of the department of vascular surgery, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko; lecturer of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University;

Alexeev S.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University;

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220089, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, 4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко. E-mail: kolia_med@mail.ru – Роговой Николай Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220089, Minsk, 110 R. Luxemburg str., the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko. E-mail: kolia_med@mail.ru – Nikolay A. Rogovoy.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ NEUROSMG:FOT ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕППИНГ-ТЕСТА

УСЕЛЁНОК Г.О.¹, КИРПИЧЕНКО А.А.¹, МАРТЫНОВА Е.В.², МАРЦИНКЕВИЧ А.Ф.¹

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

²Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 69-77.

THE USE OF NEUROSMG:FOT APPLICATION FOR CARRYING OUT TAPPING TEST

USIALIONAK G.O.¹, KIRPICHENKA A.A.¹, MARTYNOVA E.V.², MARTSINKEVICH A.F.¹

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

²Vitebsk Regional Clinical Center of Psychiatry & Narcology, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):69-77.

Резюме.

Применение объективных, высокоточных, инструментальных методик диагностики психики человека продолжает оставаться актуальной проблемой в современной психиатрии, наркологии и других науках. Быстрое развитие современной техники, в том числе мобильных телефонов, планшетов и компьютеров, позволяет портировать классические нейропсихологические методики на мобильные устройства, упрощая тем самым процесс диагностики и анализ её результатов. Теппинг-тест представляет собой простую и легко воспроизводимую методику экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям. Классическая методика теппинг-теста представляет собой оценку количества отметок, поставленных испытуемым на выделенном фрагменте бумаги за отведенное время правой и левой рукой. Данный тест хорошо зарекомендовал себя, и впоследствии появились более сложные устройства отслеживания касаний, в том числе механические и электронные, позволяющие регистрировать не только количество касаний, но и их длительность, скорость и силу. Вместе с тем, несмотря на повышенную аналитическую значимость, проведение автоматизированного теппинг-теста сопряжено со значительными трудностями, обоснованными, в первую очередь, малой портативностью, высокой стоимостью и малой распространенностью названного оборудования. В настоящей статье описана разработка приложения для операционной системы Android, позволяющая проводить теппинг-тест Е.П. Ильина. Теппинг-тест является классической методикой диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям, определяющей силу нервной системы испытуемого. В ходе работы приложения, помимо определения коэффициента силы нервной системы, дополнительно исследуется целый ряд психомоторных характеристик: коэффициент функциональной асимметрии по работоспособности левой и правой рук, интервал между касаниями в миллисекундах, продолжительность касания, скорость касания, количество касаний в секунду, кумулятивная сумма касаний в секунду, плотность касаний в процессе прохождения теппинг-теста. Также описан функционал приложения и методика проведения тестирования.

Ключевые слова: нейропсихология, теппинг-тест, диагностика, сила нервной системы, NeuroSMG.

Abstract.

The application of objective, high-precision and instrumental methods for diagnosing human psyche continues to be a pressing problem in modern psychiatry, narcology and other sciences. The rapid development of modern technology, including mobile phones, tablets and computers, makes it possible to port classical neuropsychological methods to mobile devices, thus simplifying the process of diagnosis and analysis of its results. The tapping test is a simple and easy-to-reproduce method of rapid diagnosing of nervous system properties by psychomotor indices. The classical method of the tapping test is the estimation of the number of marks given to the subjects on the selected piece of paper in the allotted time by the right and left hand. The given test has proved itself well, and later more sophisticated touch tracking devices

appeared, including mechanical and electronic ones, which allow registering not only the number of touches, but also their duration, speed and strength. At the same time, despite the increased analytical significance, the carrying out of the automated tapping test is associated with significant difficulties, justified, first of all, by low portability, high cost, and low prevalence of the said equipment. This article describes the development of an application of E.P. Ilyin tapping test for the Android operating system. Tapping test is a classic technique for diagnosing the properties of the nervous system by psychomotor indicators, which determines the strength of the subject's nervous system. In the course of the application work, in addition to determining the coefficient of strength of the nervous system, a number of psychomotor characteristics are additionally investigated: the coefficient of functional asymmetry in terms of the working capacity of the left and right hands, the interval between touches in milliseconds, the duration of the touch, the speed of the touch, the number of touches per second, the cumulative sum of touches per second, the density of touches during the tapping test. The functionality of the application and the testing methodology are also described.

Key words: neuropsychology, tapping test, diagnosing, strength of the nervous system, NeuroSMG.

На данный момент перед специалистами, работающими в сфере психического здоровья человека, стоит важная задача, связанная с объективным исследованием изменений психики и типологических свойств нервной системы. Проведение психодиагностики на основании клинического интервьюирования субъективно, а также зависит от квалификации специалиста и комплаентности субъекта исследования. Использование психометрических опросников, по мнению ряда исследователей, также имеет свои недостатки и не может в должной степени определять характеристики нервной системы. Так, например, академик И.П. Павлов был категорическим противником диагностики свойств нервной системы с применением опросников [1]. Решение данной проблемы лежит в плоскости психодиагностики, имеющей в своём арсенале разнообразные, в том числе инструментальные, методы, такие как, например, нейропсихологическое тестирование. Известно, что нейропсихологическая диагностика является чувствительным и высокоспецифичным методом исследования психических процессов, позволяющим квалифицировать нарушения и выявлять количественные характеристики состояния высших психических функций, производя при этом их топическое соотнесение с определенными областями мозга [2]. Использование нейропсихологических методик позволяет выявлять незначительные и плохо определяемые другими способами диагностики изменения психики, в том числе и на начальных стадиях заболевания. Нейропсихологический подход, при соблюдении всех инструкций по проведению теста, исключает субъективный фактор как самого диагностируемого, так и специалиста-диагноста. Также важное преимущество применения ней-

ропсихологических тестов заключается в том, что получение данных происходит в комфортной для испытуемого игровой форме. Некоторые пациенты, например, с зависимостями, обладают плохой мотивацией и низкой приверженностью как к лечению, так и к диагностике своего состояния, скрывая или занижая степень злоупотребления при заполнении психометрических анкет. Нейропсихологический подход лишён данного недостатка, а также способствует повышению интереса участников диагностики.

Теппинг-тест представляет собой классическое нейропсихологическое тестирование, разработанное ещё в 1970 году советским исследователем Е.П. Ильиным [3]. Это простая и легко воспроизводимая методика, которая исследует силу нервной системы человека по психомоторным показателям. При прохождении классического теппинг-теста испытуемому выдаётся лист А4, разлинеенный на 6 одинаковых прямоугольников, карандаш или гелевая ручка. Задача испытуемого состоит в том, чтобы поставить максимальное количество точек в каждом из квадратов на протяжении 5 секунд. Каждые 5 секунд исследователь даёт команду перемещаться в другой квадрат, не прерывая работы, и только по направлению часовой стрелки. Исследование проводится отдельно для правой и левой руки. Дальше подсчитывается количество точек в каждом блоке и в результате этих подсчётов выстраивается график, который характеризует силу нервной системы: на оси абсцисс пишутся порядковые номера прямоугольников, на оси ординат – количество точек в каждом из них. Полученные в результате варианты динамики максимального количества точек могут быть условно разделены на пять типов.

– Выпуклый тип: первые 10-15 секунд темп

нарастает, а в последующем на 25-30 секунды он может снизиться до исходного уровня. Этот тип свидетельствует о выраженном эффекте суммации возбуждения в нервных центрах, что характерно для сильной нервной системы.

– Ровный тип: в течение всего времени работы максимальный темп с колебаниями ± 2 движения удерживается примерно на одном уровне, что может говорить о нервной системе средней силы.

– Нисходящий тип: со второго 5-секундного интервала максимальный темп снижается и остаётся сниженным в течение всей работы. Этот тип кривой говорит о слабой нервной системе.

– Промежуточный тип: после 10-15 секунд темп работы снижается. Такой график может рассцениваться как промежуточный тип – среднеслабая нервная система.

– Вогнутый тип: максимальный темп сначала снижается, а потом кратковременно возрастает до исходного уровня (так называемый «конечный порыв»). Из-за возможности к мобилизации такой результат можно охарактеризовать как среднеслабая нервная система [4].

Данный тест хорошо себя зарекомендовал, был многократно воспроизведён и валидирован как автором, так и другими учёными [4]. Однако следует отметить, что основная сложность при проведении теста заключается в подсчёте результатов, который занимает много времени и сопряжен с появлением ошибок. Существуют более сложные устройства отслеживания касаний, в том числе электронные и механические [5], которые регистрируют не только их количество, но и длительность, скорость, силу и некоторые другие показатели. Вместе с тем, несмотря на высокую диагностическую ценность, при проведении теппинг-теста с помощью специализированных устройств возникает целый ряд трудностей: они имеют высокую стоимость, малую распространённость и ограниченную портативность. Для решения перечисленных сложностей авторами разработан автоматизированный программный комплекс нейropsychологической диагностики для операционной системы Android, один из модулей которого воспроизводит теппинг-тест и позволяет получать данные, не уступающие по информативности специализированным устройствам [7].

Программный комплекс NeuroSMG:FOT (Neuro systematization, measurements and generalization: Finger Oscillation Test) состоит из двух отдельных модулей: мобильного приложения, служащего для сбора, предварительной об-

работки и хранения данных, и автоматического скрипта, выполняющего функции оценки и конечного представления результатов. Разработка мобильного приложения выполнена с использованием диалекта языка Basic для операционной системы Android – B4A [8]. Автоматический скрипт написан на языке R [9] и является кросс-платформенным, его запуск зависит только от наличия интерпретатора. Системные требования для мобильного приложения – Android 5.1.1 и выше. Программный комплекс осуществляет сбор и регистрацию данных о прикосновениях к экрану мобильного устройства в простом и интуитивно понятном формате таким образом, чтобы максимально облегчить дальнейшую обработку и анализ. Внешний вид мобильного приложения представлен на рисунке 1.

Кнопка «Начать» запускает функционал приложения: при ее нажатии надпись сменяется на «Готов» и появляется сообщение «Коснитесь экрана для начала». Первое же касание по экрану запускает регистрацию всех последующих касаний и таймер обратного отсчета. Важно отметить, что без предварительного нажатия на кнопку «Начать», приложение будет находиться в режиме ожидания и показывать в ответ на любые касания

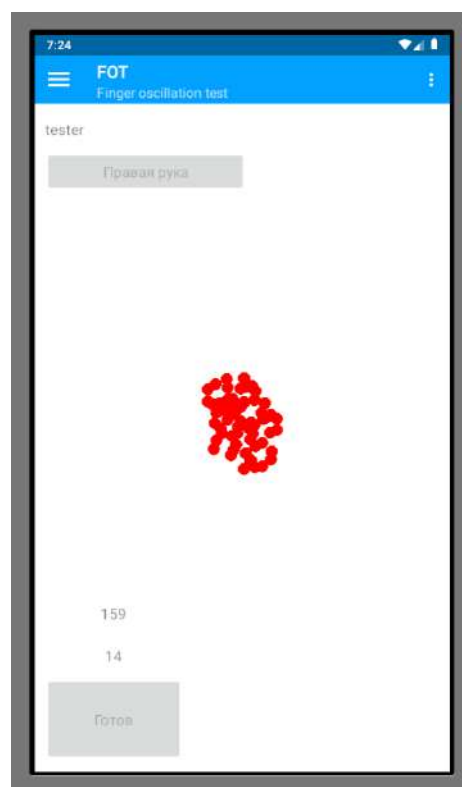


Рисунок 1 – Внешний вид мобильного приложения.

диалоговое окно «Нажмите кнопку «Начать». По истечении 30-секундного отрезка времени приложение осуществит 100-миллисекундный вибросигнал, индикатор текущей руки примет значение «Левая рука», а надпись на кнопке начала исследования изменится на «Сохранить». Также приложение будет заблокировано от регистрации любых касаний до нажатия кнопки «Сохранить», о чем будет выводиться следующее сообщение: «Сохраните результаты перед продолжением». Данное ограничение вместе с вибросигналом необходимо для смены правой руки на левую, так как предполагается, что испытуемый во время проведения теста не осуществляет зрительный контакт с экраном мобильного устройства. После сохранения результатов для правой руки можно продолжить выполнение теста для левой руки. Окончание 30-секундного интервала также будет сопровождаться вибросигналом и блокировкой приложения до сохранения результатов. Затем приложение примет первоначальный вид: фамилия и инициалы испытуемого обнулятся, индикатор текущей руки примет значение «Правая рука».

В ходе работы мобильного приложения формируется файл с результатами теппинг-теста, который содержит данные в формате csv (comma separated values). Результаты включают в себя следующие данные:

- session – уникальный идентификатор заданного исследования, равный Unix-времени начала теста, с точностью до миллисекунд;
- name – фамилия и инициалы испытуемого;
- time – текущее время, с точностью до миллисекунд;
- curr.time – время, прошедшее от начала теста;
- duration – продолжительность касания;
- x.coord и y.coord – координаты касания, нормированные относительно размеров мобильного устройства;
- hand – идентификатор руки.

Следующим этапом, необходимым для продолжения исследования, является отправка файла с результатами теппинг-теста на персональный компьютер, что может быть осуществлено как посредством кнопки «Архивация», так и путем прямого копирования файла из папки «FOT» корневой директории съёмного носителя.

Автоматический скрипт, выполняющий конечную оценку результатов теппинг-теста, работает в автономном режиме и нуждается только в запуске, каких-либо дополнительных действий не требует.

Основная его задача – преобразование первичных данных, полученных при помощи мобильного приложения, в набор показателей, отражающих психофизиологические особенности нервной системы испытуемого. После работы скрипта все полученные значения сохраняются в файл report.csv.

Итоговые результаты содержат как классические для теппинг-теста параметры, такие как коэффициент силы нервной системы, так и показатели, измерение которых без компьютеризированных систем невозможно (например, продолжительность касания). Описание всех измеряемых показателей приведено ниже.

Коэффициент силы нервной системы (КСНС) рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{КСНС} = ((x_2 - x_1) + (x_3 - x_1) + \dots + (x_{30} - x_1)) \div x_1 \times 100$$

где:

x_1, \dots, x_{30} – количество касаний в заданный промежуток времени.

Показатель КСНС количественно отражает силу нервной системы. Сила нервной системы – одно из главных врождённых свойств нервной системы, наряду с уравновешенностью и подвижностью, определяющих уникальные особенности высшей нервной деятельности и характер взаимодействия организма с окружающей средой [10]. Свойства нервной системы не определяют непосредственно содержательную сторону психики, но являются физиологической основой динамической стороны поведения, на почве которой легче формируются одни формы поведения и сложнее другие [11]. Термин предложен И.П. Павловым в начале прошлого века как результат изучения условно-рефлекторной деятельности животных, в процессе которой было показано, что условно-рефлекторная ответная реакция тем больше, чем больше сила раздражителя или его частота, при этом условно-рефлекторный ответ снижается при достижении определённой интенсивности или частоты раздражения. Павлов описал эту взаимосвязь как «закон силы». В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что снижение условно-рефлекторного ответа в результате запредельного торможения у одних животных наступает при большем количестве или силе раздражения (сильная нервная система), чем у других (слабая нервная система). Исходя из этого, появились первые две методики диагностики силы нервной системы: измерение силы через выносливость, при котором изучалась наи-

большая частота раздражений, не приводящая к снижению условно-рефлекторной реакции; и через верхний порог, при котором изучалась максимальная сила одного раздражения, также ещё не вызывающая снижения рефлекторного ответа. Б.М. Теплов разработал ещё один способ измерения силы нервной системы, скорость ответной реакции человека на сигналы разной интенсивности. Им и его коллегами была обнаружена большая чувствительность лиц со слабой нервной системой, по сравнению с лицами с сильной нервной системой. Люди с сильной нервной системой из-за своей меньшей чувствительности реагируют на слабые и средние по силе сигналы медленнее, чем лица со слабой нервной системой [12]. Ещё один способ диагностики силы нервной системы, разработанный лабораторией Теплова, заключался в определении уровня активации ЭЭГ. Е.П. Ильин использовал в своей работе все четыре описанных способа изучения силы нервной системы и в результате дал единое объяснение различным проявлениям силы нервной системы на основании уровня активации в покое.

Сила нервной системы, по мнению Ильина, это проявление закона силы на определенном энергетическом фоне. Дело тут состоит не в недостатке раздражимого вещества в нейронах, как говорил академик Павлов, а в уровнях активации. У каждого человека есть свой уровень активации или интенсивность обменных процессов. Для лиц со слабой нервной системой характерен высокий уровень активации, а именно высокая реактивность, чувствительность. Уровень адреналина у них преобладает над уровнем норадреналина. При сильной нервной системе уровень обменных процессов низкий, а норадреналин преобладает над адреналином [13].

Также важным аспектом силы нервной системы является реактивность. Раздражитель должен превысить пороговую величину активации нервной системы для возникновения ответной реакции. У лиц со слабой нервной системой в состоянии физиологического покоя уровень активности выше, чем у лиц с сильной нервной системой и, соответственно, находится ближе к пороговому уровню активации, с которого начинается реагирование. Слабой нервной системе для реакции нужен раздражитель меньшей силы. В случае сильной нервной системы требуется большая величина раздражителя для реакции, так как уровень активации покоя ниже. При возрастании силы раздражителя уровень возбуждения и вели-

чина реагирования повышаются. Лица со слабой нервной системой начинают реагировать раньше, чем лица с сильной нервной системой, и раньше достигают предельного уровня активации, при котором наблюдаются наибольшие и самые быстрые ответные реакции. После этого их реагирование снижается, а в случае сильной нервной системы ещё возрастает. Так же, при большей силе раздражителя, лица с сильной нервной системой достигают предела активации позже. При слабой нервной системе запредельное торможение наступает раньше при меньшей интенсивности достаточно сильного раздражителя. По этому же принципу лица с разной силой нервной системы по-разному реагируют на явление суммации. Большое количество повторений раздражителя одинаковой силы через небольшие промежутки времени вызывают явление суммации или усиление рефлекторной реакции за счёт роста фоновой активности. Каждое предшествующее возбуждение оставляет после себя след, и каждая последующая реакция начинается на более высоком функциональном уровне. Так как исходный уровень активации у лиц со слабой нервной системой выше, суммация возбуждения и, связанное с ней, возрастание реагирования у них быстрее достигают предела. Также у субъектов со слабой нервной системой быстрее наступает снижение эффективности реагирования. У людей с сильной нервной системой уровень активации покоя более низкий, суммация у них продолжается более длительное время без достижения предела реагирования. Исходя из этого, выносливость сильной нервной системы будет большей, чем у слабой [12].

Интервал между касаниями вычисляется как время в миллисекундах, прошедшее между двумя последовательными касаниями (рис. 2).

Среднее значение и значение стандартного отклонения интервала между касаниями для правой и левой руки сохраняются в качестве итогового показателя (*interval.mean* и *interval.sd*).

Продолжительность касания вычисляется как время в миллисекундах от начала касания до его конца.

Среднее значение и значение стандартного отклонения продолжительности касания для правой и левой руки сохраняются в качестве итогового показателя (*duration.mean* и *duration.sd*).

Скорость касания вычисляется как отношение интервала между касаниями к их продолжительности. Данный показатель косвенно отражает отношение между временем, которое палец

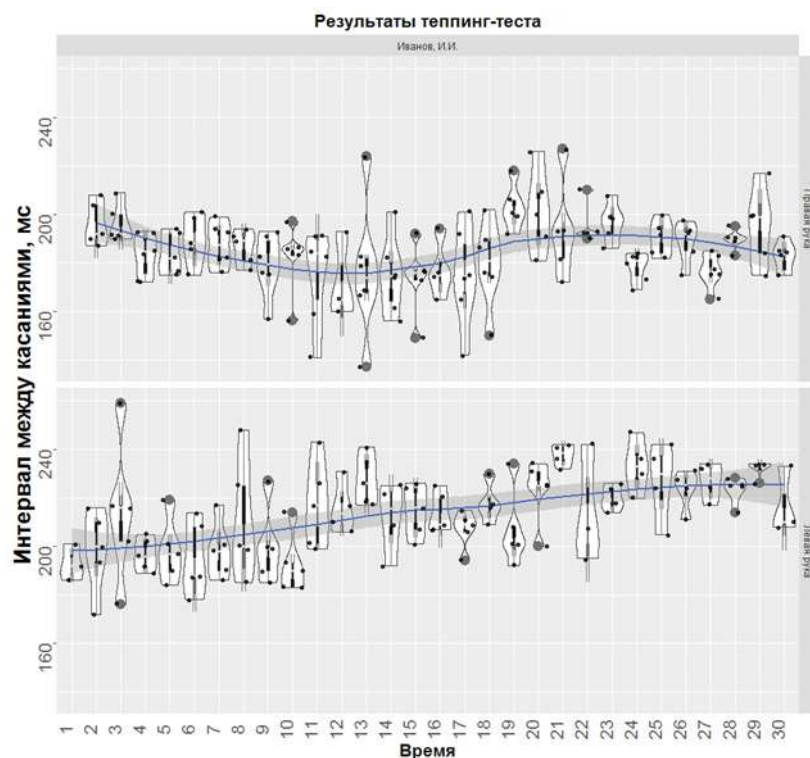


Рисунок 2 – Интервал между касаниями.

проводит в свободном состоянии, ко времени, в течение которого палец касается экрана мобильного устройства.

Среднее значение и значение стандартного отклонения скорости касания для правой и левой руки сохраняются в качестве итогового показателя (speed.mean и speed.sd). Также сохраняется значение коэффициента корреляции между интервалом, между касаниями и продолжительностью касания для правой и левой руки (speed.cor).

Количество касаний в секунду представляет собой сумму касаний за каждую секунду проведения теста.

Среднее значение и значение стандартного отклонения количества касаний в секунду для правой и левой руки сохраняются в качестве итогового показателя (tap.mean и tap.sd).

Кумулятивная сумма касаний в секунду вычисляется как сумма всех касаний, выполненная к заданному моменту времени.

Для оценки кумулятивной суммы касаний в секунду строится линейная модель зависимости суммы касаний от времени. В качестве итогового показателя для правой и левой руки используется значение угла наклона регрессионной прямой, а также коэффициент детерминации (cum.slope и cum.R2).

Коэффициент функциональной асимметрии по работоспособности левой и правой рук рассчитывается по следующей формуле:

$$KF_a = \frac{\sum R - \sum L}{\sum R + \sum L} \times 100$$

где:

$\sum R$ – сумма касаний правой рукой,

$\sum L$ – сумма касаний левой рукой.

KFa количественно оценивает доминирующую руку: значения больше нуля указывают на то, что ведущей рукой является правая, меньше нуля указывают на левую руку (показатель KFa).

Плотность касаний в процессе прохождения теппинг-теста отражает то, насколько близко касания находятся друг к другу.

В качестве итогового показателя используется расстояние между центрами скоплений точек, которые соответствуют касаниям правой и левой руками (dist.mean). Также рассчитывается стандартное отклонение для координат касаний правой и левой рук (dist.sd).

Заключение

1. Важность объективизации психологиче-

ской диагностики, особенно у малоинтересованных и некомплаентных пациентов, на современном этапе является очевидной.

2. Разработанная автоматизированная программная модификация теппинг-теста имеет большой потенциал для диагностики зависимых, делинквентных и девиантных форм поведения ввиду их юридической и медицинской значимости.

3. Описанное приложение вошло в состав автоматизированного программного комплекса нейропсихологической диагностики, наряду с модулями оценки склонности к риску, тестом имплицитных ассоциаций, цветовым тестом Струпа и прочими нейропсихологическими тестами [14].

4. К настоящему времени проведена валидация разработанного приложения, а также получено свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ [7, 15]. Результаты, полученные при помощи модуля NeuroSMG:FOT, опубликованы [16-19], по вопросам внедрения приложения NeuroSMG авторы приглашают к сотрудничеству всех заинтересованных лиц.

Литература

1. Павлов, И. П. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности : лекция, прочит. 10 мая 1934 г. в ин-те для усовершенствования врачей в Ленинграде / И. П. Павлов. – Ленинград, 1935. – 31 с.
2. Textbook of Clinical Neuropsychology / ed.: J. E. Morgan, J. H. Ricker. – 2nd ed. – Florida : CRC Press, 2018. – 1146 p.
3. Ильин, Е. П. Проблема монотонии и пути ее решения / Е. П. Ильин // Психологические основы физического воспитания и спорта : сб. науч. работ / Ленинградский гос. пед. ин-т им. А. И. Герцена ; ред.: Е. П. Ильин, М. И. Семенов. – Ленинград, 1972. – С. 127–141.
4. Акимов, А. Р. Практикум по психологии стресса : в 4 ч. Ч. 1 : Стрессовые реакции и саморегуляция / А. Р. Акимов. – Ульяновск : Зебра, 2015. – 126 с.
5. Фукин, А. И. Идеи Е. П. Ильина и их реализация в наших исследованиях / А. И. Фукин // Психология человека в образовании. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 323–329.
6. НС-психотест эксперт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://neurosoft.com/ru/catalog/psycho/expert>. – Дата доступа: 29.09.2021.
7. NeuroSMG (Neuro systematization, measurements and generalization) : а. с. о регистрации компьютер. программы Респ. Беларусь / Г. О. Уселёнок, А. Ф. Марцинкевич ; заявитель и правообладатель УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет». – № 1304 ; заявл. 26.05.2020 ; опубл. 11.06.2020.
8. B4A – The simple way to develop native Android apps [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.b4x.com/b4a.html>. – Date of access: 29.09.2021.
9. The R Project for Statistical Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.r-project.org>. – Date of access: 29.09.2021.
10. Лымаренко, В. М. Общая и прикладная психофизиология : учеб. пособие / В. М. Лымаренко, О. В. Леонтьев. – Санкт-Петербург : Ун-т при МПА ЕвразЭС, 2020. – 168 с.
11. Психолого-педагогическая диагностика : учеб.-метод. пособие / авт.-сост.: Г. Б. Горская, Е. А. Пархоменко, А. А. Дубовова. – Краснодар : КГУФКСТ, 2019. – 251 с.
12. Ильин, Е. П. Психология индивидуальных различий / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург : Питер, 2004. – 701 с.
13. Ильин, Е. П. Психология делового общения / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург : Питер, 2017. – 233 с.
14. Уселёнок, Г. О. Использование теста имплицитных ассоциаций для диагностики алкогольной зависимости / Г. О. Уселёнок, А. А. Кирпиченко, А. Ф. Марцинкевич // Вестн. ВГМУ. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 55–62.
15. Марцинкевич, А. Ф. Сходимость результатов автоматизированной и ручной оценки психомоторных показателей по методу теппинг-теста / А. Ф. Марцинкевич, Г. О. Уселёнок, Я. С. Марцинкевич // VolgaMedScience : сб. тез. V Всерос. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, Нижний Новгород, 13–14 марта 2019 г. / Приволж. исслед. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Боровкова [и др.]. – Нижний Новгород : Изд-во ПИМУ, 2019. – С. 389–390.
16. Уселёнок, Г. О. Пространственная автокорреляция времени между касаниями при прохождении теппинг-теста у лиц с алкогольной зависимостью / Г. О. Уселёнок, А. Ф. Марцинкевич, Я. С. Марцинкевич // Молодежь и медицинская наука : тез. VII Всерос. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Тверь, 5 дек. 2019 г. / редкол.: Л. В. Чичановская [и др.]. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2019. – С. 83.
17. Уселёнок, Г. О. Нейродинамические показатели теппинг-теста у пациентов с алкогольной зависимостью / Г. О. Уселёнок, А. Ф. Марцинкевич // Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф., 3–4 окт., 2019 г., Гродно, Респ. Беларусь / редкол.: И. Н. Семенина (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2019. – С. 212–214.
18. Уселёнок, Г. О. Паттерн касаний при прохождении теппинг-теста у лиц с алкогольной зависимостью / Г. О. Уселёнок, А. Ф. Марцинкевич // Студенческая медицинская наука XXI века. IV Форум молодежных научных обществ [Электронный ресурс] : материалы XIX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и IV Форума молодеж. науч. о-в (Витебск, 23–24 окт. 2019 г.) / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 1158–1160. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с экрана.
19. Чепелова, М. Ю. Влияние пола, возраста и ведущей руки на длительность касания при прохождении теппинг-теста / М. Ю. Чепелова [и др.] // Студенческая медицинская наука XXI века. III Форум молодежных научных обществ [Электронный ресурс] : материалы XVIII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и III Форума молодеж. науч. о-в (Витебск, 14–15 нояб. 2018 г.) : в 2 ч. Ч. 1 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т : [редкол.: А. Т. Щастный (председатель) и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2018. – С. 826–829. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с экрана.

Поступила 07.06.2021 г.
Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Pavlov IP. Experimental pathology of higher nervous activity: lektsiia, pročit 10 maia 1934 g v in-te dlia usovershenstvovaniia vrachei v Leningrade. Leningrad, RF; 1935. 31 p. (In Russ.)
2. Morgan JE, Ricker JH, ed. Textbook of Clinical Neuropsychology. 2nd ed. Florida: CRC Press; 2018. 1146 p.
3. Ilin EP. The problem of monotony and ways to solve it. V: Leningradskii gos ped in-t im AI Gertsena; Il'in EP, Semenov MI, red. Psikhofiziologicheskie osnovy fizicheskogo vospitaniia i sporta: sb nauch rabot. Leningrad, RF; 1972. P. 127-41. (In Russ.)
4. Akimova AR. Workshop on the Psychology of Stress: v 4 ch. Ch 1: Stress reactions and self-regulation. Ulyanovsk, RF: Zebra; 2015. 126 p. (In Russ.)
5. Fukin AI. P. Ilyin's ideas and their implementation in our research. Psikhologiya Cheloveka v Obrazovanii. 2019;1(4):323-9. (In Russ.)
6. HC-психотест эксперт. Available from: <https://neurosoft.com/ru/catalog/psycho/expert>. [Accessed 29th September 2021]. (In Russ.)
7. Uselenok GO, Martcinkevich AF; zaiavitel' i pravoobladatel' UO «Vitebskii gosudarstvennyi ordena Druzhby narodov meditsinskii universitet». NeuroSMG (Neuro systematization, measurements and generalization): as o registratsii komp'iuter programmy Resp Belarus'. № 1304; zaiavl 26.05.2020; opubl 11.06.2020. (In Russ.)
8. B4A – The simple way to develop native Android apps. Available from: <https://www.b4x.com/b4a.html>. [Accessed 29th September 2021].
9. The R Project for Statistical Computing. Available from: <http://www.r-project.org>. – [Accessed 29th September 2021].
10. Lymarenko VM, Leontev OV. General and Applied Psychophysiology: ucheb posobie. Saint Petersburg, RF: Un-t pri MPA EvrAzES; 2020. 168 p. (In Russ.)
11. Gorskaia GB, Parkhomenko EA, Dubovova AA, avt-sost. Psychological and pedagogical diagnostics: ucheb-metod posobie. Krasnodar, RF: KGUFKST; 2019. 251 p. (In Russ.)
12. Ilin EP. The Psychology of Individual Differences. Saint Petersburg, RF: Piter, 2004. 701 p. (In Russ.)
13. Ilin EP. Psychology of business communication. Saint Petersburg, RF: Piter; 2017. 233 p. (In Russ.)
14. Uselenok GO, Kirpichenko AA, Martcinkevich AF. Using the Implicit Association Test to Diagnose Alcohol Dependence. Vestn VGMU. 2021;20(3):55-62. (In Russ.)
15. Martcinkevich AF, Uselenok GO, Martcinkevich IaS. Convergence of Results of Automated and Manual Assessment of Psychomotor Indices by Tapping Test. V: Privolzh issled med un-t; Borovkova LV, i dr, redkol. VolgaMedScience: sb tez V Vseros konf molodyh uchenykh i studentov s mezhdunar uchastiem, Nizhny Novgorod, 13–14 marta 2019 g. Nizhny Novgorod, RF: Izd-vo PIMU; 2019. P. 389-90. (In Russ.)
16. Uselenok GO, Martcinkevich AF, Martcinkevich IaS. Spatial autocorrelation of time between touches during the tapping test in alcohol-dependent individuals. V: Chichanovskaja LV, i dr, redkol. Molodezh' i medicinskaja nauka: tez VII Vseros mezhvuz nauch-prakt konf molodyh uchenykh s mezhdunar uchastiem, Tver, 5 dek 2019 g. Tver', RF: Red-izd centr Tver gos med un-ta; 2019. P. 83. (In Russ.)
17. Uselenok GO, Martcinkevich AF. Neurodynamic parameters of the tapping test in patients with alcohol dependence. V: Semenija IN, gl red, i dr, redkol. Aktual'nye mediko-biologicheskie problemy alkogol'noj i drugih himicheskikh zavisimostej: sb st mezhdunar nauch-prakt konf, 3-4 okt, 2019 g. Grodno, Resp Belarus'. Minsk, RB; 2019. P. 212-4. (In Russ.)
18. Uselenok GO, Martcinkevich AF. Tapping pattern on the Tapping Test in Alcohol Dependent Individuals. V: Shastnyj AT, red. Stencheskaja medicinskaja nauka HHI veka. IV Forum molodezhnykh nauchnykh obshhestv [Elektronnyj resurs]: materialy XIX mezhdunar nauch-prakt konf. studentov i molodyh uchenykh i IV Forum molodezh nauch o-v (Vitebsk, 23–24 okt 2019 g.). Vitebsk, RB: VGMU, 2019. R. 1158-1160. 1 jelektron opt disk (CD-ROM). Zagl s jekrana. (In Russ.)
19. Chepelova MIu, Uselenok GO, Martcinkevich AF, Martcinkevich IaS. Influence of gender, age, and leading hand on the duration of the tapping test. V: M-vo zdravoooshrenija Resp Belarus', Viteb gos ordena Druzhby narodov med unt: Shastnyj AT (predsedatel'), i dr, redkol. Stencheskaja medicinskaja nauka HHI veka. III Forum molodezhnykh nauchnykh obshhestv [Elektronnyj resurs]: materialy XVIII mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodyh uchenykh i III Forum molodezh nauch o-v (Vitebsk, 14–15 nojab 2018 g.): v 2 ch. Ch 1. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. R. 826-9. 1 jelektron opt disk (CD-ROM). Zagl s jekrana. (In Russ.)

Submitted 07.06.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Уселёнок Г.О. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ordena Дружбы народов медицинский университет;

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

Мартинова Е.В. – к.м.н., главный врач Витебского областного клинического центра психиатрии и наркологии;

Марцинкевич А.Ф. – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ordena Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Usalionak G.O. – senior lecturer of the Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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;

Martynova E.V. – Candidate of Medical Sciences, head doctor of Vitebsk Regional Clinical Center of Psychiatry & Narcology;

Martsinkevich A.F. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: glebmaster@bk.ru – Уселёнок Глеб Олегович.

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: glebmaster@bk.ru – Gleb O. Usialionak.

ДИНАМИКА НЕВРОТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

КИРПИЧЕНКО А.А.¹, МАРТЫНОВА Е.В.², ФОМИН Ф.А.¹

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

²Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 78-83.

THE DYNAMICS OF NEUROTIZATION IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

KIRPICHENKA A.A.¹, MARTYNOVA E.V.², FOMIN F.A.¹

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

²Vitebsk Regional Clinical Center of Psychiatry & Narcology, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):78-83.

Резюме.

Представлены результаты исследования уровня невротизации пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в динамике на 1-2 сутки после операции, через 6 месяцев после операции и через 5 лет. Целью работы было изучение влияния внутрикризисного психотерапевтического вмешательства на восстановление пациентов с ЖКБ в ближайшей и отдаленной перспективе. Уже на 1-2 сутки после операции у пациентов, которым проводилась психотерапия, было выявлено снижение ситуационной тревоги, а через 6 месяцев все показатели тревожно-депрессивных нарушений не отличались от показателей здоровых людей, в то время как у пациентов без психотерапии показатели ситуационной, личностной тревожности и депрессии оставались достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых людей. Через 5 лет после выписки первичная заболеваемость непсихотическими психическими расстройствами у пациентов с ЖКБ составил 20,3%, а у пациентов, которым проводилось внутрикризисное вмешательство, – 2,7%. Таким образом, реализация внутрикризисного психотерапевтического вмешательства улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с желчнокаменной болезнью.

Ключевые слова: тревога, депрессия, невротизация, психотерапия, реабилитация, желчнокаменная болезнь.

Abstract.

The results of the study dealing with the level of neurotization in patients with cholelithiasis in dynamics on the 1st-2nd days after surgery, in 6 months and in 5 years after surgery are presented. The aim of the work was to study the impact of intracrisis psychotherapeutic intervention on the recovery of patients with cholelithiasis in the near and long term. Already on the 1st-2nd days after the operation, a decrease in situational anxiety was detected in patients who had undergone psychotherapy, and after 6 months all indicators of anxiety-depression disorders did not differ from those of healthy people, while in patients without psychotherapy, the indicators of situational, personal anxiety and depression remained significantly higher than those in the control group of healthy people. In 5 years after discharge, the primary incidence of non-psychotic mental disorders in patients with cholelithiasis was 20.3%, and in patients who underwent intracrisis intervention – 2.7%. Thus, the implementation of intracrisis psychotherapeutic intervention improves the long-term results of treatment of patients with cholelithiasis.

Key words: anxiety, depression, neurotization, psychotherapy, rehabilitation, cholelithiasis.

Тревожно-депрессивные нарушения в предоперационном периоде у пациентов с желчнокаменной болезнью являются установленным феноменом

и в основном связаны со страхом утраты трудоспособности, ожиданием болевого синдрома, отсутствием уверенности в улучшении состояния после

лечения [1]. В ближайшем послеоперационном периоде, несмотря на снижение актуальности данных тревожных переживаний, наблюдается двукратное увеличение доли немотивированной тревоги, обусловленной личностными процессами. Это рассматривается как возможная основа для развития соматоформных расстройств [2].

Пациенты с желчнокаменной болезнью имеют достоверную схожесть личностной структуры и стратегий поведения в кризисных ситуациях с пациентами с непсихотическими психическими расстройствами и ЖКБ в анамнезе [3]. Особенности личностного функционирования пациентов с желчнокаменной болезнью являются наличие внутриличностных конфликтов достижения, склонность к конверсионным реакциям, поведенческие конфликты, связанные с одновременным взятием значительной доли ответственности и бегством от нее [4].

Методы личностно-ориентированной психотерапии и посещение «гастро-школы» позволяют улучшить показатели взаимодействия психоэмоциональных факторов и соматического функционирования у пациентов с холециститом в ближайшей перспективе [5]. Однако в литературе недостаточно отражено катamnестическое изучение состояния психики в отдаленной перспективе после хирургического лечения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты с желчнокаменной болезнью ($n=59$), которым оказывался традиционный комплекс медицинских услуг согласно утвержденному протоколу МЗ Республики Беларусь. Вторую, или основную, группу ($n=37$) составили пациенты с желчнокаменной болезнью, которым дополнительно проводилось внутрикризисное психотерапевтическое вмешательство. В контрольную группу сравнения вошли ($n=20$) здоровых людей. На момент исследования у обследованных пациентов не было верифицированных психиатрических диагнозов.

Внутрикризисное психотерапевтическое вмешательство осуществлялось пациентам в период выполнения хирургического лечения, основываясь на гипотезе о том, что в ходе стресса максимизируются адаптационные механизмы, происходит реструктуризация поведения и копинг-стратегий [6]. Психотерапевтическое воздействие было направлено на легализацию внутренних конфликтов и перемещение

их в осознаваемый диапазон переживаний с последующей краткосрочной переработкой. Длительность одного цикла психокоррекции составляла от 3 до 6 сеансов в течение 30-60 минут каждый. Психотерапия проводилась в формате индивидуального консультирования в палате пациента утром, после завтрака каждый второй день, исключая день операции, в палате пациента.

С целью психотерапевтической коррекции использовались методы личностно-ориентированной, когнитивно-поведенческой и рациональной психотерапии с добавлением кризисного дебрифинга и техник релаксации. В ходе данного воздействия учитывались данные, полученные в рамках психометрического исследования о стратегиях совладания со стрессом, внутриличностных конфликтах и особенностях невротизации пациентов с ЖКБ, а также индивидуальные особенности кризисного состояния пациентов, которые были выявлены в ходе психотерапии [4]. В дополнение к психотерапевтическим методам использовалась фармакологическая коррекция лекарственным средством тофизопам в дозе 50–100 мг/сутки в утренние часы. Назначение осуществлялось лечащим врачом при субъективно выражаемом желании пациента на дополнительную коррекцию.

Исследование проводили в 3 этапа. На первом этапе пациенты с ЖКБ проходили исследование в УЗ ВГКБСМП на 1-2 сутки после операции в период с декабря 2014 года по январь 2016 года. На втором этапе 20 пациентов из каждой группы по приглашению методом случайной выборки проходили повторное исследование динамических психологических характеристик (ситуационная и личностная тревожность, депрессия, копинг-стратегии, типы отношения к болезни). На третьем этапе для изучения отдаленных последствий невротизации был проведен анализ базы данных УЗ ВОКЦ ПИН на предмет поиска возникновения у обследованных пациентов патологических процессов, верифицированных как психиатрические заболевания.

Уровень тревоги как основной показатель тревожно-аффективных нарушений выявлялся при помощи теста тревоги Спилбергера в адаптации Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI). С целью выявления уровня депрессии использовалась шкала депрессии Гамильтона (HRDS). Шкала заполнялась исследователем в процессе интервьюирования пациента.

Результаты и обсуждение

Согласно ранее опубликованным данным о послеоперационном периоде у пациентов с ЖКБ [3] уровень тревожности и депрессии у пациентов с желчнокаменной болезнью ($n=59$) на 1-2 сутки после оперативного вмешательства был повышен. Ситуационная тревожность в ближайший послеоперационный период составила 34 (30:43) балла. Низкий уровень ситуационной тревожности выявлен у 14 пациентов (23,7%), у 30 (50,8%) отмечен средний уровень, у 15 пациентов (25,5%) – высокий уровень ситуационной тревожности. Уровень личностной тревожности был равен 43 (38:53) баллам. Низкий уровень личностной тревожности выявлен у 6 пациентов (10,2%), у 23 (39%) отмечен средний уровень, у 30 пациентов (50,8%) – высокий уровень личностной тревожности. Уровень депрессии у пациентов с желчнокаменной болезнью после операции составил 7 (4:13) баллов. У 31 пациента (52,5%) депрессии не выявлено, у 12 (20,3%) отмечен низкий уровень по шкале депрессии, у 10 (17%) – средний уровень, у 6 пациентов (10,2%) – высокий уровень выраженности депрессии (табл. 1).

У пациентов основной группы ($n=37$), получавших дополнительно психо- и фармакокоррекцию тревожно-аффективных нарушений, на 1-2 сутки после оперативного вмешательства ситуационная тревожность составила 26 (23:30) баллов, у 27 пациентов (73%) выявлен низкий уровень ситуационной тревожности, у 8 (21,6%) – средний уровень, у двух – высокий уровень ситуационной тревожности. Значение личностной тревожности составило 46 (36:53) баллов, у двух пациентов (5,4%) выявлен низкий уровень личностной тревожности, у 14 (37,8%) – средний

уровень, у 21 пациента (56,8%) – высокий уровень. Уровень депрессии составил 7 (5:10) баллов. У 20 пациентов (54,1%), по данным тестового обследования, не выявлено депрессии, у 12 (32,4%) отмечен низкий уровень депрессии, у 4 пациентов (10,8%) – средний уровень и у одного пациента высокий (табл. 1).

Таким образом, в основной группе пациентов с желчнокаменной болезнью, которым был проведен дополнительный комплекс медицинской помощи, направленный на коррекцию тревожно-аффективных нарушений, клинически значимые показатели ситуационной тревожности выявлены в 27% случаев, личностной тревожности – в 94,6% случаев, депрессии в 45,9% случаев. У пациентов, получающих традиционное лечение, клинически значимые показатели ситуационной тревожности выявлены в 76,3% случаев ($p<0,05$). То есть у пациентов, которые получали психо- и фармакокоррекцию тревожно-аффективных нарушений, уже в 1-2 сутки после операции обнаружено достоверно более низкое значение ситуационной тревожности в сравнении с пациентами, получавшими комплекс медицинских услуг, утвержденный согласно протоколу оказания помощи пациентам с желчнокаменной болезнью.

В группе пациентов с ЖКБ ($n=20$) на 1-2 сутки значения ситуационной тревожности составили 34 (27,5:44,5) балла, личностная тревожность определялась на уровне 43,5 (37:46,5) балла, а депрессии 6,5 (4:9) балла и были достоверно выше ($p<0,05$), чем показатели здоровых людей. В динамике через 6 месяцев у этих же пациентов медианные значения ситуационной тревожности составили 29,5 (25,5:38) балла, личностной тревожности, 38,5 (34,5:47), депрессии 4 (2:6) (табл. 2). В динамике показатели тревожно-депрессив-

Таблица 1 – Показатели тревожности и депрессии у пациентов с коррекцией тревожно-аффективных нарушений на 1-2 сутки после холецистэктомии

Группы сравнения	Шкала ситуационной тревожности	Шкала личностной тревожности	Шкала депрессии
Пациенты с желчнокаменной болезнью ($n=59$)	34 (30:43)	45 (38:53)	7 (4:13)
Основная группа ($n=37$)	26 (23:30)*	46 (36:53)	7 (5:10)
Группа здоровых людей ($n=20$)	23 (22:26)*, **	35 (29:38)*, **	2,5 (1,5:4,5)*, **

Примечание: * – достоверно по отношению к показателям группы пациентов с желчнокаменной болезнью $p<0,05$ (U–критерий Манна–Уитни); ** – достоверно по отношению к показателям основной группы $p<0,05$ (U–критерий Манна–Уитни).

ных нарушений снизились, однако остались на достоверно более высоком уровне ($p<0,05$) по отношению к показателям здоровых людей, что нами рассматривается как свидетельство неполного восстановления психоэмоциональных нарушений после операции.

В основной группе пациентов ($n=20$), которым проводилось дополнительное внутрикризисное психотерапевтическое вмешательство, на 1-2 сутки после операции ситуационная тревожность составила 28 (25:31) баллов, что было достоверно ниже, чем у пациентов без психотерапии, личностная тревожность составила 48 (36:56) баллов, а депрессия 9 (5:12) баллов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ситуационная тревожность была достоверно ниже ($p<0,05$), чем у пациентов с ЖКБ без психотерапевтического вмешательства уже на 1-2 сутки после операции. При этом общий фон тревожно-депрессивных нарушений оставался достоверно выше ($p<0,05$), чем у здоровых людей. Через 6 месяцев после проведенного хирургического лечения ситуационная тревожность составила 22 (20:24) балла, личностная тревожность – 35 (27:39) баллов, а показатели депрессии составили 2 (1:4) балла (табл. 2). Таким образом, показатели тревожно-депрессивных нарушений в динамике через 6 месяцев достигли уровня, достоверно не отличающегося ($p>0,1$) от показателей здоровых людей, что рассматривается как свидетельство положительного влияния внутрикризисного психотерапевтического вмешательства на выздоровление пациентов с желчнокаменной болезнью.

У пациентов, прооперированных по поводу желчнокаменной болезни, анализирована субъективная оценка соматического выздоровления и психологического восстановления через 6 месяцев после выписки из стационара. Для решения этой задачи пациентам предлагалось оценить свое состояние по предложенной нами субъективной шкале от 1 до 10 баллов (где 1 – это отсутствие восстановления, а 10 – полное субъективное выздоровление) на основании состояния здоровья, влияния осложнений и перестройки жизненного ритма в связи с удалением желчного пузыря (соблюдение диеты, ограничение физической активности). Пациентам также предлагалось субъективно оценить психологическое состояние по такой же субъективной шкале от 1 до 10 баллов на основании полноты психологического проживания стресса оперативного лечения, принятия состояния после удаления органа, степени восстановления привычного образа жизни.

У пациентов с желчнокаменной болезнью, которым осуществлялся традиционный комплекс медицинской помощи при желчнокаменной болезни ($n=34$), субъективное выздоровление составило 7,5 (7:9) балла, а психологическое восстановление – 8 (7:9) баллов. В основной группе, которым проводилось внутрикризисное психотерапевтическое вмешательство ($n=25$), субъективный уровень соматического выздоровления составил 9 (8:9) баллов, а уровень психологического восстановления – 9 (9:9) баллов. Данные показатели достоверно были выше ($p<0,05$), чем у пациентов с ЖКБ. Среди сложностей восстано-

Таблица 2 – Показатели тревожно-депрессивных нарушений на 1-2 сутки после операции и через 6 месяцев после операции

Группы сравнения	Динамика ситуационной тревожности		Динамика личностной тревожности		Динамика депрессии	
	1-2 сутки	6 месяцев	1-2 сутки	6 месяцев	1-2 сутки	6 месяцев
Пациенты с желчнокаменной болезнью ($n=20$)	34 (27,5:44,5)	29,5 (25,5:38)***	43,5 (37:46,5)	38,5 (34,5:47)***	6,5 (4:9)	4 (2:6)***
Основная группа ($n=20$)	28 (25:31)*	22 (20:24)*,***	48 (36:56)*	35 (27:39)*,***	9 (5:12)	2 (1:4)*,***
Группа здоровых людей ($n=20$)	23 (22:26)*,**	23 (22:26)*	35 (29:38)*,**	35 (29:38)*	2,5 (1,5:4,5)*,**	2,5 (1,5:4,5)

Примечание: * – достоверно по отношению к показателям группы пациентов с желчнокаменной болезнью $p<0,05$ (U–критерий Манна–Уитни); ** – достоверно по отношению к показателям основной группы $p<0,05$ (U–критерий Манна–Уитни); *** – достоверно по отношению к результатам первичного обследования в группах на 1–2 сутки $p<0,05$ (T–критерий Вилкоксона).

вительного периода пациенты наиболее часто отмечали проблемы, вызванные возвратом к работе (накопившийся объем дел за время болезни, ограничения физической активности). Также неудобство вызывало соблюдение диеты, изменяющее привычный уклад жизни пациентов.

Согласно полученным данным в группе пациентов с ЖКБ, которым проводился традиционный объем медицинской помощи ($n=59$), в течение 5 лет после лечения у 13 пациентов были выставлены диагнозы, шифруемые в диагностической рубрике «F» МКБ 10. Среди них у одного пациента было заболевание, шифруемое F23.2, и у 12 пациентов имелись заболевания, связанные с выраженной невротизацией, в их числе F06.4, F06.6, F41.2, F48.0 и F10.1. Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде в 20,3% случаев у пациентов наблюдался процесс невротизации личности, который реализовывался в виде верифицированных непсихотических психических расстройств, ведущими симптомами которых являлись тревожно-депрессивные нарушения и склонность к аддиктивному поведению. В группе пациентов, которым проводилось внутрикризисное психотерапевтическое вмешательство ($n=37$), через 5 лет после хирургического лечения только у одного пациента (2,7% от общего числа) был верифицирован диагноз F06.6. Таким образом, психотерапевтическое воздействие, учитывающее особенности личностного и кризисного функционирования психики пациентов с желчнокаменной болезнью, позволило в отдаленном периоде последствий снизить уровень невротизации и риск развития невротических расстройств.

Заключение

Проведение внутрикризисного психотера-

певтического вмешательства позволяет достоверно снизить выраженность ситуационной тревоги уже в ближайший послеоперационный период.

Использование внутрикризисного психотерапевтического вмешательства в ходе хирургического лечения пациентов с желчнокаменной болезнью позволяет повысить качество восстановления после перенесенной операции через 6 месяцев после лечения.

Психотерапевтическая коррекция, проводимая в период хирургического лечения, способствует снижению риска развития невротических расстройств у пациентов с ЖКБ.

Литература

1. Ласков, В. Б. Влияние эндоскопической холецистэктомии на неврологический статус, когнитивные функции и эмоциональное состояние женщин с хроническим калькулезным холециститом / В. Б. Ласков, И. О. Масалева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3, вып. 1. – С. 9–14.
2. Масалева, И. О. Причины тревожных переживаний у больных хроническим холециститом до и после эндоскопической холецистэктомии / И. О. Масалева, В. Б. Ласков // Фундам. исслед. – 2011. – № 9-2. – С. 270–274.
3. Кирпиченко, А. А. Психологические особенности пациентов с желчнокаменной болезнью после оперативного лечения / А. А. Кирпиченко, Ф. А. Фомин // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 96–104.
4. Фомин, Ф. А. Личностный профиль пациентов с желчнокаменной болезнью / Ф. А. Фомин, А. А. Кирпиченко // Мед. журн. – 2018. – № 1. – С. 85–88.
5. Оценка эффективности личностно-ориентированных образовательных программ при реабилитации пациентов молодого возраста, страдающих хроническим некалькулезным холециститом / Г. Я. Хисматуллина [и др.] // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 637–641.
6. Малкина-Пых, И. Г. Психологическая помощь в кризисных ситуациях / И. Г. Малкина-Пых. – Москва : Эксмо, 2005. – 960 с.

Поступила 12.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Laskov VB, Masaleva IO. Effect of endoscopic cholecystectomy on the neurological status, cognitive functions, and emotional state of women with chronic calculous cholecystitis. Zhurn Nevrologii Psikhiatrii im SS Korsakova. 2013;113(3 vyp 1):9-14. (In Russ.)
2. Masaleva IO, Laskov VB. Causes of anxiety in patients with chronic cholecystitis before and after endoscopic cholecystectomy. Fundam Issled. 2011;(9-2):270-4. (In Russ.)
3. Kirpichenko AA, Fomin FA. Psychological characteristics of patients with cholelithiasis after surgical treatment. Vestn VGMU. 2017;16(5):96-104. (In Russ.)
4. Fomin FA, Kirpichenko AA. Personality profile of patients with cholelithiasis. Med Zhurn. 2018;(1):85-8. (In Russ.)
5. Khismatullina GI, Uliamaeva VV, Volevach LV, Bashirova ES. Evaluation of the effectiveness of person-centered educational programs in the rehabilitation of young patients with chronic non-calculous cholecystitis. Kazan Med Zhurn. 2012;93(4):637-41. (In Russ.)
6. Malkina-Pykh IG. Psychological help in crisis situations. Moscow, RF: Eksmo; 2005. 960 p. (In Russ.)

Submitted 12.07.2021

Accepted 11.10.2021

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;

Мартынова Е.В. – к.м.н., главный врач Витебского областного клинического центра психиатрии и наркологии;

Фомин Ф.А. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kirpichenko 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;

Martynova E.V. – Candidate of Medical Sciences, head doctor of Vitebsk Regional Clinical Center of Psychiatry & Narcology;

Fomin F.A. – senior lecturer 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: Fredya@mail.ru – Фомин Фёдор Анатольевич.

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: Fredya@mail.ru – Fyodor A. Fomin.

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В АПТЕКЕ

АДАМЕНКО Г.В.¹, ТЁМКИНА Д.А.²

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

²Аптека №91 РУП «Белфармация», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 84-95.

FEATURES OF ESSENTIAL OILS REALIZATION IN A PHARMACY

ADAMENKO G.V.¹, TSIOMKINA D.A.²

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

²Pharmacy №91 of RUE «Belfarmatsiya», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):84-95.

Резюме.

Целью работы было разработать алгоритм фармацевтического консультирования при реализации эфирных масел. Для реализации поставленной цели исследования проведен контент-анализ информационного массива данных о средствах для ароматерапии. Полученные данные позволили систематизировать ароматические средства на группы в зависимости от вида и применения (эфирные масла, базовые масла, косметические масла, массажные масла, средства для бань, саун и ванн).

Систематизировав данные литературных источников, можно сделать вывод о таких свойствах эфирных масел, как тонизирующие, расслабляющие, успокаивающие, антистрессовые и другие. Помимо различных терапевтических эффектов выявлено, что при применении эфирных масел может возникать не только индивидуальная непереносимость входящих в состав компонентов, но и различные нежелательные реакции.

Помимо рекомендаций по применению, частных нежелательных реакций и причин общих нежелательных реакций, выявлен ряд общих рекомендаций при использовании эфирных масел. Например, пожилым людям, детям до года, а также беременным женщинам эфирные масла следует использовать с осторожностью. Эфирные масла нельзя применять внутрь без квалифицированной консультации специалиста. Эфирные масла нельзя разбавлять водой. Эфирные масла в высокой концентрации обладают раздражающим действием при контакте со слизистой оболочкой. Людям, имеющим склонность к аллергическим реакциям, следует с осторожностью использовать эфирные масла. При использовании эфирных масел необходимо проводить накожную или обонятельную пробу. В непосредственной близости от глаз эфирные масла стоит наносить аккуратно, не допуская непосредственного контакта. Флаконы с эфирными маслами следует плотно закрывать после каждого использования, так как они летучи, и хранить в недоступном для детей и домашних питомцев месте. Эфирные масла не только летучие, но и легко воспламеняемые. На основе выявленных особенностей разработан алгоритм фармацевтического консультирования при реализации эфирных масел.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, ароматерапия, эфирное масло.

Abstract.

The objective of the work was to develop an algorithm for pharmaceutical consulting on the sale of essential oils.

To achieve the set goal of the study, a content analysis of information array of data on aromatherapy products was carried out. The data obtained made it possible to systematize aromatic agents according to groups depending on their type and application (essential oils, base oils, cosmetic oils, massage oils, agents for baths, saunas and bathtubs).

Having systematized the data of literature sources, we can draw a conclusion about such properties of essential oils as tonic, relaxing, soothing, anti-stress and others. Besides various therapeutic effects, it has been found that when using essential oils, not only individual intolerance of the constituent components can occur, but also various adverse reactions. In addition to recommendations for use, particular adverse reactions and causes of general adverse reactions, a number of general recommendations have been identified when using essential oils. Such as, essential oils should be used with

caution by the elderly, children under one year of age, and pregnant women. Essential oils should not be used orally without qualified specialist advice. Essential oils shouldn't be diluted with water. Essential oils in high concentration are irritating in case of contact with mucous membranes. People who are prone to allergic reactions should use essential oils with caution. When using essential oils, a cutaneous or olfactory test should be performed. In the immediate vicinity of the eyes, essential oils should be applied carefully, avoiding direct contact. Essential oil bottles should be tightly closed after each use, as they are volatile, and kept out of the reach of children and pets. Essential oils are not only volatile but also flammable.

On the basis of the identified features, an algorithm for pharmaceutical consulting when selling essential oils has been developed.

Key words: pharmaceutical consulting, aromatherapy, essential oil.

Фармацевтическая помощь, по определению Всемирной организации здравоохранения, – это система обеспечения лекарственного лечения, позволяющая достичь результатов, улучшающих качество жизни пациента, при которой фармацевт наравне с врачом берет на себя долю ответственности за здоровье пациента, определенную его действиями и решениями. Фармацевтическая помощь включает три вида обеспечения: лекарственное обеспечение потребителей с конкретным заболеванием, информационное обеспечение потребителей и врачей о лекарственных препаратах для лечения конкретного заболевания, а также организационно-методическое обеспечение фармакотерапии потребителей [1].

Деятельность аптеки направлена на обеспечение населения лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и другими товарами аптечного ассортимента.

При возрастающей эффективности сотрудничества врача, фармацевтического работника и пациента уделяется большое внимание рациональному применению лекарственных препаратов. В то же время фармацевтическое консультирование важно и при реализации других товаров аптечного ассортимента. Такие товары реализуются и в продуктовых, и в хозяйственных магазинах (специализированные продукты, биологически активные добавки к пище, эфирные масла и другие). В связи с легкодоступностью и отсутствием фармацевтического консультирования могут нанести вред здоровью населения. Не исключением является и применение населением средств для ароматерапии.

В современных условиях актуальным направлением медицинской и фармацевтической промышленности является поиск неизвестных ранее природных соединений, а также расширение сферы применения уже используемых. Таким

образом, все чаще лекарственные растения, растительные лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище и эфирные масла находят применение в профилактике и лечении заболеваний различной этиологии.

Эфиромасличные растения обладают ценностью из-за высокой востребованности продуктов их переработки, основными и наиболее важными из которых являются эфирные масла. Применение эфирных масел неразрывно связано с понятием ароматерапии, главным биологически активным средством которой является именно эфирное масло.

История ароматерапии насчитывает несколько тысяч лет, существует обширная база эмпирических данных о применении эфирных масел, однако до сих пор данный вид терапии не применяется для полноценного лечения пациентов из-за отсутствия данных о проведении клинических исследований, а также из-за отсутствия доказательной базы о взаимодействии эфирных масел друг с другом по сравнению с зарегистрированными лекарственными препаратами и традиционными методами лечения.

Из вышеперечисленного следует, что при реализации в аптеке эфирных масел от провизора-рецептара требуются знания о применении эфирных масел для профилактики и лечения заболеваний, о нежелательных реакциях, а также о противопоказаниях к применению.

Цель – разработать алгоритм фармацевтического консультирования при реализации эфирных масел.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели исследования и систематизации проведен контент-анализ информационного массива данных о средствах для ароматерапии.

Результаты и обсуждение

Анализ информационного массива данных показал, что средства для ароматерапии можно разделить на 5 групп в зависимости от назначения и применения: эфирные масла, базовые масла, косметические масла, массажные масла и средства для бань, саун и ванн. Однако основным компонентом в составе продукции каждой выделенной группы являются эфирные масла. Эфирные масла имеют различные комбинации преобладающих биологически активных веществ, которые определяют терапевтический эффект.

Использование ароматерапии направлено на получение психоэмоциональной и физиологической ответной реакции организма [2]. Литературные данные подтверждают факт немедленного изменения физиологических параметров при обонятельной стимуляции: изменение артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, напряжения мышц, а также электродермальной активности, мозговой деятельности и др. [3]. Это позволяет обосновано применять эфирные масла для терапии различных заболеваний. Однако стоит отметить преимуще-

ственно профилактическое действие эфирного масла при воздействии на организм человека.

При вдыхании эфирного масла, входящие в его состав биологически активные вещества через рецепторы слизистой оболочки носа стимулируют обонятельные нервные окончания, которые имеют прямую связь с лимбической системой, отвечающей за эмоциональную часть организма человека, его чувства и мотивационные импульсы. Формирование обонятельной памяти является результатом идентификации обонятельного процесса. Под обонятельным процессом понимают формирование связи специфического аромата с воспоминанием о нем, что происходит на уровне лимбической системы [4].

Систематизировав данные литературных источников, можно сделать вывод о таких свойствах эфирных масел, как тонизирующие, расслабляющие, успокаивающие, антистрессовые и другие (табл. 1) [4, 5].

Выявлено, что помимо различных терапевтических эффектов при применении эфирных масел может возникать не только индивидуальная непереносимость входящих в состав компонентов, но и различные нежелательные реакции (та-

Таблица 1 – Классификация эфирных масел в зависимости от влияния на психоэмоциональное состояние организма человека

Эффект от влияния на психоэмоциональное состояние	Эфирное масло
Уравновешивающий	апельсин, грейпфрут, иланг-иланг, лаванда, корица, герань, роза, можжевельник, мята перечная, корица
Тонизирующий	апельсин, базилик, грейпфрут, жасмин, лимон, лемонграсс, гвоздика, корица, розмарин
Гармонизирующий	герань, жасмин, мандарин, апельсин, роза, сандал
Расслабляющий	базилик, лаванда, мята перечная, апельсин, роза, сандал, кедр атласский, иланг-иланг, герань, ладан, бергамот, мята перечная, тмин
Успокаивающий	герань, жасмин, мята перечная, кипарис, лаванда, лемонграсс, кедр атласский, роза, корица, тмин, ель, кориандр
Повышающий чувственность	бергамот, герань, жасмин, мандарин, апельсин, пачули, роза, сандал, иланг-иланг.
Антистрессовый	бергамот, герань, жасмин, лаванда, пачули, базилик, грейпфрут, апельсин, иланг-иланг, корица, тмин, ель
«Афродизиаки»	роза, нероли, шалфей мускатный, жасмин, пачули, иланг-иланг, сандал, корица, бергамот, можжевельник, нероли, гвоздика, корица, тмин, розмарин
Уменьшающий умственное истощение и эмоциональное выгорание	мята перечная, базилик, бессмертник узколистный
Избавляющий от нервозности (беспокойства, волнения, стресса)	апельсин, бергамот, пальмароза, лаванда, базилик, герань, пачули, валериана лекарственная, роза, шалфей

блица 2). Причинами проявления нежелательных реакций эфирных масел являются также неправильное применение, передозировка, использование эфирных масел с истекшим сроком годности или с нарушением условий хранения [6-11].

Фармацевтическое консультирование при реализации эфирных масел следует начать с выяснения жалоб потенциального потребителя. При его намерении приобрести эфирное масло для профилактики или дополнительного лечения того или иного заболевания необходимо предупредить о том, что эфирные масла не являются лекарственными препаратами. Пожилым людям, детям до года, а также беременным женщинам эфирные масла следует использовать с осторожностью. Людям, имеющим склонность к аллергическим реакциям, следует с осторожностью использовать эфирные масла. Потребителю нужно предоставить информацию по применению эфирных масел. Выбор эфирного масла осуществ-

ляется в соответствии с его целевым назначением (рис. 1).

Далее нужно дать общие рекомендации. Эфирные масла в высокой концентрации обладают раздражающим действием при контакте со слизистой оболочкой. Необходимо также предупредить потребителя о других мерах предосторожности и правил хранения. В непосредственной близости от глаз эфирные масла стоит наносить аккуратно, не допуская непосредственного контакта. Флаконы с эфирными маслами следует плотно закрывать после каждого использования, так как они летучи, и хранить в недоступном для детей и домашних питомцев месте. Эфирные масла не только летучие, но и легко воспламеняемые, поэтому нельзя допускать их прямого контакта с пламенем, например, со свечами, огнем, спичками и газовыми плитами.

Эфирные масла допускается использовать различными способами как в чистом виде, так

Таблица 2 – Нежелательные реакции эфирных масел на организм человека

Эфирное масло	Нежелательные реакции
базилик, кипарис	Повышают свертываемость крови, поэтому для них противопоказаниями к применению являются повышенная свертываемость крови, тромбофлебит, перенесенные инсульт или инфаркт. Применение эфирного масла кипариса не рекомендуется при онкологических заболеваниях.
можжевельник, пихта, сандал	Способны вызывать раздражение паренхимы почек, поэтому их не стоит использовать при острых процессах в почках, при тяжелом течении гипертонической болезни.
бергамот, иланг-иланг, лайм, лимон, грейпфрут, апельсин, мандарин	Большинство цитрусовых эфирных масел обладают фотосенсибилизирующим действием, поэтому недопустимо их использование перед выходом на солнце, которое подразумевает воздействие УФ-света.
гвоздика, иссоп, мускатный орех, перец черный, розмарин, шалфей, сосна, фенхель, чабрец	Оказывают нейротоксичное действие, которое может поспособствовать развитию судорог, следовательно, противопоказано их применять при наличии эпилепсии и неврологических расстройств.
валериана	При частом использовании эфирного масла валерианы возможно временное ослабление концентрации внимания и снижение умственной и физической активности.
полынь, пижма, туя	Эфирные масла полыни, пижмы, туи содержат туйоны, которые могут оказывать наркотический эффект.
душица	Противопоказана при беременности и ишемической болезни сердца.
лемонграсс	Противопоказан при беременности, тяжелой форме гипертонической болезни, повышенной возбудимости.
мята перечная	Противопоказана при кормлении грудью из-за уменьшения лактации, вазомоторном рините.
ладан	Необходимо применять с осторожностью при онкологических заболеваниях, рассеянном склерозе, псориазе, системной красной волчанке, болезни Паркинсона.

и разведенными. В чистом виде их применение возможно при помощи аромалампы. Эфирные масла нельзя разбавлять водой. Для этого необходимо использовать базовое масло для создания массажного и косметического масла или эмульгатор для принятия «ароматной» ванны. Смешивание эфирных масел с базовым маслом необходимо для создания массажного масла, а также при применении в виде компрессов, аппликаций. Эту информацию, а также информацию об обязательности проведения накожной или обонятельной пробы, необходимо сообщить потребителю при консультировании.

Нет единых рекомендаций для применения конкретных эфирных масел именно для массажа, для ванны или же только для ингаляционного применения. Однако нужно понимать, что именно массаж и ванна являются универсальной процедурой с использованием средств для ароматерапии, так как помимо ингаляционного воздействия на организм человека, осуществляется непосредственный контакт с кожей.

Для достижения большей эффективности от применения эфирного масла производителями были созданы ароматические композиции эфирных масел, используя которые человеку не нужно выполнять многочисленные действия по смешиванию выбранных эфирных масел, и знать соответствующие пропорции, можно взять готовую смесь и применить по назначению.

При анализе смесей эфирных масел исследуемых производителей была составлена таблица 3, которая содержит состав и характеристику данной продукции [4, 12-17].

Наборы эфирных масел отличаются от ароматических композиций тем, что они представляют собой несколько флаконов с индивидуальными эфирными маслами в каждом. Маркетинговое преимущество наборов состоит в том, что производитель сформировал готовую совокупность флаконов с конкретными эфирными маслами, оказывающими тот или иной эффект на организм человека.

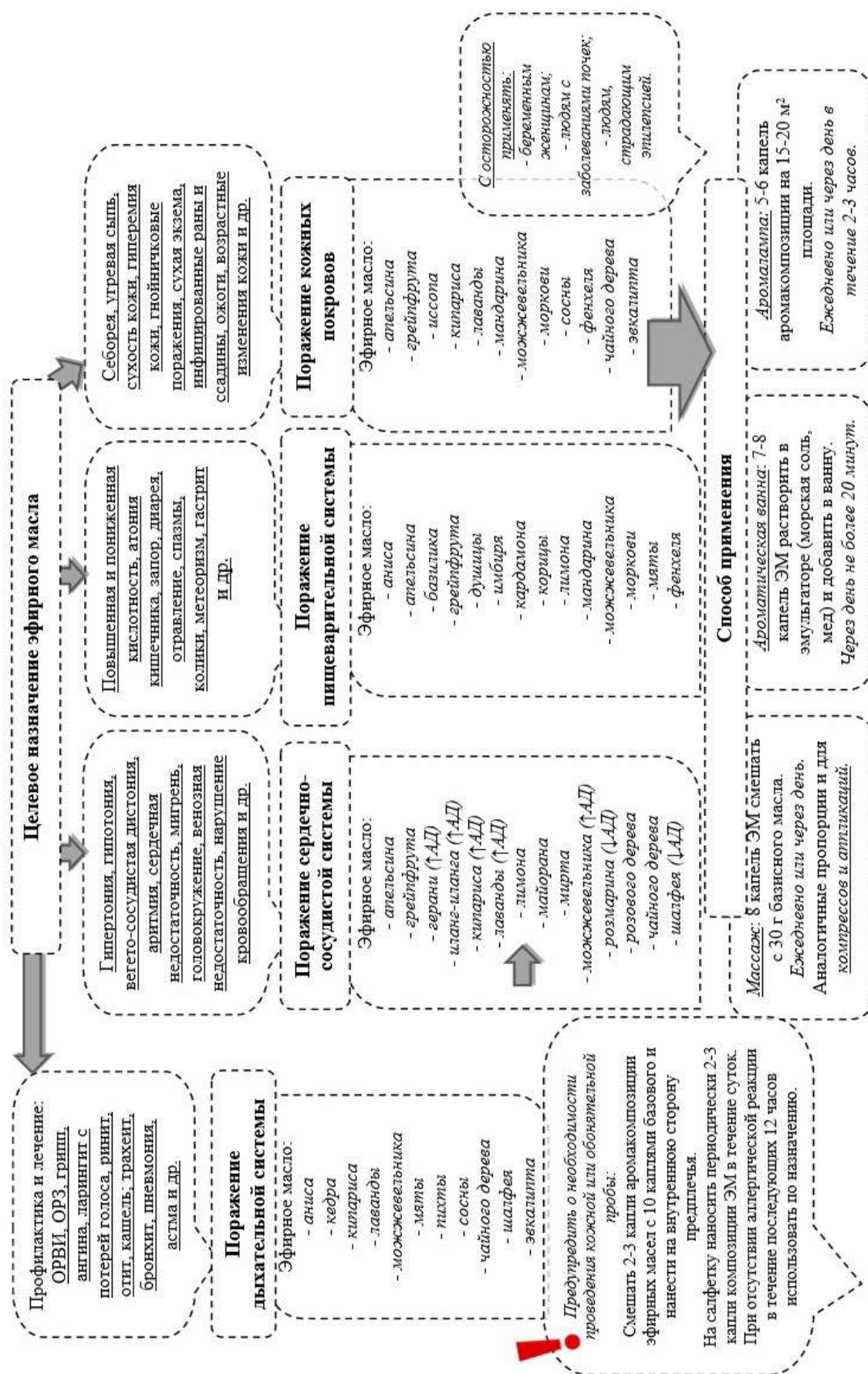
Заключение

Разработан алгоритм фармацевтического консультирования при реализации средств для ароматерапии. В нём учтены не только различные терапевтические эффекты, нежелательные реакции воздействия эфирных масел на организм человека, но и ряд общих особенностей, которые нужно учитывать при реализации эфирных ма-

сел. Они включают противопоказания, меры предосторожности, рекомендации по применению, хранению в домашних условиях.

Литература

1. Петров, А. Г. Развитие и внедрение фармацевтической помощи – важнейший аспект профессиональной деятельности фармацевтического работника / А. Г. Петров // Медицина в Курбасе. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 10–16.
2. Schneider, R. Medical aromatherapy revisited – Basic mechanisms, critique, and a new development / R. Schneider, N. Singer, T. Singer // Human Psychopharmacol. – 2019 Jan. – Vol. 34, N 1. – e2683.
3. Aromatherapy and nursing: historical and theoretical conception / J. R. Gnatta [et al.] // Rev. Esc. Enferm. USP. – 2016 Feb. – Vol. 50, N 1. – P. 130–136.
4. Предприятие Саулес Саппис – производитель натуральной косметики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://soli.by/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
5. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review / B. Ali [et al.] // Asian Pacific J. Tropical Biomed. – 2015. – Vol. 5, N 8. – P. 589–598.
6. Шкуратова, А. Н. Использование фито и ароматерапии как метод профилактики сохранения здоровья и повышения иммунитета школьников / А. Н. Шкуратова, Т. Г. Вязовиченко // Инновационно-технологическое развитие науки и образования в XXI веке : сб. науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф., 31 июля 2020 г. / под общ. ред. А. В. Туголукова. – Москва, 2020. – С. 163–167.
7. Эфирномасличные растения: история, современность и перспективы / А. Б. Мырзагалиева [и др.] // Регион. вестн. Востока. Экология и естеств. науки. – 2012. – № 2. – С. 31–37.
8. Паштецкий, В. С. История, современное состояние и перспективы развития эфиромасличной отрасли / В. С. Паштецкий, Н. В. Невкрытая, А. В. Мишнев // Аграр. вестн. Урала. Биология и биотехнологии. – 2017. – № 11. – С. 37–46.
9. Reis, D. Aromatherapy: Using Essential Oils as a Supportive Therapy / D. Reis, T. Jones // Clin. J. Oncol. Nurs. – 2017 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 16–19.
10. Тихомиров, А. А. Принципы использования эфирных масел для медицинских целей / А. А. Тихомиров // Сб. науч. тр. Гос. Никит. ботан. сада. – 2014. – Т. 139. – С. 116–126.
11. Попова, Н. Н. Перспективы использования эфиромасличных растений местной флоры в восстановительных технологиях / Н. Н. Попова // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни : сб. науч. ст. VII Всерос. заоч. науч.-практ. конф. с междунар. участием (27 апр. 2018 г.) / под ред. Г. В. Бугаева, И. Е. Поповой. – Воронеж, 2018. – С. 54–60.
12. ООО «Медикалфорт» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medicalfort.by/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
13. Олеос – эфирные, косметические и пищевые масла [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://oleos-info.ru/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
14. Компания Botanika – российский производитель натуральной косметики [Электронный ресурс]. – Режим до-



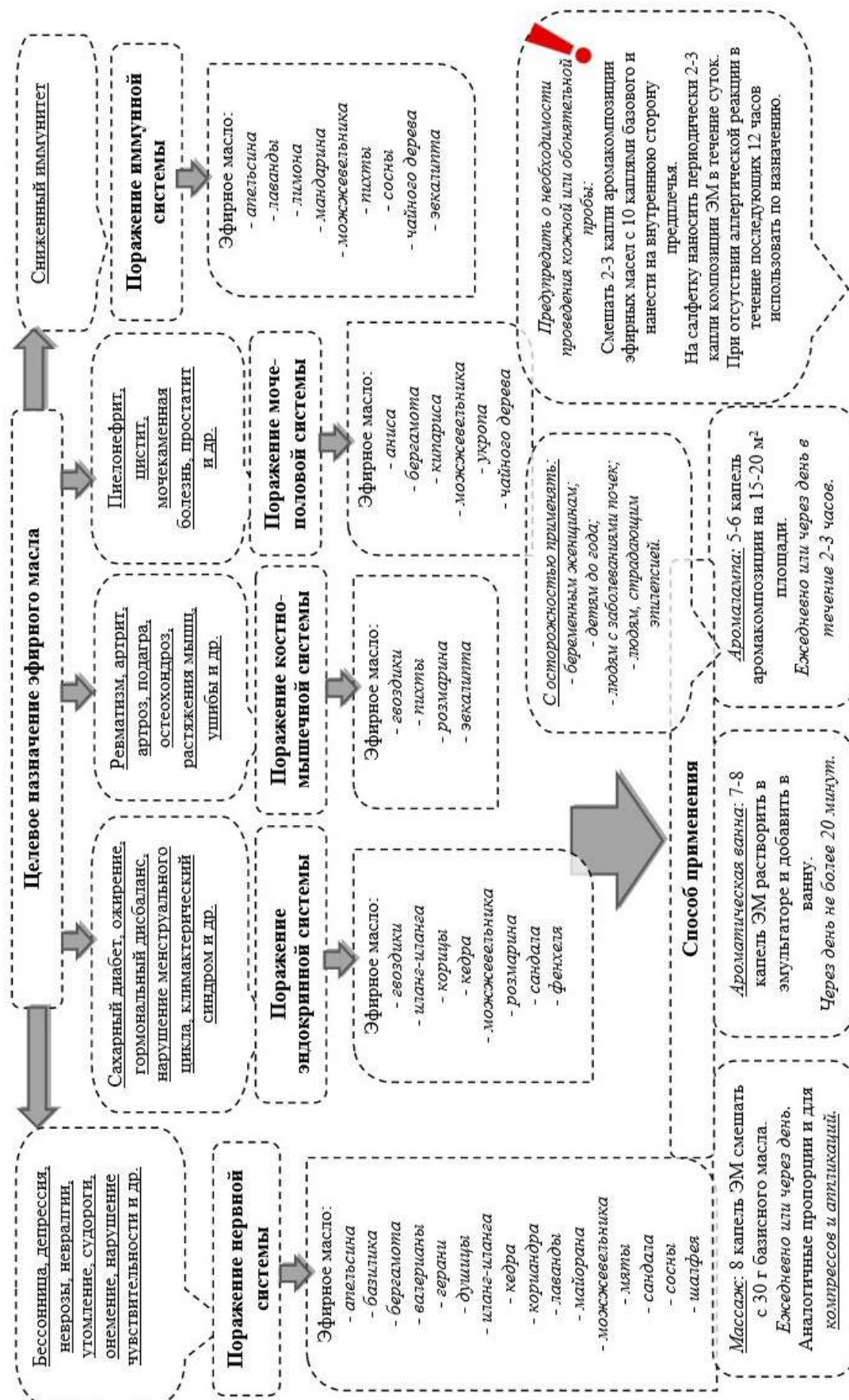


Рисунок 1 – Алгоритм фармацевтического консультирования.

Таблица 3 – Состав и характеристика комбинированных смесей эфирных масел, представленных на рынке Республики Беларусь

Наименование смеси эфирных масел	Состав / Показания к применению (характеристика)
<i>TM «MEDICALFORT»</i>	
Композиция эфирных масел	
«Антистресс»	эфирное масло лаванды, бергамота, иланг-иланга, шалфея, можжевельника
«Для бани»	эфирное масло эвкалипта, сосны, пихты, можжевельника
«Здоровый дух»	Эфирное масло мяты, лаванды, пихты, эвкалипта, чайного дерева
«Enigma»	эфирное масло бергамота, нероли
«Легко дышать»	эфирное масло пихты, мяты, эвкалипта, чайного дерева, лаванды, кедра
«Равновесие»	эфирное масло лаванды, бергамота, иланг-иланга, шалфея, пачули
«Соблазн женский»	эфирное масло бергамота, иланг-иланга, сандала, жасмина
«Соблазн мужской»	эфирное масло бергамота, иланг-иланг, пачули
«Relax»	эфирное масло мяты, герани, бергамота, сосны, гвоздики
Набор эфирных масел	
«Антицеллюлитный»	эфирное масло грейпфрута, апельсина, розмарина
«Банный день»	эфирное масло эвкалипта, можжевельника, кедра
«Здоровый дух»	эфирное масло мяты, эвкалипта, пихты
«Эротика»	эфирное масло бергамота, смесь эфирных масел «Соблазн женский», смесь эфирных масел «Соблазн мужской»
<i>TM «AROMA`Saules»</i>	
Аромакомпозиция эфирных масел	
«Антикризис»	натуральные эфирные масла лимона, мандарина, лаванды, пихты, можжевельника, эвкалипта, мяты перечной, кипариса
«Антистресс»	натуральные эфирные масла апельсина, мандарина, лаванды, розы
«Антицеллюлит»	натуральные эфирные масла лимона, грейпфрута, мандарина, кипариса, розмарина, фенхеля, пачули
«Аромат любви»	натуральные эфирные масла апельсина, лимона, иланг-иланга, пачули, розы, гвоздики
«Афродизиак»	натуральные эфирные масла лимона, апельсина, мандарина, иланг-иланга, герани, сандала, можжевельника, розы, пачули
«Афродизиак-Унисекс»	натуральные эфирные масла лимона, апельсина, мандарина, иланг-иланга, герани, сандала, можжевельника, розы, пачули
«Вечеринка»	натуральные эфирные масла апельсина, эвкалипта, литцеи лимонной, грейпфрута, кипариса, бергамота, иланг-иланга, корицы, герани
«Дыхание +»	натуральные эфирные масла эвкалипта, пихты, мяты перечной, чайного дерева, можжевельника, сосны, имбиря
«Нормализация веса»	натуральные эфирные масла грейпфрута, апельсина, розмарина, корицы, фенхеля, иланг-иланга, имбиря
«Общеукрепляющий микс»	натуральные эфирные масла лимона, мандарина, сосны, лаванды, герани, мяты перечной
«Релакс»	натуральные эфирные масла лаванды, апельсина, нероли
«Рождество»	натуральные эфирные масла апельсина, корицы, кориандра, гвоздики, имбиря, мандарина
«Тонус +»	натуральные эфирные масла апельсина, лимона, кипариси, розмарина, иланг-иланга
«Учеба на 10+»	натуральные эфирные масла лимона, апельсина, розмарина, тимьяна, можжевельника, базилика
«Хвойный лес»	натуральные эфирные масла пихты, сосны, можжевельника, кедра атласского, кипариса

Продолжение табл. 3

«Цветочный аромат»	натуральные эфирные масла апельсина, лимона, герани, лаванды, мелиссы, жасмина, розы, нероли	
«Цитрус»	натуральные эфирные масла апельсина, лимона, мандарина, грейпфрута, бергамота	
«Энергетическая защита»	натуральные эфирные масла лимона, апельсина, чайного дерева, эвкалипта, можжевельника, мандарина	
ТМ «Радуга ароматов»		
Наборы эфирных масел		
«Ароматы леса»	эфирное масло кедра, туи, пихты, эвкалипта, розмарина, можжевельника, сосны, ели, кипариса	
«Для души и тела»	эфирное масло апельсина, лимона, кедра, пихты, эвкалипта, розмарина, можжевельника, мелиссы	
«Тропические ароматы»	эфирное масло апельсина, бергамота, грейпфрута, лемонграсса, лимона, мандарина, пальмарозы, петит грейн, цитронеллы	
«Целебные ароматы»	эфирное масло апельсина, гвоздики, кедра, пихты, эвкалипта, розмарина, можжевельника, чабреца, лаванды	
ТМ «Botavikos»		
Набор эфирных масел		
«Автомобилист»	эфирное масло лаванды, апельсина сладкого, розмарина лекарственного, лимона, мяты луговой, бергамота	
«Антивирусный»	эфирное масло жасмина крупноцветкового, ладана, нероли, пальмарозы, розы дамасской, розмарина	
«Антиневралгический»	эфирное масло майорана сладкого, иланг-иланга, герани, чабреца, ромашки марокканской, базилика благородного	
«Антисептический»	эфирное масло лимона, мускатного ореха, ромашки марокканской, чайного дерева, сосны обыкновенной, эвкалипта	
«Антистресс»	эфирное масло кедра гималайского, иланг-иланга, лаванды, лимона, розмарина лекарственного, пачули	
«Антицеллюлитный»	эфирное масло апельсина сладкого, кипариса, лайма сладкого, лемонграсса, литсеи кубеба, можжевельника обыкновенного	
«Аполлон»	эфирное масло апельсина сладкого, иланг-иланга, бергамота, петит-грейна, сандалового дерева, пачули	
«Арома-репелент»	эфирное масло лаванды, герани, гвоздики из листьев, чабреца, мяты перечной, эвкалипта	
ТМ «Iris»		
Терапевтические смеси эфирных масел		
«Ухо-горло-нос»	эфирное масло чайного дерева, каяпута, лаванды, кипариса и др.	острые и хронические заболевания ЛОР-органов
«Стоматологическая»	эфирное масло апельсина, гвоздики, чайного дерева, эвкалипта, лимона и др.	заболевания полости рта, десен и зубов
«От кашля»	эфирное масло аниса, кедра, чайного дерева и др.	кашель различной этиологии
«Противоастматическая»	эфирное масло эвкалипта, кипариса, пихты, кедра и др.	бронхит, бронхиальная астма
«Гипертоническая»	эфирное масло герани, иланг-иланга, кипариса, лаванды, лимона, можжевельника и др.	гипертония
«Гипотоническая»	эфирное масло розмарина, шалфея, левзеи, лимона и др.	гипотония, дистония, слабость

Продолжение табл. 3

«Желчегонная»	эфирное масло лимона, грейпфрута, апельсина, семян моркови и др.	заболевания печени, желчного пузыря и выводящих путей
«Урологическая»	эфирное масло укропа, петрушки, можжевельника, чайного дерева и др.	цистит, уретрит, простатит, мочекаменная болезнь
«Гинекологическая»	эфирное масло туи, лаванды, ромашки, кипариса и др.	воспаление придатков, болезненные менструации
«Желудочно-кишечная»	эфирное масло фенхеля, базилика, валерианы и др.	расстройства желудочно-кишечного тракта
«Антиварикозная»	эфирное масло кипариса, чайного дерева, каяпута, мирта и др.	воспалительные заболевания вен и артерий
«Антисклеротическая»	эфирное масло лимона, петит-грейна, грейпфрута, апельсина и др.	повышенное содержание холестерина в крови, атеросклероз сосудов, ожирение
«Сосудоукрепляющая»	эфирное масло лимона, розового дерева, кипариса и др.	ломкость и хрупкость сосудов
«Суставная»	эфирное масло пихты, имбиря, гвоздики, эвкалипта, розмарина и др.	остеохондроз, артроз, артрит, ревматизм
«Тонизирующая»	эфирное масло апельсина, левзеи, розмарина, мяты и др.	вегетососудистая дистония с пониженным давлением, депрессии, слабость
«Антистресс»	эфирное масло валерианы, душицы, левзеи, лаванды, мяты и др.	последствия тяжелых душевных переживаний, стрессов и неудач
«Анти-микоз»	эфирное масло березы, эвкалипта, чайного дерева, лаванды, туи и др.	грибковые поражения кожи, ногтей и слизистых
«Фитнес супер»	эфирное масло гвоздики, лемонграсса, лимона, эвкалипта, майорана, розмарина и др.	последствия физических нагрузок на мышцы, суставы и связочный аппарат
«Антицеллюлитная»	эфирное масло лимона, корицы, лемонграсса, можжевельника, грейпфрута, апельсина и др.	нарушение углеводного и жирового обмена, целлюлит
«Иммунитет плюс»	эфирное масло лимона, апельсина, семян моркови дикой, чабреца и др.	общее снижение иммунитета
«Сауна»	эфирное масло пихты, ели, можжевельника, мяты, эвкалипта, кедра и др.	для применения оздоровительных процедур в бане, сауне
«Эротика»	эфирное масло иланга, пачули, бергамота, петит-грейна, корицы, имбиря, мускатного ореха и др.	фригидность, импотенция
«Анти-Грипп»	100% натуральные эфирные масла чайного дерева, эвкалипта, бергамота, полыни, дуглассии, сосны.	лечебное средство от гриппа, ОРЗ и простудных заболеваний
«Комплексное очищение»	эфирные масла фенхеля, петрушки, можжевельника и др.	зашлакованность, интоксикация, острые и хронические отравления
«Сжигатель калорий»	эфирные масла грейпфрута, лимона, мандарина, лиметта, душицы, фенхеля, куркумы и др.	нарушение углеводного и жирового обмена, повышенный аппетит, повышенное содержание холестерина и липидов в крови
«Антипаразитарная»	эфирные масла полыни, гвоздики, чабреца, имбиря, аира и др.	лечение и профилактика глистных инвазий у детей и взрослых

Продолжение табл. 3

«Противовоспалительная»	эфирные масла сосны, ели, душицы, кипариса, иссопа, чабреца, эвкалипта, пихты и др.	в комплексной терапии воспалительных заболеваний
«Заживляющая»	эфирные масла мирры, лаванды, найоли, семян моркови дикой, чайного дерева, иссопа и др.	порезы, трещины, раны, ожоги, ушибы, переломы, разрывы и швы после хирургических операций
<i>ТМ «Mi&ko»</i>		
Композиция натуральных эфирных масел		
«Иммунитет»	эфирное масло мандарина красного, коричневого листа, амириса, эвкалипта шаровидного, майорана, аниса звездчатого, пачули, бергамота	способствует быстрому восполнению недостатка энергии и витаминов после зимнего периода
«Женская»	эфирное масло пеларгонии бурбонской, базилика, аниса обыкновенного, туласи, витекса, литсеи	снимает спазмы и воспаления в женской репродуктивной системе, обезболивает, регулирует цикл, нормализует гормональный фон
«ЖКТ (очищающая)»	эфирное масло апельсина сладкого, лимона, кардамона, семян моркови, мяты перечной, аниса звездчатого	эффективна при расстройствах ЖКТ, уменьшает вздутие живота, снимает спазмы
«Сладкий сон»	эфирное масло амириса, бальзам гурджама, эфирное масло бергамота, мяты, сандала, лаванды, семян кориандра, коричника камфорного	способствует легкому засыпанию, снимает напряжение, нормализует эмоциональный фон после стресса
«Сердечно-сосудистая система»	эфирное масло пачули, эстрагона, вербены лимонной, майорана, нероли, экстракт жасмина, эфирное масло иланг-иланга	улучшает работу ССС, нормализует АД, снимает спазмы и отеки
«УХО-ГОРЛО-НОС»	эфирное масло амириса, пихты бальзамической, эвкалипта шаровидного, майорана, мяты перечной, тимьяна обыкновенного	воздействует на первые признаки простуды, оказывает противомикробный эффект
<i>ТМ «Elfarma»</i>		
Композиции эфирных масел		
«Для облегчения дыхания»	эфирное масло эвкалипта, мяты, гвоздики, можжевельника, чайного дерева, шалфея, винтергрена	профилактика и лечение гриппа и ОРВИ, увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей, что способствует продуктивному кашлю, эффективно борется с заложенностью носа
«Хвойная»	из масел хвойных деревьев (точный состав производитель не указывает)	способствует облегчению суставной и мышечной боли, повышает иммунитет
«Цитрусовая»	эфирное масло апельсина, лимона, мандарина, грейпфрута, бергамота и др. (точный состав производитель не указывает)	нормализует обмен веществ, повышает аппетит, тонизирует, помогает сконцентрироваться, на кожу оказывает антицеллюлитный эффект

- ступа: <https://botavikos.club/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
15. Центр Ароматерапии Ирис [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://aromatherapy.ru/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
16. mi&ko. Российская натуральная косметика для лица,

- тела [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mi-ko.org/>. – Дата доступа: 25.10.2021.
17. Elfarma. Натуральные масла. Натуральная косметика. Средства гигиены [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elfarma.ru/>. – Дата доступа: 25.10.2021.

Поступила 10.09.2021 г.
Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Petrov AG. Development and implementation of pharmaceutical care - the most important aspect of the professional activity of a pharmaceutical worker. *Meditina v Kurbase*. 2014;13(3):10-6. (In Russ.)
2. Schneider R, Singer N, Singer T. Medical aromatherapy revisited – Basic mechanisms, critique, and a new development. *Hum Psychopharmacol*. 2019 Jan;34(1):e2683. doi: 10.1002/hup.2683
3. Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Turrini RNT, Paes da Silva MJ. Aromatherapy and nursing: historical and theoretical conception. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Feb;50(1):130-6. doi: 10.1590/S0080-62342016000100017
4. Saules Sapis company - manufacturer of natural cosmetics. Available from: <http://soli.by/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
5. Ali B, Ali Al-Wabel N, Shams S, Ahamad A, Khan SA. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific J Tropical Biomed*. 2015;5(8):589-98. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.05.007
6. Shkuratova AN, Viazovichenko TG. The use of phytotherapy and aromatherapy as a preventive method of preserving health and improving immunity of schoolchildren. V: Tugolukov AV, red. *Innovatsionno-tekhnologicheskoe razvitie nauki i obrazovaniia v XXI veke: sb nauch tr po materialam mezhdunar nauch-prakt konf*, 31 iulia 2020 g. Moscow, RF; 2020. P. 163-7. (In Russ.)
7. Myrzagaliyeva AB, Samarkhanov TN, Medeubaeva BZ, Talgatov ET. Essential Oil Plants: History, Modernity, and Prospects. *Region Vestn Vostoka. Ekologiya Estestv Nauki*. 2012;(2):31-7. (In Russ.)
8. Pashtetskii VS, Nevkrytaia NV, Mishnev AV. History, current state and prospects for the development of the essential oil industry. *Agrar Vestn Urala Biologiya Biotekhnologii*. 2017;(11):37-46. (In Russ.)
9. Reis D, Jones T. Aromatherapy: Using Essential Oils as a Supportive Therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Feb;21(1):16-19. doi: 10.1188/17.CJON.16-19
10. Tikhomirov AA. Principles of Using Essential Oils for Medical Purposes. *Sb Nauch Tr Gos Nikit Botan Sada*. 2014;139:116-26. (In Russ.)
11. Popova NN. Prospects for the use of essential oil-bearing plants of local flora in regenerative technologies. V: Bugaev GV, Popova IE, red. *Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoi deiatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: sb nauch st VII Vseros zaach nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem* (27 apr 2018 g.). Voronezh, RF; 2018. P. 54-60. (In Russ.)
12. Medicalfort LLC. Available from: <http://medicalfort.by/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
13. Oleos - essential, cosmetic and edible oils. Available from: <https://oleos-info.ru/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
14. Botanika is a Russian manufacturer of natural cosmetics. Available from: <https://botavikos.club/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
15. Iris Aromatherapy Center. Available from: <https://aromatherapy.ru/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
16. mi&ko. Russian natural cosmetics for face, body. Available from: <https://www.mi-ko.org/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)
17. Elfarma. Natural Oils. Natural cosmetics. Hygiene products. Available from: <https://www.elfarma.ru/>. [Accessed 25th October 2021]. (In Russ.)

Submitted 10.09.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – старший преподаватель кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Тёмкина Д.А. – провизор-интерн аптеки №91 РУП «Белфармация».

Information about authors:

Adamenko G.V. – senior lecturer of the Chair of Management and Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Tsiomkina D.A. – pharmacist-intern of pharmacy №91, RUE «Belfarmatsiya».

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: geniusadam@mail.ru – Адаменко Геннадий Владимирович.

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

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ: ВЗГЛЯД СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

БЕЛЯЕВА Л.Е., ЛИГЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 96-103.

PROBLEMS AND PROSPECTS FOR USING ELEMENTS OF DISTANCE LEARNING IN THE PROCESS OF TEACHING PATHOLOGIC PHYSIOLOGY: A VIEW OF STUDENTS AND TEACHERS

BELYAEVA L.Eu., LIHETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(5):96-103.

Резюме.

Цель исследования – оценить проблемы, возникшие при использовании элементов дистанционного обучения на кафедре патологической физиологии ВГМУ во время неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с распространением Covid-19, и оценить перспективы дальнейшего использования дистанционного обучения на основании результатов анкетирования студентов и преподавателей.

Материал и методы. Материалом исследования послужили анкеты студентов (n=161) и преподавателей (n=35) ВГМУ о средствах и методах организации, достоинствах и недостатках использования элементов дистанционного обучения, по сравнению с традиционными методами обучения.

Результаты. Большинство студентов и преподавателей (73 и 80%, соответственно) хорошо адаптировались к условиям более широкого использования элементов дистанционного обучения на кафедре патологической физиологии; и студенты (59,1% опрошенных), и преподаватели (68,8% опрошенных) отметили увеличение нагрузки на них в этот период; большинство студентов и преподавателей предпочитают традиционную форму обучения с элементами дистанционного обучения. Подавляющее большинство студентов удовлетворены организацией образовательного процесса на кафедре патологической физиологии в условиях более широкого использования элементов дистанционного обучения и хотели бы увеличить продолжительность видеоконференций при использовании платформы Zoom.

Заключение. Опыт работы в дистанционном режиме показал, что основной проблемой обеих сторон образовательного процесса явилось увеличение нагрузки, а у студентов – еще и необходимость четко контролировать свое время и структурировать рабочий день. В случае необходимости расширение использования элементов дистанционного обучения позволит сохранить образовательный процесс на кафедре патологической физиологии.

Ключевые слова: дистанционное обучение, анкетирование, образовательный процесс.

Abstract.

Objectives. To assess the problems that have arisen when using the elements of distance learning at the Chair of Pathologic Physiology of VSMU during an unfavorable epidemiological situation due to the spreading of Covid-19, and to assess the prospects for further using of distance learning based on the results of questioning students and teachers.

Material and methods. The material of the research was the questionnaires of students (n=161) and teachers (n=35) of VSMU concerning the means and methods of organization, the advantages and disadvantages of using the elements of

distance learning, in comparison with the traditional educational methods.

Results. As a result of the study, it has been revealed that the majority of students and teachers (73 and 80%, respectively) adapted well to the conditions of a wider use of distance learning elements at the Chair of Pathologic Physiology; both students (59.1% of respondents) and teachers (68.8% of respondents) noted an increase in the working load on them during this period; most students and teachers prefer the traditional form of education with the elements of distance learning. The overwhelming majority of students are satisfied with the organization of the educational process at the Chair of Pathologic Physiology in the conditions of the wider use of distance learning elements and would like to increase the duration of videoconferences when using the Zoom platform.

Conclusions. The experience of working in the distance mode has shown that the main problem of both participants of the educational process was the increase in the workload, and as to the students – also the need to clearly control their time and working day structure. If necessary, the expansion of the use of distance learning elements will allow to preserve the educational process at the Chair of Pathologic Physiology.

Key words: distance learning, questionnaire survey, educational process.

Начавшаяся в первой половине 2020 года пандемия, вызванная распространением вируса Covid-19, затронула все без исключения сферы общественной жизни. Вынужденная приостановка в некоторых странах ряда производств, значительный спад деловой и инвестиционной активности, ограничение международных сообщений, падение валового внутреннего продукта в ряде стран и сокращение очных международных контактов продемонстрировали всю серьезность сложившейся ситуации [1]. Сфера образования одной из первых ощутила на себе влияние ограничительных мер. Пандемия Covid-19 привела к крупнейшему за всю историю сбою в функционировании систем образования, затронувшему почти 1,6 миллиарда обучающихся более чем в 190 странах и на всех континентах. Закрытие школ и высших учебных заведений коснулось 94% мирового контингента учащихся [2]. Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка, сложившаяся и в Республике Беларусь к февралю 2020 года, потребовала проведения целого ряда ограничительных мероприятий в учреждениях высшего образования, в том числе в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете (далее – ВГМУ), однако при этом способствовала более широкому использованию элементов дистанционного обучения в образовательном процессе. Экстремальный переход высшего образования в дистанционный режим в условиях пандемии создал уникальную ситуацию, при которой именно дистанционные технологии оказались единственно возможными для использования в сложившихся обстоятельствах [1].

В настоящее время среди исследователей и практиков дистанционного обучения (ДО) нет

единого определения, что же такое «дистанционное обучение» как методологический прием получения образования. Некоторые рассматривают его как форму обучения, другие – как технологию обучения. В соответствии с одним из определений, дистанционное обучение – это такая форма обучения, при которой взаимодействие обучающего и обучающихся, а также обучающихся между собой осуществляется на расстоянии и отражает все присущие учебному процессу компоненты, реализуемые посредством специфичных интернет-технологий или других средств, предусматривающих интерактивность [3, 4]. Другие авторы понимают под ДО синтетическую, интегральную гуманистическую форму обучения, базирующуюся на использовании широкого спектра традиционных и новых информационных технологий и их технических средств, которые применяются для доставки учебного материала, его самостоятельного изучения, диалогового обмена между преподавателем и обучающимся, причем процесс обучения в общем случае не «привязан» к их расположению в пространстве и во времени, а также к конкретному образовательному учреждению [5]. Еще одно определение ДО, которое мы считаем наиболее удачным, гласит о том, что это обучение с помощью средств телекоммуникаций, при котором субъекты обучения, имея пространственную или временную удаленность, осуществляют общий учебный процесс, направленный на создание внешних образовательных продуктов и соответствующих внутренних изменений субъектов образования [6]. Из вышеприведенных определений можно сделать вывод, что нет единого понимания сущности понятия дистанционного образования.

Согласно статье 17 действующего Кодекса Республики Беларусь об образовании, образование может быть получено в очной, заочной формах получения образования и в форме соискательства. Таким образом, в Республике Беларусь дистанционное обучение является видом заочной формы получения образования. Однако 07.04.2021 на заседании Палаты представителей в первом чтении депутатами принят законопроект «Об изменении Кодекса Республики Беларусь об образовании». Согласно предложенным изменениям, дистанционная форма получения образования уравнивается с заочной и очной формами. В проект включена такая формулировка: «образование может быть получено в очной (дневной, вечерней), заочной, дистанционной формах получения образования и в форме соискательства».

Переход работы учреждений, обеспечивающих получение высшего образования, в дистанционный режим в период пандемии стал наиболее дискутируемой темой в настоящий момент, особенно с учетом продолжающейся нестабильной эпидемиологической ситуации в стране в мире. Поэтому в литературе активно обсуждаются современные трансформации высшего образования, роль цифровых технологий в новых практиках преподавания, решение проблем, вызванных дистанционным образованием в условиях пандемии. Повышенное внимание уделяется вопросам адаптации профессорско-преподавательского состава к экстремальному переходу на цифровые сервисы и удаленные платформы [1]. Система дистанционного образования сможет отвечать своему назначению при сочетании важнейших условий – адаптации студентов и преподавателей к использованию информационных технологий, наличии достаточно устойчивого и эффективного управления учебной деятельностью, а, следовательно, и наличии выбора оптимальной стратегии обучения, учета личностных характеристик обучающихся, когнитивных стилей и стилей обучения и опосредованному ими выбору типов учебных ситуаций и педагогических форм, наряду с соответствующим техническим оснащением участников образовательного процесса. Оценка качества знаний студентов и разработка новых элементов дистанционного обучения также крайне актуальны, так как позволит не только сохранить образовательный процесс, но и повысить его качество в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с распространением Covid-19 [7].

Патологическая физиология, в соответствии с Декларацией 5-го Международного Конгресса Патофизиологов в г. Пекине в 2006 г., рассматривается как «связующее звено» между доклиническими и клиническими дисциплинами, обеспечивающее взаимодействие между различными отраслями современной медицинской науки и необходимое для формирования основ клинического мышления специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием [8]. В связи с этим становится понятной важность изучения роли элементов ДО именно в процессе преподавания патологической физиологии.

Цель исследования – оценить эффективность использования элементов дистанционного обучения на кафедре патологической физиологии во время неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с распространением Covid-19, на основании результатов анкетирования студентов и преподавателей, для проведения корректирующих мероприятий и повышения качества образовательного процесса.

Материал и методы

На первом этапе исследования было проведено анонимное анкетирование 161 студента 2 курса стоматологического факультета, 3 курса лечебного, фармацевтического факультета, а также 3 курса факультета подготовки иностранных граждан, обучающихся на русском и английском языках о средствах и методах организации, достоинствах и недостатках использования элементов дистанционного обучения на кафедре патологической физиологии, по сравнению с традиционными методами обучения, и о перспективах использования элементов дистанционного обучения в дальнейшем с использованием самостоятельно разработанной анкеты. На втором этапе проводили анонимное анкетирование 35 сотрудников из числа профессорско-преподавательского состава (ППС) теоретических кафедр ВГМУ. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладных программ Excel из пакета MS Office.

Результаты и обсуждение

По данным анонимного анкетирования, 15,8% участвовавших в исследовании студентов имели рейтинговую оценку по дисциплине «Патологическая физиология» 4-5 баллов. Рейтинг

6 баллов имели 37,3% опрошенных, примерно столько же – 38% имели рейтинг 7-8 баллов, а 8,8% анкетированных – 9-10 баллов. Среди студентов-респондентов 80,2% – девушки, 19,8% – юноши. Из числа опрошенных преподавателей преобладали женщины (65,7%). Из всех опрошенных сотрудников из числа ППС 11,4% имели ученую степень доктора наук и ученое звание профессора, 42,8% – степень кандидата наук, 45,7% не имели ученой степени. Среди опрошенных преподавателей 57,1% были в возрасте до 40 лет, в возрасте от 40 до 60 лет – 37,2%, старше 60 лет – 5,7% респондентов.

Более 73% опрошенных студентов хорошо и отлично адаптировались к расширению использования дистанционного обучения, в то время как 2,6% респондентов плохо адаптировались к новому режиму обучения, что следует из ответов респондентов на вопрос анкеты (рис. 1). Около 80% опрошенных преподавателей хорошо и отлично адаптировались к проведению занятий и управляемой самостоятельной работы (УСР) с использованием дистанционного обучения. Однако 2,9% респондентов в возрасте старше 60 лет плохо адаптировались к новому режиму обучения. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что преподаватели старшего возраста более привержены традиционной модели обучения и хуже владеют компьютерными технологиями.

На вопрос анкеты «Удобно ли Вам обучаться в таком режиме?» ответы респондентов распределились следующим образом: 41% опрошенных

студентов назвали удобным для себя режим дистанционного обучения, 39% респондентов указали, что данный режим обучения им понравился, но был сложнее, по сравнению с традиционной формой обучения. Примерно 5% опрошенных данный режим обучения не понравился из-за своей сложности, а для 6% опрошенных студентов он показался слишком легким. На вопрос анкеты «Удобно ли Вам проводить занятия в таком режиме?» ответы преподавателей-респондентов распределились следующим образом: 51,4% опрошенных назвали удобным для себя режим дистанционного обучения, 17,1% респондентов указали, что данный режим преподавания им понравился, но был сложнее, по сравнению с традиционной формой обучения, что, на наш взгляд, могло быть связано с необходимостью в короткие сроки подготовить и адаптировать большой объем учебно-методических материалов и проверкой больших объемов выполненных студентами работ.

Среди опрошенных преподавателей большинство (62,9%) использовали образовательные онлайн-ресурсы и сайт дистанционного обучения при работе со студентами и ранее, до введения ограничительных мероприятий. Так, уже много лет в университете активно используется платформа дистанционного обучения Moodle. Данная виртуальная обучающая среда позволяет преподавателям проводить занятия в различных формах, создавать интерактивные задания, а также эффективно оценивать знания студентов с помощью разнообразных видов контроля. С перехо-

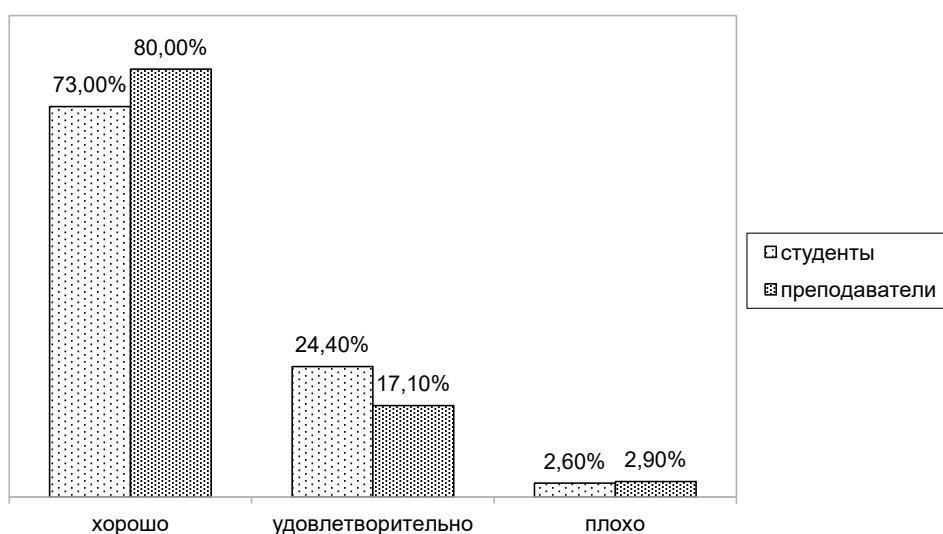


Рисунок 1 – Ответы респондентов на вопрос «Как Вы адаптировались к более широкому использованию элементов дистанционного обучения?».

дом на дистанционное обучение использование СДО расширилось, и на его основу была переведена часть образовательного процесса. Среди наиболее удобных форм и средств дистанционного обучения при изучении патологической физиологии студентами были названы следующие – видеоконференции (76%), показ мультимедийных презентаций (75,3%), решение ситуационных задач с их последующей отправкой преподавателю через электронную почту (31,8%), интерактивные тесты (20,1%), закрытые контрольные тесты (9%) (рис. 2).

Среди опрошенных преподавателей 71,4% использовали интерактивные тесты и мультимедийные презентации в СДО, 62,9% респондентов использовали закрытые контрольные тесты, а 57% преподавателей, участвовавших в опросе, использовали метод проверки через электронную почту ситуационных задач, решенных студентами. Подавляющее большинство опрошенных студентов – 87,1% удовлетворены организацией учебного процесса на кафедре патологической физиологии с использованием дистанционного обучения.

У 18,2% опрошенных студентов, по их мнению, уровень мотивации повысился, по сравнению с традиционной формой обучения, такого же мнения среди преподавателей придерживают-

ся только 2,9% опрошенных. У четверти (25,3%) опрошенных студентов уровень мотивации, по их мнению, снизился, а среди опрошенных преподавателей более половины (60%) отметили снижение уровня мотивации у студентов к обучению в рамках дистанционной формы, по сравнению с традиционной формой обучения, что может быть связано с особенностями обучения в домашней обстановке и отсутствием непосредственного, личного контроля со стороны преподавателя. Среди студентов 44,8%, а среди преподавателей 22,9% опрошенных не заметили изменения уровня мотивации у обучающихся.

Учебно-методическая нагрузка на преподавателей в период использования элементов дистанционного обучения, по мнению 68,8% опрошенных преподавателей, в целом увеличилась, что было связано с необходимостью адаптации учебно-методических материалов к онлайн-обучению, создания интерактивных лекций и контрольных тестов, проверки студенческих заданий, выполненных в рамках УСП.

Среди студентов более половины (59,1%) опрошенных также отметили увеличение учебной нагрузки, в то время как, по мнению 16,9% опрошенных, учебная нагрузка на них в этот период уменьшилась, по сравнению с традиционной формой обучения. Большинство (62,8%) опрошенных

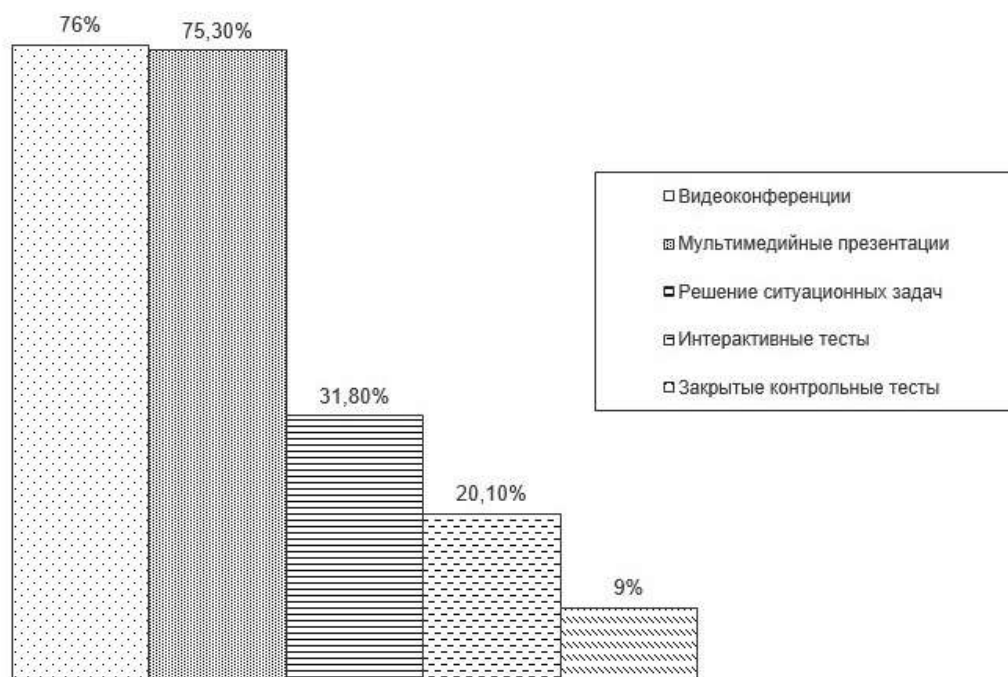


Рисунок 2 – Наиболее удобные формы и средства дистанционного обучения, по мнению студентов, на кафедре патологической физиологии.

преподавателей считают, что учебная нагрузка на студентов в период использования элементов дистанционного обучения в целом уменьшилась, а 22,3% считают, что учебная нагрузка на студентов в этот период возросла, что связано с необходимостью самостоятельного выполнения большого количества заданий в рамках УСР.

Среди технических проблем, с которыми столкнулись студенты в процессе обучения в режиме УСР с элементами дистанционного обучения, были отмечены следующие: необходимость иметь доступ в интернет (24,7%), необходимость хорошей технической оснащенности (22,1%), технические перебои при установлении интернет-соединения в процессе воспроизведения материала (32,5%), проблемы со звуком (19,5%). Не имели технических трудностей 27,9% опрошенных студентов. Среди технических проблем, с которыми сталкивались преподаватели в период более широкого использования элементов дистанционного обучения, были отмечены следующие: технические перебои в процессе передачи данных (48,6%), плохая скорость передачи данных в сети (27,1%), сложности в размещении материалов на сайте дистанционного обучения (5,7%), недостаточное знание персонального компьютера (2,8%), а у 20% преподавателей не возникло технических проблем.

Наиболее значимыми трудностями в процессе преподавания с использованием дистанционного обучения для опрошенных преподавателей являлись: необходимость подготовки большого объема учебно-методических материалов, заданий, тестов (74,3%), проверка большого объема выполненных студентами работ (62,9%), несвоевременное выполнение студентами заданий по УСР (40%), неудобство пользования сайтом дистанционного обучения (22,9%). Наиболее значимыми трудностями в процессе изучения патологической физиологии с более широким использованием элементов дистанционного обучения для опрошенных студентов являлись: большой объем задаваемых материалов (34,4%), сложность обучения в домашней обстановке (25,3%), сложность выполнения практических заданий без объяснений преподавателя (24,7%), отсутствие личного общения с преподавателем (23,4%), невозможность обсудить материал с одногруппниками, сложность задавать вопросы преподавателю при отсутствии очных занятий. У 16,2% опрошенных данный режим обучения не вызвал никаких трудностей. Полученные данные

позволяют говорить о том, что опрошенные студенты медицинского университета более привержены традиционной форме обучения, что оправдано спецификой их будущей профессии.

Среди преимуществ изучения патологической физиологии в режиме УСР с элементами дистанционного обучения, по сравнению с традиционной формой обучения, студенты отметили: индивидуальный темп обучения (53,9%), низкий риск заражения инфекцией (40,3%), возможность совмещать учебу с работой (38,3%), обучение в комфортной домашней обстановке (38,3%), возможность скачать материалы лекции, презентации и другие информационные материалы, а потом повторно их просмотреть (37,7%). Примечательно, что 3,9% респондентов не нашли преимуществ данного режима обучения по сравнению с традиционной формой обучения.

При стабилизации эпидемиологической обстановки 20% опрошенных преподавателей предпочли бы традиционную форму преподавания, среди опрошенных студентов также оказалось 20% приверженцев традиционной формы обучения, которые указали, что устали от дистанционного обучения и хотят «живого» общения с преподавателем и одногруппниками. Около 80% опрошенных преподавателей предпочли бы традиционную форму преподавания с более широким использованием элементов дистанционного обучения, среди студентов 38% опрошенных считают, что после стабилизации эпидемиологической обстановки элементы дистанционного обучения следует внедрять и использовать более активно. Среди опрошенных студентов 34,2% считают, что дистанционные технологии не смогут заменить традиционное обучение в медицинском ВУЗе. Примечательно, что среди студентов фармацевтического факультета большинство опрошенных высказались за более активное использование технологий дистанционного обучения, а среди студентов лечебного факультета большинство опрошенных привержены традиционной форме обучения, что вполне объяснимо, учитывая специфику будущей профессиональной деятельности. Более 37% опрошенных преподавателей планируют расширять использование элементов дистанционного обучения в образовательном процессе в условиях спокойной эпидемиологической обстановки и более активно внедрять в образовательный процесс при преподавании патологической физиологии такие элементы дистанционного обучения, как

интерактивные тесты, мультимедийные презентации, видеофильмы. Среди опрошенных студентов 2,5% высказали мнение о том, что от традиционной формы обучения вообще давно пора отказаться.

На вопрос анкеты «Какова эффективность изучения патологической физиологии в режиме УСР с элементами дистанционного обучения, по сравнению с обычной формой обучения, по Вашему мнению?» ответы распределились следующим образом: 57,8% опрошенных студентов считают, что эффективность средняя, 16,2% – высокая, 13,6% – низкая. Среди высказанных студентами пожеланий по организации преподавания патологической физиологии в режиме УСР с элементами дистанционного обучения и организации онлайн-занятий можно отметить пожелание увеличить время конференций до продолжительности обычного занятия. Можно привести примеры ответов некоторых студентов: «Более длительное время в конференциях, как было на занятиях в университете»; «Все очень хорошо организовано. Меня все устраивает. Информации достаточно. Преподаватели все объясняли и входили в положение, если возникали сложности»; «Все студенты должны быть с включенными камерами и микрофонами»; «Больше времени нужно на само занятие», «Кафедра была одной из лучших в проведении дистанционного обучения»; «Кафедра отлично подготовила всё для студентов! Преподаватель объяснял тему, опрашивая параллельно студентов», «Один час на тему по патофизиологии – это очень мало. Успевали разобрать только поверхностно»; «В этой непростой ситуации кафедра была одной из лучших в организации ДО, но даже это не заменит традиционного обучения (особенно не хватало лекций, на которых материал разбирался по полочкам)»; «Кафедра оперативно включилась в работу, когда началось дистанционное обучение. Большой плюс был в исключительной организованности, т.е. студенты заранее знали тему, задания и могли подготовиться даже за неделю к занятию». В некоторой мере об эффективности более широкого использования элементов дистанционного обучения в период весеннего семестра 2019-2020 учебного года свидетельствует тот факт, что средний балл по результатам курсового экзамена по патологической физиологии у студентов лечебного факультета не снизился (составил 7,2 против 6,7 в 2018-2019 учебном году).

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что подавляющее большинство студентов и преподавателей, несмотря на увеличившуюся на них в этот период нагрузку, хорошо адаптировались к условиям УСР с элементами дистанционного обучения, причем среди преподавателей этот процент выше. Однако уровень мотивации студентов к обучению, по мнению преподавателей, снизился. Среди наиболее удобных форм и средств дистанционного преподавания патологической физиологии большинство студентов и преподавателей отметили использование видеоконференций в Zoom и мультимедийных презентаций. Все опрошенные считают целесообразным в некотором объеме использование элементов дистанционного обучения и после стабилизации эпидемиологической обстановки, однако большинство опрошенных студентов и преподавателей привержены традиционной форме образовательного процесса и считают, что дистанционные технологии обучения не смогут заменить традиционное обучение в учреждении, обеспечивающем получение высшего медицинского образования.

Таким образом, опыт работы в дистанционном режиме показал, что основной проблемой обеих сторон образовательного процесса явилось увеличение нагрузки, а у студентов – еще и необходимость четко контролировать свое время и структурировать рабочий день. В случае необходимости расширение использования элементов дистанционного обучения позволит сохранить образовательный процесс на кафедре патологической физиологии.

Литература

1. Штырно, Д. А. Переход вузов в дистанционный режим в период пандемии: проблемы и возможные риски / Д. А. Штырно, Л. В. Константинова, Н. Н. Гагиев // Открытое образование. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 72–81.
2. Концептуальная записка: образование в эпоху COVID-19 и в последующий период, август 2020 [Электронный ресурс] / Организация объединенных наций. – Режим доступа: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy_brief_-_education_during_covid-19_and_beyond_russian.pdf. – Дата доступа: 24.09.2020.
3. Теория и практика дистанционного обучения : учеб. пособие для студентов высш. пед. учеб. заведений / под ред. Е. С. Полат. – Москва : Академия, 2004. – 416 с.
4. Шаров, В. С. Дистанционное обучение: форма, технология, средство / В. С. Шаров // Изв. Рос. пед. ун-та им. А. И. Герцена. – 2009. – № 94. – С. 236–240.

5. Панарина, Н. А. Дистанционное обучение: к вопросу об основных понятиях / Н. А. Панарина // Социол. исслед. – 2004. – № 4. – С. 116–120.
6. Вайнштейн, Ю. В. Проблемы развития дистанционного образования / Ю. В. Вайнштейн // Science Time. – 2014. – № 10. – С. 64–70.
7. Atreya, A. Distant virtual medical education during COVID-19: half a loaf of bread / A. Atreya, J. Acharya // Clin. Teach. – 2020 Aug. – Vol. 17, N 4. – P. 418–419.
8. Лигецкая, И. В. Опыт использования наглядных учеб-

ных пособий на кафедре патологической физиологии УО «Витебский государственный медицинский университет» / И. В. Лигецкая, Л. Е. Беляева // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации [Электронный ресурс] : 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». – Витебск : ВГМУ, 2020. – С. 452–454. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с этикетки диска.

Поступила 02.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Shtykhno DA, Konstantinova LV, Gagiev NN. Transition of universities to remote mode during a pandemic: problems and possible risks. Otkrytoe Obrazovanie. 2020;24(5):72-81. (In Russ.)
2. Organizatsiia ob"edinennykh natsii. Concept Note: Education in the COVID-19 Era and Beyond, August 2020. Available from: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy_brief_-_education_during_covid-19_and_beyond_russian.pdf. [Accessed 24th September 2021]. (In Russ.)
3. Polat ES, red. Distance learning theory and practice: ucheb posobie dlia studentov vyssh ped ucheb zavedenii. Moscow, RF: Akademiia; 2004. 416 p. (In Russ.)
4. Sharov VS. Distance learning: form, technology, means. Izv Ros Ped Un-ta im AI Gertsena. 2009;(94):236-40. (In Russ.)
5. Panarina NA. Distance learning: to the question of basic concepts. Sotsiol Issled. 2004;(4):116-20. (In Russ.)
6. Vainshtein IuV. Problems of the development of distance education. Science Time. 2014;(10):64-70. (In Russ.)
7. Atreya A, Acharya J. Distant virtual medical education during COVID-19: half a loaf of bread. Clin Teach. 2020 Aug;17(4):418-9. doi: 10.1111/tct.13185
8. Ligetckaia IV, Beliaeva LE. Experience of using visual teaching aids at the Department of Pathological Physiology of EE «Vitebsk State Medical University». V: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', UO «Viteb gos ordena Druzhy narodov med un-t». Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [Elektronnyi resurs]: materialy 75-i nauch ses VGMU (29-30 ianv. 2020 g.). Vitebsk, RB: VGMU; 2020. R. 452-4. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)

Submitted 02.07.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

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

Лигецкая И.В. – магистр биологических наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Belyaeva L.Eu. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lihetskaya I.V. – Master of Biological Science, senior lecture of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

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

ИРИНА МИХАЙЛОВНА ЛЫСЕНКО
(29.08.1954 г. – 07.10.2021 г.)



На 68 году жизни скончалась Ирина Михайловна Лысенко, заведующая кафедрой педиатрии №2, доктор медицинских наук, профессор.

Ирина Михайловна окончила Витебский государственный медицинский институт с отличием в 1977 году. После окончания института работала врачом-акушером-гинекологом в Оршанской центральной районной больнице. В декабре 1980 года поступила в аспирантуру ВГМИ на кафедру детских болезней.

В декабре 1984 года защитила кандидатскую диссертацию на тему «Соматотропная и адренокортикотропная функции гипофиза, кортикостероидная и тиреоидная функции плода и новорожденного в норме и при позднем токсикозе у матери». В 1997 году защитила докторскую диссертацию «Частая респираторная заболеваемость детей различных экологических регионов». Практически вся трудовая деятельность профессора Лысенко И.М. была связана с Витебским медицинским университетом. Ирина Михайловна прошла путь от старшего лаборанта кафедры, ассистента, доцента, профессора до заведующего кафедрой, она руководила кафедрой педиатрии с сентября 2006 года. Под руководством профессора Лысенко И.М. проводились научные исследования по различным разделам педиатрии и неонатологии, подготовлены 5 учеников, которые успешно защитили кандидатские диссертации, и 7 отечественных и зарубежных клинических ординаторов.

Ирина Михайловна читала лекции, проводила занятия с отечественными и иностранными студентами лечебного и стоматологического факультетов.

За многочисленные достижения профессор Лысенко И.М. неоднократно награждалась грамотами Министерства здравоохранения и Министерства образования Республики Беларусь, областного и городского исполнительных комитетов, ВГМУ, награждена Почётным знаком Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Отличник здравоохранения», в 2012 году избиралась «Человеком года ВГМУ».

Ирина Михайловна является автором более 500 научных работ, 10 монографий, более 10 учебных пособий, 5 учебно-методических пособий, 5 электронных учебников. Принимала активное участие в научных, научно-методических конференциях, проходивших в Беларуси, странах ближнего и дальнего зарубежья. Была членом научного педиатрического общества Беларуси, научного аллергологического и иммунологического общества Российской Федерации.

Профессор Лысенко И.М. являлась членом ученого Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по аллергологии и иммунологии (Витебск), Совета по защите кандидатских и докторских

диссертаций по педиатрии (Гродно), Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по педиатрии (Смоленск, РФ).

Сфера научных интересов профессора Лысенко И.М. включала неонатологию, эндокринологию и иммунологию.

Профессор Лысенко И.М. сочетала великолепные организаторские способности с талантом клинициста и богатым опытом лечебной и консультативной работы на базе различных детских лечебно-профилактических учреждений. На протяжении многих лет она оказывала лечебную и консультативную помощь врачам Витебской и Могилевской областей, в роддомах г. Витебска. Являлась врачом высшей квалификационной категории по педиатрии и неонатологии.

Жизненный путь профессора Лысенко И.М. – это также пример династии медицинских работников в четырех поколениях. Мать Ирины Михайловны – Осадчая Ольга Викторовна – была профессором кафедры акушерства и гинекологии, дочь Лысенко Ольга Викторовна – профессор кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, внук Александр – студент 6 курса педиатрического факультета БГМУ, планирует стать детским хирургом и продолжать дело своей бабушки.

Ученики профессора Лысенко И.М. также продолжают дело Учителя в различных детских клиниках Республики Беларусь. Доброта и способность найти общий язык с детьми и их родителями снижали огромное уважение ей среди пациентов и их родственников. Все, кто знал Ирину Михайловну, любили и уважали ее за большую душевную щедрость и добропорядочность.

В нашей памяти Ирина Михайловна Лысенко навсегда останется великолепным доктором, прекрасным преподавателем и отзывчивым человеком, самоотдача и профессионализм которого являются достойным примером служения своей профессии.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Ирины Михайловны Лысенко и выражает свои соболезнования семье, родным и близким.

Светлая память об Ирине Михайловне сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

Ректорат, коллектив сотрудников и студентов ВГМУ

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ВЫСОКОЙ НАГРАДОЙ!

Указом Президента Республики Беларусь от 28 июня 2021 года № 245 за многолетнюю плодотворную работу, высокий профессионализм, образцовое выполнение служебных обязанностей, значительный личный вклад в достижения в сфере образования и здравоохранения награждён медалью «За трудовые заслуги» Козловский Владимир Иосифович, заведующий кафедрой факультетской терапии ФПК и ПК, профессор.

Уважаемый Владимир Иосифович! Коллектив Витебского государственного медицинского университета искренне желает Вам крепкого здоровья и неиссякаемого профессионального вдохновения. Пусть человеческая признательность и сердечная теплота всегда будут заслуженной наградой за Ваш добросовестный и самоотверженный труд на благо Республики Беларусь!

ОТКРЫТИЕ УЧЕБНОГО ЦЕНТРА ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ И СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ВГМУ



1 сентября 2021 года состоялось торжественное открытие Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения ВГМУ, созданного на средства, выделенные Международным банком реконструкции и развития, и оснащённого самым современным оборудованием. На базе центра будут проходить обучение студенты медицинского университета, работники практического здравоохранения, сотрудники Министерства по чрезвычайным ситуациям, Министерства внутренних дел и многие другие. Обучение в симуляционном центре по-

зволяет приобретать клинический опыт в виртуальной среде без риска для пациента; проводить тренинги в удобное время, независимо от работы клиники и наличия пациентов; осуществлять отработку действий при редкой патологии, когда в период клинических занятий пациенты с данными заболеваниями отсутствуют; проводить неограниченное число повторов отработки навыка; снижать «стресс контакта» с пациентом; обеспечивает детальную педагогическую аттестацию и оценку достигнутого уровня мастерства, что в свою очередь предоставляет широкие возможности для аттестации и аккредитации медицинских специалистов.

На открытии Учебного центра присутствовали Председатель Витебского областного исполнительного комитета Николай Николаевич Шерстнёв, заместитель Министра здравоохранения Республики Беларусь Дмитрий Владимирович Чередниченко, заместитель председателя Витебского областного



исполнительного комитета Владимир Петрович Пенин, начальник Главного управления по здравоохранению Витебского областного исполнительного комитета Михаил Леонтьевич Вишневецкий, Председатель Витебской областной организации Белорусского профсоюза работников здравоохранения Владимир Тимофеевич Плыткевич, главный инженер Открытого акционерного общества «Строитель» Александр Александрович Тарнапович, главный инженер государственного предприятия «УКС г.Витебска» Сергей Владимирович Польский, руководитель проекта Олег Павлович Гудзинов, руководство университета, сотрудники и студенты ВГМУ.

Символично, что свою работу Учебный центр начал именно в День знаний.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ К 85-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ВГМУ, ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ В.С. КУНИЦКОГО, С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

24 сентября 2021 г. в конференц-зале морфологического корпуса ВГМУ состоялась научно-практическая конференция к 85-летию кафедры оториноларингологии ВГМУ, посвященная памяти заведующему кафедрой оториноларингологии, доцента В.С. Куницкого, с международным участием. Конференция проходила в онлайн-формате.

Открыла конференцию проректор по учебной работе, профессор Н.Ю. Коневалова, которая поприветствовала всех докладчиков и слушателей и отметила важность проведения научных сессий даже в период пандемии с обязательным соблюдением защитных мер. Заведующая кафедрой оториноларингологии, доцент М.А. Криштопова посвятила вступительное слово своему учителю, В.С. Куницкому, который преждевременно ушел из жизни в 2020 году. Первый доклад на тему «Прогнозы тимпанопластики» представил профессор Хоров О.Г., заведующий кафедрой оториноларингологии ГрГМУ.

Все докладчики вспоминали Владимира Сергеевича добрым словом, подчёркивая его личный вклад в укрепление ЛОР-службы, подготовку высококлассных специалистов, которые трудятся не только в Республике Беларусь, но и в зарубежных странах.

Благодаря международному сотрудничеству кафедры оториноларингологии ВГМУ в программе конференции были продемонстрированы уникальные доклады оториноларингологов не только со всей Беларуси, но и Российской Федерации, а завершил насыщенный день конференции доклад доктора Фредерика Акке из бельгийского Гентского университета.

Все выступления были очень содержательны, познавательны и объединены духом единства врачей-оториноларингологов с разных уголков мира.

ПОДПИСАНИЕ СОГЛАШЕНИЯ ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ПОБРАТИМСКИХ ОТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ПРОВИНЦИЕЙ ГУЙЧЖОУ И ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТЬЮ

25 августа 2021 г. в онлайн-формате состоялся Диалог между ректорами китайских и белорусских университетов и церемония подписания соглашения об установлении побратимских отношений между Провинцией Гуйчжоу и Витебской областью. Во время встречи ректор университета Анатолий Тадеушевич Щастный и президент Гуйчжоуского университета традиционной китайской медицины (КНР) Лю Синдэ рассказали о деятельности и достижениях своих университетов, а также обсудили возможности перспективного сотрудничества учебных заведений.

Мероприятие завершилось подписанием Соглашения об академическом сотрудничестве между Витебским государственным медицинским университетом и Гуйчжоуским университетом традиционной китайской медицины, заложив тем самым основу для развития дальнейшего сотрудничества.

ПОСОЛ ИНДИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ АЛОК РАНДЖАН ДЖА ПОСЕТИЛ ВГМУ



28 сентября 2021 г. Витебский государственный медицинский университет посетил вновь назначенный Чрезвычайный и Полномочный Посол Индии в Республике Беларусь Алок Ранджан Джа с целью ознакомления с образовательным и научным потенциалом университета.

В ходе визита Посол познакомился с университетом, организацией учебного процесса, материально-технической базой, а также принял участие во встрече с индийскими студентами, обучающимися в университете. На встрече с руководством был обсужден широкий спектр

вопросов, посвященный двустороннему сотрудничеству, обсуждены перспективы подготовки высококвалифицированных специалистов и приоритетные направления сотрудничества.

ВИЗИТ ПРОРЕКТОРА ПО РАБОТЕ С ИНОСТРАННЫМИ ОБУЧАЮЩИМИСЯ И МЕЖДУНАРОДНЫМ СВЯЗЯМ ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

В рамках официального визита делегации Волгоградской области в Республику Беларусь 29 сентября 2021 г. состоялась встреча представителей университета с проректором по работе с иностранными обучающимися и международным связям ВолгГМУ Альшук Натальей Александровной.

В ходе посещения университета Н.А. Альшук познакомилась с организацией учебного процесса ВГМУ, материально-технической базой, посетила кафедры клинической микробиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии, а также анатомический музей и электронную библиотеку.

На встрече с руководством ВГМУ обсуждались вопросы, касающиеся возможностей перспективного сотрудничества учебных заведений, а также реализации программ академической мобильности студентов и преподавателей.

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 11.10.2021 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 12,90.

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.
